

UNIVERSITE MOHAMMED V  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE : 2010

THESE N° : 75

**CHIMIOThERAPIE CYTOTOXIQUE ET  
ThERAPIE CIBLEE  
ETUDE DES EFFETS INDESIRABLES HEMATOLOGIQUES**

**THESE**  
PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT  
PAR

Mlle **SAYAGH SANAË**

NEE LE 16/12/1983 A SALE

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE

**MOTS CLES** : chimiothérapie cytotoxique, thérapie ciblée, neutropénie, anémie,  
thrombopénie

**JURY**

**Mr J. TAOUFIK**

Professeur de Chimie Thérapeutique

**Mme C. BENABDALLAH**

Professeur d'Hématologie

**Mr Y. BENSOUDA**

Professeur de Pharmacie Galénique

**Mr M. KHATTAB**

Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGE

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّا نَكُنَّا نَكْفُرُ بِكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



**MOHAMMED V- SOUISSI**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969	: Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI

**ADMINISTRATION :**

Doyen :	Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines	Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Ali BEN OMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général :	Monsieur El Hassan AHELLAT

**PROFESSEURS :**

**Décembre 1967**

1. Pr. TOUNSI Abdelkader Pathologie Chirurgicale

**Février, Septembre, Décembre 1973**

2. Pr. ARCHANE My Idriss\* Pathologie Médicale  
3. Pr. BENOMAR Mohammed Cardiologie  
4. Pr. CHAOUI Abdellatif Gynécologie Obstétrique  
5. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

**Janvier et Décembre 1976**

6. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

**Février 1977**

7. Pr. AGOUMI Abdelaziz Parasitologie  
8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia Hématologie  
9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida Radiologie

**Février Mars et Novembre 1978**

10. Pr. ARHARBI Mohamed Cardiologie  
11. Pr. SLAOUI Abdelmalek Anesthésie Réanimation

**Mars 1979**

12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima Pédiatrie

**Mars, Avril et Septembre 1980**

13. Pr. EL KHAMLIHI Abdeslam Neurochirurgie  
14. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

**Mai et Octobre 1981**

- 15. Pr. BENOMAR Said\*
- 16. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid
- 17. Pr. EL MANOUAR Mohamed
- 18. Pr. HAMMANI Ahmed\*
- 19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
- 20. Pr. SBIHI Ahmed
- 21. Pr. TAOBANE Hamid\*

Anatomie Pathologique  
Cardiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Cardiologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Thoracique

**Mai et Novembre 1982**

- 22. Pr. ABROUQ Ali\*
- 23. Pr. BENOMAR M'hammed
- 24. Pr. BENSOUA Mohamed
- 25. Pr. BENOSMAN Abdellatif
- 26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim
- 27. Pr. JIDAL Bouchaib\*
- 28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie-Cardio-Vasculaire  
Anatomie  
Chirurgie Thoracique  
Biophysique  
Chirurgie Maxillo-faciale  
Physiologie

**Novembre 1983**

- 29. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir\*
- 30. Pr. BALAFREJ Amina
- 31. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Neurochirurgie  
Rhumatologie  
Cardiologie

**Décembre 1984**

- 34. Pr. BOUCETTA Mohamed\*
- 35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil
- 36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 38. Pr. NAJI M'Barek \*
- 39. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie  
Radiothérapie  
Médecine Interne  
Anesthésie -Réanimation  
Immuno-Hématologie  
Chirurgie

**Novembre et Décembre 1985**

- 40. Pr. BENJELLOUN Halima
- 41. Pr. BENSALD Younes
- 42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 43. Pr. IHRAI Hssain \*
- 44. Pr. IRAQI Ghali
- 45. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Pneumo-phtisiologie  
Oto-Rhino-laryngologie

**Janvier, Février et Décembre 1987**

- 46. Pr. AJANA Ali
- 47. Pr. AMMAR Fanid
- 48. Pr. CHAHED OUAZZANI ép.TAOBANE Houria
- 49. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq
- 50. Pr. EL HAITEM Naïma
- 51. Pr. EL MANSOURI Abdellah\*
- 52. Pr. EL YAACOUBI Moradh
- 53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
- 54. Pr. LACHKAR Hassan
- 55. Pr. OHAYON Victor\*

Radiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Gastro-Entérologie  
Pneumo-phtisiologie  
Cardiologie  
Chimie-Toxicologie Expertise  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Médecine Interne

56. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Décembre 1988

- 57. Pr. BENHMAMOUCHE Mohamed Najib
- 58. Pr. DAFIRI Rachida
- 59. Pr. FAIK Mohamed
- 60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Noureddine
- 61. Pr. HERMAS Mohamed
- 62. Pr. TOULOUNE Farida\*

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- 63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia
- 64. Pr. ACHOUR Ahmed\*
- 65. Pr. ADNANOUI Mohamed
- 66. Pr. AOUNI Mohamed
- 67. Pr. AZENDOUR BENACEUR\*
- 68. Pr. BENAMEUR Mohamed\*
- 69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
- 70. Pr. CHAD Bouziane
- 71. Pr. CHKOFF Rachid
- 72. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH
- 73. Pr. HACHIM Mohammed\*
- 74. Pr. HACHIMI Mohamed
- 75. Pr. KHARBACH Aïcha
- 76. Pr. MANSOURI Fatima
- 77. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
- 78. Pr. SEDRATI Omar\*
- 79. Pr. TAZI Saoud Anas
- 80. Pr. TERHZZAZ Abdellah\*

Février Avril Juillet et Décembre 1991

- 81. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
- 82. Pr. ATMANI Mohamed\*
- 83. Pr. AZZOUZI Abderrahim
- 84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa
- 85. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
- 86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
- 87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif
- 88. Pr. BENSOUDA Yahia
- 89. Pr. BERRAHO Amina
- 90. Pr. BEZZAD Rachid
- 91. Pr. CHABRAOUI Layachi
- 92. Pr. CHANA El Houssaine\*
- 93. Pr. CHERRAH Yahia
- 94. Pr. CHOKAIRI Omar
- 95. Pr. FAJRI Ahmed\*
- 96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed\*
- 97. Pr. KHATTAB Mohamed
- 98. Pr. NEJMI Maati
- 99. Pr. OUAALINE Mohammed\*
- 100. Pr. SOULAYMANI ép. BENCHEIKH Rachida
- 101. Pr. TAOUFIK Jamal

Neurologie

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Urologie  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
Traumatologie Orthopédie  
Médecine Interne

Cardiologie  
Chirurgicale  
Médecine Interne  
Médecine Interne  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Radiologie  
Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Pathologie Chirurgicale  
Pédiatrique  
Médecine-Interne  
Urologie  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Neurologie  
Dermatologie  
Anesthésie Réanimation  
Ophtalmologie

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Hématologie  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Ophtalmologie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
Pharmacologie  
Chimie thérapeutique

### Décembre 1992

- 102. Pr. AHALLAT Mohamed
- 103. Pr. BENOUDA Amina
- 104. Pr. BENSOUA Adil
- 105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
- 106. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
- 107. Pr. CHAKIR Nouredine
- 108. Pr. CHRAIBI Chafiq
- 109. Pr. DAOUDI Rajae
- 110. Pr. DEHAYNI Mohamed\*
- 111. Pr. EL HADDOURY Mohamed
- 112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
- 113. Pr. FELLAT Rokaya
- 114. Pr. GHAFIR Driss\*
- 115. Pr. JIDDANE Mohamed
- 116. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
- 117. Pr. TAGHY Ahmed
- 118. Pr. ZOUHDI Mimoun

- Chirurgie Générale
- Microbiologie
- Anesthésie Réanimation
- Radiologie
- Gastro-Entérologie
- Radiologie
- Gynécologie Obstétrique
- Ophtalmologie
- Gynécologie Obstétrique
- Anesthésie Réanimation
- Neurochirurgie
- Cardiologie
- Médecine Interne
- Anatomie
- Gynécologie Obstétrique
- Chirurgie Générale
- Microbiologie

### Mars 1994

- 119. Pr. AGNAOU Lahcen
- 120. Pr. AL BAROUDI Saad
- 121. Pr. ARJI Moha\*
- 122. Pr. BENCHERIFA Fatiha
- 123. Pr. BENJAAFAR Nouredine
- 124. Pr. BENJELLOUN Samir
- 125. Pr. BENRAIS Nozha
- 126. Pr. BOUNASSE Mohammed\*
- 127. Pr. CAOUI Malika
- 128. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
- 129. Pr. EL AMRANI ép. AHALLAT Sabah
- 130. Pr. EL AOUDAD Rajae
- 131. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
- 132. Pr. EL HASSANI My Rachid
- 133. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
- 134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid\*
- 135. Pr. ERROUGANI Abdelkader
- 136. Pr. ESSAKALI Malika
- 137. Pr. ETTAYEBI Fouad
- 138. Pr. HADRI Larbi\*
- 139. Pr. HDA Ali\*
- 140. Pr. HASSAM Badredine
- 141. Pr. IFRINE Lahssan
- 142. Pr. JELTHI Ahmed
- 143. Pr. MAHFOUD Mustapha
- 144. Pr. MOUDENE Ahmed\*
- 145. Pr. MOSSEDDAQ Rachid\*
- 146. Pr. OULBACHA Said
- 147. Pr. RHRAB Brahim
- 148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima
- 149. Pr. SLAOUI Anas

- Ophtalmologie
- Chirurgie Générale
- Anesthésie Réanimation
- Ophtalmologie
- Radiothérapie
- Chirurgie Générale
- Biophysique
- Pédiatrie
- Biophysique
- Endocrinologie et Maladies Métabolique
- Gynécologie Obstétrique
- Immunologie
- Traumatologie Orthopédie
- Radiologie
- Médecine Interne
- Chirurgie Cardio- Vasculaire
- Chirurgie Générale
- Immunologie
- Chirurgie Pédiatrique
- Médecine Interne
- Médecine Interne
- Dermatologie
- Chirurgie Générale
- Anatomie Pathologique
- Traumatologie Orthopédie
- Traumatologie Orthopédie
- Neurologie
- Chirurgie Générale
- Gynécologie Obstétrique
- Dermatologie
- Chirurgie Cardio-vasculaire

### Mars 1994

- 150. Pr. ABBAR Mohamed\*
- 151. Pr. ABDELHAK M'barek
- 152. Pr. BELAIDI Halima
- 153. Pr. BARHMI Rida Slimane
- 154. Pr. BENTAHILA Abdelali
- 155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
- 156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
- 157. Pr. CHAMI Ilham
- 158. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
- 159. Pr. EL ABBADI Najia
- 160. Pr. HANINE Ahmed\*
- 161. Pr. JALIL Abdelouahed
- 162. Pr. LAKHDAR Amina
- 163. Pr. MOUANE Nezha

Urologie  
Chirurgie - Pédiatrique  
Neurologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Gynécologie -Obstétrique  
Traumatologie -Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Neurochirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

### Mars 1995

- 164. Pr. ABOUQUAL Redouane
- 165. Pr. AMRAOUI Mohamed
- 166. Pr. BAIDADA Abdelaziz
- 167. Pr. BARGACH Samir
- 168. Pr. BELLAHNECH Zakaria
- 169. Pr. BEDDOUCHE Amqrane\*
- 170. Pr. BENAZZOUZ Mustapha
- 171. Pr. CHAARI Jilali\*
- 172. Pr. DIMOU M'barek\*
- 173. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine\*
- 174. Pr. EL MESNAOUI Abbes
- 175. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
- 176. Pr. FERHATI Driss
- 177. Pr. HASSOUNI Fadil
- 178. Pr. HDA Abdelhamid\*
- 179. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
- 180. Pr. IBRAHIMY Wafaa
- 182. Pr. BENOMAR ALI
- 183. Pr. BOUGTAB Abdesslam
- 184. Pr. ER RIHANI Hassan
- 185. Pr. EZZAITOUNI Fatima
- 186. Pr. KABBAJ Najat
- 187. Pr. LAZRAK Khalid (M)
- 188. Pr. OUTIFA Mohamed\*

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Urologie  
Urologie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
Cardiologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Néphrologie  
Radiologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique

### Décembre 1996

- 189. Pr. AMIL Touriya\*
- 190. Pr. BELKACEM Rachid
- 191. Pr. BELMAHI Amin
- 192. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
- 193. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
- 194. Pr. EL MELLOUKI Ouafae\*
- 195. Pr. GAMRA Lamiae
- 196. Pr. GAOUZI Ahmed
- 197. Pr. MAHFOUDI M'barek\*
- 198. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Chirurgie réparatrice et plastique  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Parasitologie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Générale

199. Pr. MOHAMMADI Mohamed  
200. Pr. MOULINE Soumaya  
201. Pr. OUADGHIRI Mohamed  
202. Pr. OUZEDDOUN Naima  
203. Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Médecine Interne  
Pneumo-phtisiologie  
Traumatologie – Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie

#### Novembre 1997

204. Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
205. Pr. BEN AMAR Abdesselem  
206. Pr. BEN SLIMANE Lounis  
207. Pr. BIROUK Nazha  
208. Pr. BOULAICH Mohamed  
209. Pr. CHAOUIR Souad\*  
210. Pr. DERRAZ Said  
211. Pr. ERREIMI Naima  
212. Pr. FELLAT Nadia  
213. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra  
214. Pr. HAIMEUR Charki\*  
215. Pr. KADDOURI Nouredine  
216. Pr. KANOUNI NAWAL  
217. Pr. KOUTANI Abdellatif  
218. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
219. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
220. Pr. NAZZI M'barek\*  
221. Pr. OUAHABI Hamid\*  
222. Pr. SAFI Lahcen\*  
223. Pr. TAOUFIQ Jallal  
224. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie – Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Neurologie  
O.RL.  
Radiologie  
Neurochirurgie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Radiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie – Pédiatrique  
Physiologie  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Neurologie  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

#### Novembre 1998

225. Pr. BENKIRANE Majid\*  
226. Pr. KHATOURI Ali\*  
227. Pr. LABRAIMI Ahmed\*

Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique

#### Novembre 1998

228. Pr. AFIFI RAJAA  
229. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali\*  
230. Pr. ALOUANE Mohammed\*  
231. Pr. LACHKAR Azouz  
232. Pr. LAHLOU Abdou  
233. Pr. MAFTAH Mohamed\*  
234. Pr. MAHASSINI Najat  
235. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
236. Pr. MANSOURI Abdelaziz\*  
237. Pr. NASSIH Mohamed\*  
238. Pr. RIMANI Mouna  
239. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Gastro - Entérologie  
Pneumo-phtisiologie  
Oto- Rhino- Laryngologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Neurochirurgie  
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo Faciale  
Anatomie Pathologique  
Neurologie

#### Janvier 2000

240. Pr. ABID Ahmed\*  
241. Pr. AIT OUMAR Hassan  
242. Pr. BENCHERIF My Zahid  
243. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Pédiatrie

244. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
245. Pr. CHAOUI Zineb  
246. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
247. Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
248. Pr. EL FTOUH Mustapha  
249. Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
250. Pr. EL OTMANYAzzedine  
251. Pr. GHANNAM Rachid  
252. Pr. HAMMANI Lahcen  
253. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim  
254. Pr. ISMAILI Hassane\*  
255. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss  
256. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
257. Pr. TACHINANTE Rajae  
258. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

#### Novembre 2000

259. Pr. AIDI Saadia  
260. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed  
261. Pr. AJANA Fatima Zohra  
262. Pr. BENAMR Said  
263. Pr. BENCHEKROUN Nabih  
264. Pr. BOUSSELMANE Nabile\*  
265. Pr. BOUTALEB Najib\*  
266. Pr. CHERTI Mohammed  
267. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
268. Pr. EL HASSANI Amine  
269. Pr. EL IDGHIRI Hassan  
270. Pr. EL KHADER Khalid  
271. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
272. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
273. Pr. HSSAIDA Rachid\*  
274. Pr. MANSOURI Aziz  
275. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia  
276. Pr. RZIN Abdelkader\*  
277. Pr. SEFIANI Abdelaziz  
278. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Neurologie  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Neurologie  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Ophtalmologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Génétique  
Réanimation Médicale

#### PROFESSEURS AGREGES :

##### Décembre 2001

279. Pr. ABABOU Adil  
280. Pr. AOUAD Aicha  
281. Pr. BALKHI Hicham\*  
282. Pr. BELMEKKI Mohammed  
283. Pr. BENABDELJLIL Maria  
284. Pr. BENAMAR Loubna  
285. Pr. BENAMOR Jouda  
286. Pr. BENELBARHDADI Imane  
287. Pr. BENNANI Rajae  
288. Pr. BENOUACHANE Thami  
289. Pr. BENYOUSSEF Khalil  
290. Pr. BERRADA Rachid  
291. Pr. BEZZA Ahmed\*  
292. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi

Anesthésie-Réanimation  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Rhumatologie  
Anatomie

293. Pr. BOUHOUCHE Rachida  
 294. Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
 295. Pr. CHAT Latifa  
 296. Pr. CHELLAOUI Mounia  
 297. Pr. DAALI Mustapha\*  
 298. Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
 299. Pr. EL HAJJOUI Ghziel Samira  
 300. Pr. EL HJRI Ahmed  
 301. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
 302. Pr. EL MADHI Tarik  
 303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid  
 304. Pr. EL OUNANI Mohamed  
 305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil  
 306. Pr. ETTAIR Said  
 307. Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
 308. Pr. GOURINDA Hassan  
 309. Pr. HRORA Abdelmalek  
 310. Pr. KABBAJ Saad  
 311. Pr. KABIRI El Hassane\*  
 312. Pr. LAMRANI Moulay Omar  
 313. Pr. LEKEHAL Brahim  
 314. Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
 315. Pr. MEDARHRI Jalil  
 316. Pr. MIKDAME Mohammed\*  
 317. Pr. MOHSINE Raouf  
 318. Pr. NABIL Samira  
 319. Pr. NOUINI Yassine  
 320. Pr. OUALIM Zouhir\*  
 321. Pr. SABBAH Farid  
 322. Pr. SEFIANI Yasser  
 323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia  
 324. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Cardiologie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Anesthésie-Réanimation  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Pédiatrie  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Chirurgie Générale  
 Anesthésie-Réanimation  
 Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Médecine Interne  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Urologie  
 Néphrologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Pédiatrie  
 Urologie

#### Décembre 2002

325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
 326. Pr. AMEUR Ahmed\*  
 327. Pr. AMRI Rachida  
 328. Pr. AOURARH Aziz\*  
 329. Pr. BAMOU Youssef \*  
 330. Pr. BELGHITI Laila  
 331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
 332. Pr. BENBOUAZZA Karima  
 333. Pr. BENZEKRI Laila  
 334. Pr. BENZOUBEIR Nadia\*  
 335. Pr. BERADY Samy\*  
 336. Pr. BERNOUSSI Zakiya  
 337. Pr. BICHA Mohamed Zakarya  
 338. Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
 339. Pr. CHKIRATE Bouchra  
 340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
 341. Pr. EL ALJ Haj Ahmed  
 342. Pr. EL BARNOUSSI Leila  
 343. Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
 344. Pr. EL MANSARI Omar\*

Anatomie Pathologique  
 Urologie  
 Cardiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Biochimie-Chimie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Rhumatologie  
 Dermatologie  
 Gastro – Entérologie  
 Médecine Interne  
 Anatomie Pathologique  
 Psychiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Urologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale

345. Pr. ES-SADEL Abdelhamid  
 346. Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
 347. Pr. HADDOUR Leila  
 348. Pr. HAJJI Zakia  
 349. Pr. IKEN Ali  
 350. Pr. ISMAEL Farid  
 351. Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
 352. Pr. KRIOULE Yamina  
 353. Pr. LAGHMARI Mina  
 354. Pr. MABROUK Hfid\*  
 355. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
 356. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
 357. Pr. MOUSTAINE My Rachid  
 358. Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
 359. Pr. OUJILAL Abdelilah  
 360. Pr. RACHID Khalid \*  
 361. Pr. RAISS Mohamed  
 362. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
 363. Pr. RHOU Hakima  
 364. Pr. RKIOUAK Fouad\*  
 365. Pr. SIAH Samir \*  
 366. Pr. THIMOU Amal  
 367. Pr. ZENTAR Aziz\*  
 368. Pr. ZRARA Ibtisam\*

**Janvier 2004**

369. Pr. ABDELLAH El Hassan  
 370. Pr. AMRANI Mariam  
 371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
 372. Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
 373. Pr. BENRAMDANE Larbi\*  
 374. Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
 375. Pr. BOULAADAS Malik  
 376. Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
 377. Pr. CHERRADI Nadia  
 378. Pr. EL FENNI Jamal\*  
 379. Pr. EL HANCI Zaki  
 380. Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
 381. Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
 382. Pr. HACHI Hafid  
 383. Pr. JABOUIRIK Fatima  
 384. Pr. KARMANE Abdelouahed  
 385. Pr. KHABOUZE Samira  
 386. Pr. KHARMAZ Mohamed  
 387. Pr. LEZREK Mohammed\*  
 388. Pr. MOUGHIL Said  
 389. Pr. NAOUMI Asmae\*  
 390. Pr. SAADI Nozha  
 391. Pr. SASSENOU Ismail\*  
 392. Pr. TARIB Abdelilah\*  
 393. Pr. TIJAMI Fouad  
 394. Pr. ZARZUR Jamila

Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Ophtalmologie  
 Urologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Médecine Interne  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Générale  
 Pneumo-phtisiologie  
 Néphrologie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Anesthésie Réanimation  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Anatomie Pathologique

Ophtalmologie  
 Anatomie Pathologique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chimie Analytique  
 Anesthésie Réanimation  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Neurologie  
 Anatomie Pathologique  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Urologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Gastro-Entérologie  
 Pharmacie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Cardiologie

Janvier 2005

395. Pr. ABBASSI Abdelah  
396. Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
397. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
398. Pr. ALLALI fadoua  
399. Pr. AMAR Yamama  
400. Pr. AMAZOUZI Abdellah  
401. Pr. AZIZ Nouredine\*  
402. Pr. BAHIRI Rachid  
403. Pr. BARAKAT Amina  
404. Pr. BENHALIMA Hanane  
405. Pr. BENHARBIT Mohamed  
406. Pr. BENYASS Aatif  
407. Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
408. Pr. BOUKALATA Salwa  
409. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
410. Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
411. Pr. EL HAMZA OUI Sakina  
412. Pr. HAJJI Leila  
413. Pr. HESSISSEN Leila  
414. Pr. JIDAL Mohamed\*  
415. Pr. KARIM Abdelouahed  
416. Pr. KENDOUCI Mohamed\*  
417. Pr. LAAROUSSI Mohamed  
418. Pr. LYACOUBI Mohammed  
419. Pr. NIAMANE Radouane\*  
420. Pr. RAGALA Abdelhak  
421. Pr. REGRAGUI Asmaa  
422. Pr. SBIHI Souad  
423. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam  
424. Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Rhumatologie  
Néphrologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
Ophtalmologie  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Cardiologie  
Chirurgie Cardio Vasculaire  
Parasitologie  
Rgumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Anatomie Pathologique  
Histo Embryologie Cytogénétique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

425. Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
426. Pr. AFIFI Yasser  
427. Pr. AKJOUJ Said\*  
428. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra  
429. Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
430. Pr. BENCHEIKH Razika  
431. Pr. BIYI Abdelhamid\*  
432. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
433. Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
434. Pr. CHEIKHAOUI Younes  
435. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
436. Pr. DOGHMI Nawal  
437. Pr. ESSAMRI Wafaa  
438. Pr. FELLAT Itissam  
439. Pr. FAROUDY Mamoun  
440. Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
441. Pr. HARMOUCHE Hicham  
442. Pr. HNAFI Sidi Mohamed\*  
443. Pr. IDRIS LAHLOU Amine  
444. Pr. JROUNDI Laila  
445. Pr. KARMOUNI Tariq

Rhumatologie  
Dermatologie  
Radiologie  
Dermatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie – Pédiatrique  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Urologie  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie

- 446. Pr. KILI Amina
- 447. Pr. KISRA Hassan
- 448. Pr. KISRA Mounir
- 449. Pr. KHARCHAFI Aziz\*
- 450. Pr. LMIMOUNI Badreddine\*
- 451. Pr. MANSOURI Hamid\*
- 452. Pr. NAZIH Naoual
- 453. Pr; OUANASS Abderrazzak
- 454. Pr. SAFI Soumaya\*
- 455. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
- 456. Pr. SEFIANI Sana
- 457. Pr. SOUALHI Mouna
- 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Pédiatrie  
 Psychiatrie  
 Chirurgie – Pédiatrique  
 Médecine Interne  
 Parasitologie  
 Radiothérapie  
 O.R.L  
 Psychiatrie  
 Endocrinologie  
 Psychiatrie  
 Anatomie Pathologique  
 Pneumo-Phtisiologie  
 Pneumo-Phtisiologie

**ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES**  
**PROFESSEURS**

- 1. Pr. ALAMI OUHABI Naima
- 2. Pr. ALAOUI KATIM
- 3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
- 4. Pr. ANSAR M'hammed
- 5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
- 6. Pr. BOURJOUANE Mohamed
- 7. Pr. DRAOUI Mustapha
- 8. Pr. EL GUESSABI Lahcen
- 9. Pr. ETTAIB Abdelkader
- 10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
- 11. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
- 12. Pr. REDHA Ahlam
- 13. Pr. TELLAL Saida\*
- 14. Pr. TOUATI Driss
- 15. Pr. ZELLOU Amina

Biochimie  
 Pharmacologie  
 Histologie – Embryologie  
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique  
 Applications Pharmaceutiques  
 Microbiologie  
 Chimie Analytique  
 Pharmacognosie  
 Zootechnie  
 Pharmacologie  
 Chimie Organique  
 Biochimie  
 Biochimie  
 Pharmacognosie  
 Chimie Organique

\* *Enseignants Militaires*

# *Dédicaces*

*Je dédie cette thèse à...*

*A ceux qui me sont les plus chers*

*A ceux qui ont toujours cru en moi*

*A ceux qui m'ont toujours encouragé*

*Je dédie cette thèse*

***A ma très chère Mama Rkia GMIRA***

***Mama, je me trompais au début en pensant qu'en grandissant je vais pouvoir te récompenser pour tous les sacrifices que tu as fais pour moi, car en ce moment j'ai bien compris que je peux faire tout ce que je veux, je ne serai jamais capable de te récompenser***

***Tu n'es pas pour moi qu'une simple Mama, mais tu représente pour moi le symbole du sacrifice, de la force et de la bonté***

***Accepte, chère mama, cette petite dédicace de ma part***

***A mon cher Baba Abdellilah SAYAGH***

***Cher Baba, je ne sais pas comment te remercier pour tous ce  
que tu as fourni pour répondre à mes besoins depuis ma  
naissance et jusqu'à ce jour***

***Je salut vivement en toi ta croyance, ton sérieux et ta  
sympathie***

***Accepte, cher Papa, cette petite dédicace de ma part***

***A ma chère sœur Majdouline SAYAGH***

***Chère Majdouline, tu es la plus belle sœur du monde,  
J'adore ta gentillesse et ta sympathie et je t'aime très fort***

***Tu étais toujours à mes cotés***

***Accepte, chère sœur cette petite dédicace de ma part***

*A ma chère sœur Najwa SAYAGH*

*Chère sœur,*

*Je l'ai toujours avoué et je l'avoue encore*

*Je t'aime très fort*

*Tu es belle, sympa et très chère*

***A mon très cher frère Fahd SAYAGH***

***Cher frère, si j'avais participé à une compétition des filles  
qui ont le meilleur frère, je suis sûr que j'allais gagner***

***Mais je préfère qu'ils n'organisent pas ce genre de  
compétitions car on aura des problèmes concernant la  
division du prix***

# *Remerciements*

*A notre maître et président de thèse*  
*Monsieur le Professeur Jamal TAOUFIQ*  
*Professeur de Chimie thérapeutique*

*A l'honneur que vous me faites en acceptant de présider le*  
*jury de ma thèse.*

*Je profite de l'occasion pour témoigner ma profonde*  
*reconnaissance pour vos qualités humaines*

*L'ampleur de vos connaissances et la rigueur de votre*  
*enseignement ont toujours suscité mon admiration.*

*Veillez trouver ici, l'expression de ma grande estime*

*A notre maître et rapporteur de thèse*

*Madame le Professeur*

*Chahrazad BENABDALLAH – GUEDIRA*

*Professeur d'Hématologie*

*Chère maître, c'est un grand honneur pour moi de travailler  
ma thèse sous votre encadrement*

*Je vous remercie vivement pour votre gentillesse et votre  
écoute*

*Vous n'êtes pas pour moi seulement une encadrante, mais  
vous êtes un grand exemple que je suis pour toute ma vie  
professionnelle*

*Vos conseils et remarques m'ont été d'un grand apport  
pour la réalisation de ce travail*

*J'admire profondément votre gentillesse extrême, votre  
compétence pratique, vos qualités humaines et  
professionnelles ainsi que votre entière disponibilité*

*Veillez trouver ici, chère maître, l'expression de notre  
gratitude et ma grande estime*

*A notre maître et juge de thèse*  
*Monsieur le Professeur Yahia BENSOUDA*  
*Professeur de Pharmacie Galénique*

*C'est pour moi, cher maître, un grand honneur de vous voir  
parmi les juges de ma thèse*

*Permettez-moi de vous remercier infiniment pour votre  
accord que vous m'avez formulé sans conditions*

*Votre dévouement, vos valeurs humaines et votre  
compétence m'ont donné tonus, ardeur et confiance*

*Puisse Dieu le tout puissant vous accorder une florissante  
santé, un prospère avenir et une vie couronnée de succès*

*A notre maître et juge de thèse*  
*Monsieur le Professeur Mohammed KHATTAB*  
*Professeur de Pédiatrie*

*Je vous remercie vivement de l'honneur que vous me faites*  
*en siégeant parmi notre jury de thèse*

*Je vous suis très reconnaissante de la spontanéité et de*  
*l'amabilité avec lesquelles vous avez accepté de juger ce*  
*travail*

*Veillez croire cher maître à l'assurance de ma grande*  
*estime et sincère reconnaissance*

***A Docteur Ammor et Docteur Bouajaj***

*Je tiens à remercier vivement mes chers dirigeants Monsieur Ammor et Monsieur Bouajaj pour l'accord sans conditions qu'ils m'ont fourni pour travailler sur leurs dossiers et pour les conseils qui m'ont fourni au cours de mon travail.*

# Sommaire

<b>Introduction</b> .....	1
<b>Patients et méthodes</b> .....	5
<b>Résultats</b> .....	9
<b>I- Les caractéristiques de la population</b> .....	10
<b>II- La chimiothérapie</b> .....	15
<b>1- Les protocoles</b> .....	15
<i>a- Le cancer du sein</i> .....	15
<i>b- Le cancer colorectal</i> .....	15
<i>c- Le cancer du poumon</i> .....	16
<i>d- Le cancer de l'estomac</i> .....	16
<i>e- Le LMNH</i> .....	16
<i>f- Le cancer du pancréas</i> .....	16
<b>2- La voie d'administration</b> .....	17
<b>3- La posologie</b> .....	17
<b>4- Le nombre de cycle par protocole</b> .....	18
<b>5- La fréquence de prise</b> .....	18
<b>6- La durée de la perfusion</b> .....	19
<b>7- Les médicaments associés aux anticancéreux</b> .....	19
<b>8- L'évolution</b> .....	20
<b>III- Les effets indésirables hématologiques</b> .....	21
<b>1- La nature des EIH</b> .....	22
<b>2- Les grades des EIH</b> .....	22
<i>Les toxicités de grade 3 et 4</i> .....	23
<b>3- Les EIH et l'âge des patients</b> .....	25
<b>4- Les EIH et le sexe des patients</b> .....	26
<b>5- Les EIH et les protocoles thérapeutiques</b> .....	27
<i>a- Les protocoles présentant le plus d'EIH</i> .....	27
<i>b- Les cycles les plus fréquents</i> .....	29
<i>c- Les EIH et familles thérapeutiques</i> .....	30

d-	<i>La comparaison des protocoles simples et combinés.....</i>	32
e-	<i>La chimiothérapie cytotoxique et la thérapie ciblée.....</i>	37
6-	<b>Le traitement des EIH .....</b>	41
<b>Discussion.....</b>		44
I-	<b>Les caractéristiques de la population.....</b>	46
II-	<b>Les Effets indésirables hématologiques.....</b>	47
1-	<b>L'âge et le sexe.....</b>	48
a-	<i>L'âge.....</i>	48
b-	<i>Le sexe.....</i>	50
2-	<b>L'étude des EIH.....</b>	52
a-	<i>La toxicité des protocoles.....</i>	53
b-	<i>La nature des EIH.....</i>	54
c-	<i>Les mono et les poly chimiothérapies.....</i>	58
d-	<i>La toxicité des agents biologiques.....</i>	62
3-	<b>Le traitement des EIH.....</b>	65
a-	<i>Les leuco-neutropénies.....</i>	65
b-	<i>Les anémies.....</i>	66
c-	<i>Les thrombopénies.....</i>	67
III-	<b>Les protocoles de la chimiothérapie.....</b>	69
1-	<b>Les protocoles.....</b>	73
a-	<i>Le cancer du sein.....</i>	73
b-	<i>Le cancer de la prostate.....</i>	77
c-	<i>Le LMNH.....</i>	77
d-	<i>Le cancer colorectal.....</i>	78
e-	<i>Le cancer du poumon.....</i>	79
f-	<i>Le cancer de l'estomac.....</i>	80
g-	<i>Le cancer du pancréas.....</i>	81
h-	<i>Les autres cancers.....</i>	81
2-	<b>L'étude complémentaire des protocoles utilisés.....</b>	82
1-	<i>La posologie.....</i>	82
2-	<i>La voie d'administration.....</i>	82

3-	<i>Les molécules associées dans un protocole</i> .....	83
4-	<i>L'intervalle entre les cycles</i> .....	85
5-	<i>La durée de la perfusion</i> .....	86
IV-	<b>Les points faibles, les points forts et les propositions</b> .....	87
	<b>Conclusion</b> .....	89
	<b>Résumés</b>	
	<b>Références</b>	
	<b>Annexes</b>	
	<b>Annexe 1</b> : Fiche individuelle de description des EIH	
	<b>Annexe 2</b> : Tableaux exhaustifs des EIH obtenus	
	<b>Annexe 3</b> : Bon pour NFS	

# **Introduction**

. Le cancer est une pathologie pour laquelle le pronostic vital est très défavorable malgré le développement de thérapeutiques ciblées. Ceci est dû à plusieurs facteurs, dont l'agressivité de la maladie elle-même, la grande possibilité de complication en métastases incontrôlables, mais également la nature des mécanismes thérapeutiques très agressifs sur le développement cellulaire de l'organisme.

La chimiothérapie cytotoxique agit en effet par blocage de la multiplication cellulaire des cellules tumorales mais également de l'ensemble des cellules à renouvellement rapide en particulier les lignées hématopoïétiques (1). Cette myélosuppression et ses complications représentent la toxicité majeure limitant l'utilisation de la chimiothérapie anticancéreuse (2).

L'abaissement du taux des cellules sanguines peut être passager et tolérable comme il peut exposer l'organisme à des troubles engageant le pronostic vital et devant être pris en charge en ambulatoire. Ces désordres sont la survenue d'une neutropénie sévère pouvant se compliquer d'infection grave, d'une anémie sévère menaçant l'ensemble des fonctions vitales de l'organisme ou d'une thrombopénie conduisant à des hémorragies difficilement contrôlables.

Les effets indésirables hématologiques (EIH) provoquent non seulement douleurs et détresse, mais ils impactent également la qualité de vie et la tolérance du patient au traitement (3,4). Ils contribuent à accroître la morbidité et la mortalité directement par les perturbations qu'ils entraînent et indirectement

en limitant l'efficacité du traitement par le recours aux diminutions de doses ou l'arrêt du protocole (5-10). En plus, ces toxicités augmentent significativement le coût de la prise en charge du malade par un besoin accru des traitements de soutien (11-14).

Au début de leur ère, les thérapeutiques ciblées anticancéreuses ont apporté de grands espoirs pour l'efficacité et l'innocuité des traitements antinéoplasiques. L'expérience de leur utilisation a montré que, malgré leur mécanisme d'action plus spécifique, ces molécules potentialisent en réalité les EIH des chimiothérapies cytotoxiques. Divers mécanismes peuvent entrer en jeu comme l'inhibition de la réparation de l'ADN pour le bevacizumab (15).

### ***Objectifs de l'étude***

Dans ce sens, nous avons jugé intéressant d'étudier les toxicités hématologiques des thérapeutiques anticancéreuses. A travers ce travail nous voulons estimer le taux de survenue des EIH et leur gravité en étudiant différents protocoles de chimiothérapie cytotoxique et/ou de thérapeutiques ciblées utilisés dans le traitement des cancers solides et des lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH) chez des patients admis à l'Hôpital Universitaire Cheikh Zayed à l'unité de chimiothérapie entre février 2007 et décembre 2009. Seuls les dossiers de deux chimiothérapeutes ont été traités.

Nous avons également déterminé les mesures prises à l'égard de ces toxicités. Une comparaison est réalisée entre les EIH rencontrés dans notre série et ceux décrits dans la littérature.

Ce travail va permettre de mettre en place un bon d'examen biologique à cocher pour la Numération Formule Sanguine (NFS) de contrôle pour les patients sous chimiothérapie cytotoxique et/ou thérapie ciblée afin de pouvoir mieux valider et interpréter les résultats biologiques obtenus.

# **Patients et méthodes**

Il s'agit d'une étude rétrospective reposant sur l'exploitation d'un ensemble de dossiers de patients souffrants de cancers solides ou de LMNH admis à l'unité de chimiothérapie à l'Hôpital Universitaire Cheikh Zayed entre février 2007 et décembre 2009 pour la prise en charge de leurs pathologies néoplasiques.

La fiche d'exploitation que nous avons choisi d'appeler « Fiche individuelle de description des effets indésirables »<sup>1</sup> nous renseigne sur les caractéristiques épidémiologiques des patients (âge, sexe), la nature de la tumeur et son grade ainsi que l'existence éventuelle de métastases.

Un premier tableau schématise les lignes de traitement, le schéma des cycles, les molécules utilisées avec leurs posologies, les durées de perfusion et les NFS de contrôle qui ont été effectuées. Ce tableau mentionne également l'évolution de la maladie en fonction des valeurs des marqueurs tumoraux et la présence ou non d'un traitement par radiothérapie.

Un deuxième tableau mentionne chaque épisode d'EIH tout en mettant la référence de la ligne du traitement et du cycle, la profondeur en fonction des grades définis par le National Cancer Institute (NCI) (16) et les mesures correctives éventuellement prises.

D'après les recommandations du NCI (**Tableau 1**) qui sont elles-mêmes les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la leucopénie a été définie par un taux de globules blancs inférieur à  $4.10^3$  éléments/ml, la neutropénie par un taux de polynucléaires neutrophiles inférieur

---

1 Annexe 1

à  $2.10^3$  éléments/ml, l'anémie par un taux d'hémoglobine inférieur à 11g/100ml et la thrombopénie par un taux de plaquettes inférieur à  $100.10^3$  éléments/ml.

Un taux de lymphocytes inférieur à 1000 éléments/ml définit une lymphopénie.

Une classification en grades des EIH a été également effectuée pour chaque épisode rencontré.

**Tableau 1.** Effets indésirables hématologiques de la chimiothérapie selon la classification de l'OMS

Toxicité hématologique	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Leucocytes ( $10^3/mm^3$ )	$\geq 4$	3-3.9	2-2.9	1-1.9	< 1
Polynucléaires neutrophiles ( $10^3/mm^3$ )	$\geq 2$	1.5-1.9	1-1.4	0.5-0.9	< 0.5
Hémoglobine (Adulte)	$\geq 11g/100ml$	9.5-10.9g/ 100ml	8-9.4g/ 100ml	6.5-7.9g/ 100ml	< 6.5g/ 100ml
Plaquettes ( $10^3/mm^3$ )	$\geq 100$	75-99	50-74	25-49	< 25
Hémorragie	Absence	Pétéchies	Modérée	Moyenne	Très importante

Afin de procéder à une évaluation standard des protocoles, plusieurs règles ont été proposées :

- Chaque cycle de chimiothérapie est interprété individuellement,
- La première NFS de contrôle doit dater d'au moins sept jours avant le début de la chimiothérapie,
- Si la NFS de contrôle n'est pas effectuée avant un cycle, seuls les taux de paramètres hématologiques de grade égal ou supérieur à 2

sur la NFS suivante sont considérés comme EIH dû à ce cycle. Ceci est expliqué par le fait que la chimiothérapie peut être administrée même lorsque le taux d'un paramètre hématologique est au grade 1,

- Si la NFS de contrôle n'est pas effectuée après un cycle, le précédent est considéré comme non exploitable,
- Les cycles comportant une radiothérapie concomitante à la chimiothérapie sont considérés comme non exploitables, ceci est expliqué par l'effet synergique de la radiothérapie sur les effets indésirables hématologiques,
- Si un paramètre est bas avant un cycle de chimiothérapie, seul le passage à un grade supérieur est considéré comme EIH dû à ce cycle. En cas de diminution sans passage à un autre grade, l'effet n'est pas pris en compte.

Il est important de signaler qu'en raison de l'hétérogénéité des cancers et des protocoles dans notre étude, les résultats sont exprimés en fonction du nombre de cycles exploitables et non pas en fonction du nombre de patients.

Le traitement des résultats à été effectué sur le logiciel Excel2007.

# Résultats

Dans le premier paragraphe, nous allons exposer les caractéristiques de la page avant de présenter les protocoles et de rapporter les effets indésirables rencontrés.

L'hétérogénéité des cancers et par conséquent la multitude des protocoles utilisés, au nombre de 59, ont rendu difficile l'exploitation des résultats.

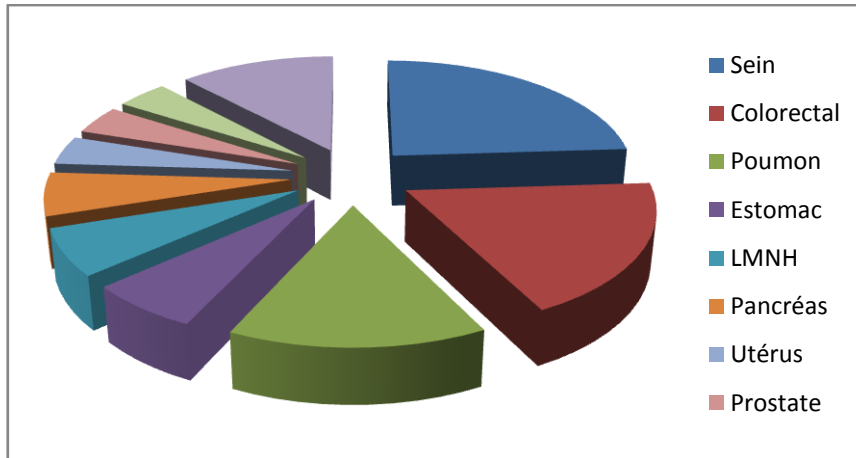
Certaines informations manquaient dans certains dossiers comme celles concernant l'évolution de la maladie.

### **I- Les caractéristiques de la population**

Le nombre de dossiers colligés était de 195 dossiers dont seulement 141 sont exploitables. 54 dossiers (soit 35%) ne sont pas exploitables pour diverses raisons : absence de renseignement sur le cancer (22 cas), manque de NFS de contrôle (11 cas), nombre de cycles non représentatif (11 cas), radiothérapie concomitante (9cas) ou présence d'un profil hématologique inflammatoire qui peut cacher une cytopénie existante (1cas).

Sur les 141 patients traités, 132 cas ont eu un cancer solide et 9 cas un LMNH. L'âge moyen des patients est de 60 ans avec des extrêmes entre 26 et 86 ans. 75 patients sont de sexe masculin et 62 de sexe féminin.

Comme présenté dans la **figure 1** et le **tableau 2**, le cancer du sein est le plus fréquent dans notre population (24%) suivi du cancer colorectal (18.5%) et du cancer du poumon (14.5%). Le cancer de l'estomac (6.5%), le LMNH (6.5%) et le cancer du pancréas (6%) sont moins rencontrés. D'autres tumeurs ont été également diagnostiquées mais avec des pourcentages très faibles notamment les néoplasies prostatique, utérine et ovarienne.



**Figure 1.** Cancers rencontrés  
**Tableau 2.** Cancers rencontrés

Cancer	Nombre	Pourcentage
Sein	34	24%
Colorectal	26	18.5%
Poumon	20	14.5%
Estomac	9	6.5%
LMNH	9	6.5%
Pancréas	8	6%
Utérus	6	4%
Prostate	6	4%
Ovaire	6	4%
Autres	17	12%
Total	141	100

En effet, l'âge, le sexe, le traitement... des patients dépendent fortement du type de cancer. C'est la raison pour laquelle nous avons choisi de présenter les caractéristiques de chaque tumeur dans les **tableaux 3 et 4**. L'âge variait en

fonction des cancers ainsi que le sexe ratio. Les stades avancés III et VI ont été les plus fréquents.

## TABLEAUX DES CARACTERISTIQUES DES PRINCIPAUX CANCERS

**Tableau 4.** Caractéristiques des autres cancers

Cancer	Nb patients			Sexe ratio (F/M)	Moyenne d'âge
	F	M	Totale		
<b>Prostate</b>	0	6	6	-	65
<b>Utérus</b>	6	0	6	-	55
<b>Ovaire</b>	6	0	6	-	59
<b>Cavum</b>	0	3	3	-	55
<b>Rectum</b>	1	1	2	1	43
<b>Vessie</b>	0	2	2	-	76
<b>Duodénum</b>	0	1	1	-	60
<b>Cerveau</b>	0	2	2	-	62
<b>Œsophage</b>	0	1	1	-	54
<b>Rein</b>	0	1	1	-	71
<b>Langue</b>	1	0	1	-	70
<b>Indifférence</b>	2	2	4	1	55
<b>Totale</b>	16	19	35		Moyenne globale: 60.5Ans

## **II- La chimiothérapie**

Sur le total des 141 dossiers exploités, 909 cycles ont été recueillis dont 650 sont exploitables. 259 cycles ne sont pas exploitables pour diverses raisons : absence de la NFS de contrôle, présence d'un profil inflammatoire ou présence d'une radiothérapie concomitante.

Nous allons traiter dans ce chapitre les protocoles les plus utilisés pour chaque cancer. Nous allons présenter également le détail de ces protocoles : la voie d'administration, la posologie, la fréquence des perfusions...

### **1- Les protocoles**

Les protocoles utilisés sont très hétérogènes et dépendent du type de cancer et de son stade (**Tableau 3**).

#### *a- Le cancer du sein*

Le protocole le plus utilisé dans le traitement du cancer du sein est à base d'anthracyclines associant le 5-Fluorouracil (5-FU), l'épirubicine et le cyclophosphamide (FEC). Celui qui vient ensuite comporte des cycles FEC (souvent 3 cycles) suivis de cycles de docetaxel (taxanes). Les thérapeutiques ciblées utilisant le trastuzumab ou le bevacizumab ont été associées à certains protocoles.

#### *b- Le cancer colorectal*

Le protocole le plus utilisé est à base de platines (oxaliplatine) utilisées seules ou associées à la capécitabine et/ou le 5-FU. Certains patients, notamment

ceux ayant un cancer du colon métastatique ont associé la thérapeutique ciblée utilisant le bevacizumab.

*c- Le cancer du poumon*

Pour le traitement du cancer du poumon, le protocole le plus utilisé associait les sels de platine (cisplatine ou carboplatine) et les taxanes (docetaxel ou paclitaxel). En plus de ces molécules, de nombreux patients ont bénéficié de cycles comportant la gemcitabine et la vinorelbine. La thérapie ciblée représentée par le bevacizumab ainsi que les inhibiteurs du récepteur du VEGF (facteur de croissance épidermique) représentés par l'erlotinib ont été associés à certains protocoles.

*d- Le cancer de l'estomac*

Les protocoles de chimiothérapie utilisés dans le traitement de ce cancer sont pour la quasi totalité à base de sels de platine (cisplatine) auxquels les taxanes (docetaxel) sont les plus associés. La capécitabine et l'épirubicine sont associées dans certains protocoles.

*e- Le LMNH*

Tous les protocoles associaient rituximab, vincristine, doxorubicine et cyclophosphamide, sauf un seul pour lequel le rituximab n'était pas utilisé.

*f- Le cancer du pancréas*

La chimiothérapie utilisée est faite de gemcitabine seule, associée dans certains protocoles à l'oxaliplatine et/ou à l'anti-VEGF (erlotinib).

**2- La voie d'administration**

La voie d'administration était généralement la voie intraveineuse rapide ou lente en fonction des molécules. Certains médicaments comme la capécitabine, la vincristine et l'erlotinib ont été administrés par voie orale.

### 3- La posologie

Les posologies n'ont pas été indiquées au niveau des dossiers en mg/m<sup>2</sup> et nécessitaient alors un calcul à partir de la dose administrée à l'aide de la surface corporelle (le poids et la taille du patient : application en retour de la formule de Dubois).

Nous n'avons pas pu calculer cette posologie pour tous les protocoles car le poids et la taille n'ont été indiqués que pour certains patients.

Les posologies calculées en mg/m<sup>2</sup> sont indiquées en fonction des molécules dans le **tableau 5** et sont comparées à celles de la littérature.

**Tableau 5.** Posologies calculées des différentes molécules

Molécule	Posologie	Posologie théorique (17)
<b>Cisplatine</b>	40 à 80 mg/m <sup>2</sup> /J toutes les 3 semaines	50 à 100 mg/m <sup>2</sup> en 1 seule injection toutes les 3 à 6 semaines
<b>Carboplatine</b>	230 à 270 mg/m <sup>2</sup> en 1 seule perfusion toutes les 3 semaines	400mg/m <sup>2</sup> en 1 seule perfusion toute les 4 semaines
<b>Oxaliplatine</b>	80 à 90 mg/m <sup>2</sup> toutes les 3 semaines en association	130 mg/m <sup>2</sup> toutes les 3 semaines en monothérapie
<b>Capécitabine</b>	900 à 1900*2/J pendant 14 jours	1250mg/m <sup>2</sup> *2fois/J pendant 14J en cycles de 3 semaines espacés de 7J
<b>Irinotecan</b>	150 ou 180mg/m <sup>2</sup> toutes les 3 semaines en association avec le bevacizumab	180mg/m <sup>2</sup> toutes les 2 semaines en association avec 5-FU/acide folinique
<b>Doxorubicine</b>	45 ou 50 mg/m <sup>2</sup> /J en cycles de 1 J toutes les 3 semaines	40 à 75 mg/m <sup>2</sup> /cycle en cycles de 1 à 3 J toutes les 3 à 4 semaines

<b>Cyclophosphamide</b>	400 à 700 mg/m <sup>2</sup> /J en cycles de 1 jours toutes les 3 semaines	300 à 800mg/m <sup>2</sup> /J en cycles de 1à5J tous les 21 à 30J
<b>Vinorelbine</b>	20 mg/m <sup>2</sup> /prise	25 à 30mg/m <sup>2</sup> /semaine
<b>Paclitaxel</b>	80 à 180 mg/m <sup>2</sup> toutes les 3 semaines	175mg/m <sup>2</sup> toutes les 3 semaines
<b>Docetaxel</b>	50 à 160 mg/m <sup>2</sup> /J toutes les 3 semaines	100 mg/m <sup>2</sup> (sein) ou 75mg/m <sup>2</sup> (poumon) toutes les 3 semaines
<b>Gemcitabine</b>	800 à 1000 mg/m <sup>2</sup> /J à J1, J8 et J15 puis arrêt de 1 semaine	1000 mg/m <sup>2</sup> /J à J1, J8 et J15 puis arrêt de 1 semaine
<b>Rituximab</b>	360mg/m <sup>2</sup> en perfusion 1 fois par semaine pdt 4 semaines	375 mg/m <sup>2</sup> en perfusion 1 fois par semaine pendant 4 semaines

**NB :** Pour la vincristine, la posologie totale n'a pas dépassée les 2mg par prise.

#### **4- Le nombre de cycles par protocole**

Le nombre de cycles varie en fonction des protocoles. Il existe certains pour lesquels ce nombre est fixe comme le FEC ou le docetaxel seul qui sont administrés sur trois cycles chacun. D'autres protocoles n'ont pas un nombre de cycles précis car il dépend de l'évolution de la maladie, c'est le cas du trastuzumab en monothérapie par exemple.

Quelque soit le schéma thérapeutique, l'apparition d'un effet indésirable peut entraîner la suspension ou l'arrêt du traitement.

#### **5- La fréquence des prises**

La durée d'un cycle est de 21 jours pour la plupart des protocoles avec une seule perfusion au premier jour (J1). C'est le cas du FEC, du docetaxel et de la cisplatine en monothérapie. Ces cycles à 21 jours peuvent également engendrer trois perfusions les trois premiers jours du cycle (J1, J2 et J3), c'est le cas du protocole à cisplatine et vinorelbine utilisé dans le traitement du cancer de l'utérus.

Pour d'autres protocoles la durée des cycles peut être plus longue et aller à 28 jours en engendrant plusieurs perfusions au sein du même cycle. C'est le cas

de certains protocoles à base de gemcitabine qui comportent une perfusion à J1, une deuxième à J8 et une troisième à J15.

Certaines molécules, en raison de leur disponibilité par voie orale, ont un schéma particulier comme la capécitabine qui est administrée quotidiennement sur 14 jours en débutant du premier jour du cycle.

## **6- La durée de la perfusion**

La durée de la perfusion varie avec les molécules même au sein du même protocole. Elle peut aller de quelques minutes (15 min pour la vinorelbine), à deux heures (docetaxel), comme elle peut être étalée sur deux jours (5-FU).

## **7- Les médicaments associés aux anticancéreux dans un protocole**

Pour la quasi-totalité des protocoles, les médicaments suivants sont associés :

- L'hydratation par sérum salé 9% ou sérum glucosé 5% : la quantité utilisée est celle de 1/2 L avant la cure et 1/2 L après, en perfusion intraveineuse continue. Pour certains patients insuffisants rénaux et en cas de traitement par des anticancéreux à risque néphrotoxique, on donne 1 L avant et 1 L après le cycle,
- Le rinçage par sérum salé ou glucosé après chaque anticancéreux,
- Les antihistaminiques H1 : notamment l'hydroxyzine à raison de 100mg en injection intraveineuse rapide,

- Les antihistaminiques H2 : notamment la ranitidine à raison de 50mg en injection intraveineuse rapide,
- Les antagonistes du récepteur 5-HT3 à la sérotonine : les molécules utilisées sont l'ondansetron à raison de 8mg ou le dolasetron à raison de 100mg par injection intraveineuse rapide,
- Les glucocorticoïdes : la molécule utilisée est la methylprednisolone à un dosage de 120mg administrée par injection intraveineuse rapide. Une adaptation à 80mg ou 60mg peut être effectuée comme en présence d'un diabète sous-jacent ou en cas d'apparition d'un diabète secondaire cortisonique.

## **8- L'évolution**

Les indicateurs de l'évolution comme la survie globale, la qualité de vie et la gestion de la douleur n'étaient pas indiqués dans les dossiers. Les mesures des taux des marqueurs tumoraux qui sont effectuées ne sont pas spécifiques de la chimiothérapie sauf pour le CA125 évalué au cours du traitement du cancer de l'ovaire.

Pour ce dernier et selon les critères définis par Rustin (18) et par le Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG) (18), nous avons sur les 7 protocoles de cancer de l'ovaire métastatique et non métastatique, trois réponses positives complètes (selon le CA125 seul et sans imagerie) avec l'utilisation de la combinaison paclitaxel et carboplatine, une progression de la maladie avec le paclitaxel et une progression de la maladie également avec la combinaison de la

cisplatine/cyclophosphamide. Le taux du CA125 pour les deux autres protocoles, l'un utilisant la cisplatine et l'autre le paclitaxel n'est pas indiqué.

### **III- Les effets indésirables hématologiques**

Sur les 141 dossiers étudiés, 107 patients présentaient des effets indésirables hématologiques, soit un pourcentage de 78%. Mais vu que le type de traitement ainsi que le nombre de cycles sont très hétérogènes même pour un même patient, nous avons choisi de présenter les résultats en fonction de la nature des cycles effectués<sup>2</sup>.

Sur les 650 cycles exploitables de chimiothérapie cytotoxique et/ou de thérapie biologique, 276 cycles ont manifesté des EIH, soit un pourcentage de 42%. Ces EIH correspondaient à des effets isolés ou associés (mono cytopénies, bi cytopénies ou pan cytopénies)

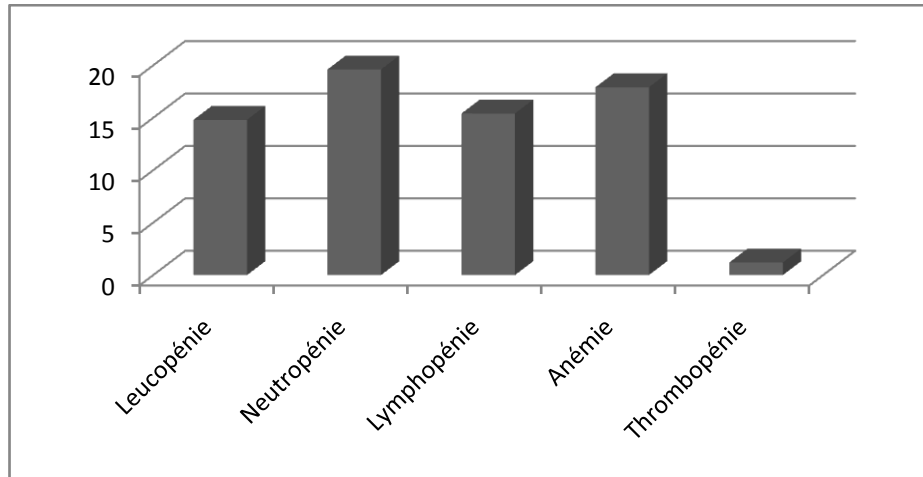
Les EIH obtenus appartenaient aux différents grades et types et présentaient une grande variation en fonction du sexe, de l'âge et des différents protocoles utilisés. Des différences entre la chimiothérapie cytotoxique et les traitements biologiques sont également notées. Nous allons détailler dans ce chapitre les différents résultats obtenus en fonction de ces variables.

#### **1- La nature des EIH**

L'EIH le plus fréquent est la neutropénie (19.6%), suivi de l'anémie (17.9%) et de la lymphopénie (15.4%). La thrombopénie est relativement peu fréquente (1.2%). (**Tableau 6** et **Figure 3**)

---

<sup>2</sup> Annexe 2



**Figure 3.** Les différentes toxicités hématologiques rencontrées

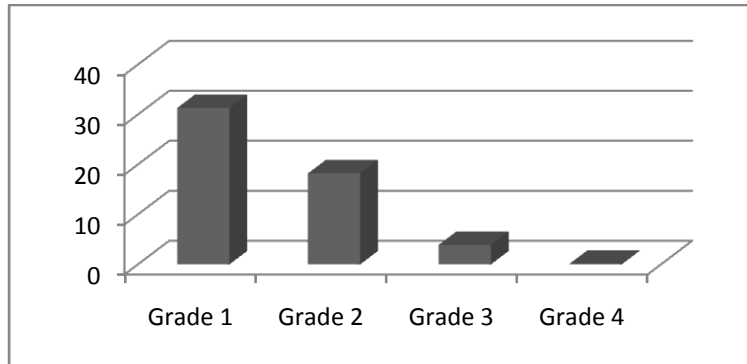
## 2- Les grades des EIH

Nous avons recensé 443 épisodes d'EIH (tous types et tous grades confondus) (**Tableau 6** et **Figure 2**).

La majorité de ces toxicités sont de grade 1 avec 201 épisodes (soit 31.3%) suivies de celles du grade 2 avec 117 épisodes (soit 18.2%). Le nombre d'épisodes de grade 3 est de 25 (soit 3.9%). Un seul effet indésirable de grade 4 a pu être noté et correspondait à une anémie (soit 0.1%).

**Tableau 6.** Les EIH rencontrés en fonction des grades

	Leucopénie	Neutropénie	Lymphopénie	Anémie	Thrombopénie	Total	Pourcentage de survenue
<b>Grade 1</b>	58	64	-	74	5	201	31.3%
<b>Grade 2</b>	33	47	-	34	3	117	18.2%
<b>Grade 3</b>	4	15	-	6	0	25	3.9
<b>Grade 4</b>	0	0	-	1	0	1	0.1%
<b>Total</b>	95	126	99	115	8	443	
<b>Taux de survenue</b>	14.8%	19.6%	15.4%	17.9%	1.2%		



**Figure 2.** Les différents grades de toxicités hématologiques

**Les toxicités de grade 3 et 4**

Les toxicités prises en compte au niveau de la littérature sont celles de grade 3 et 4. Nous effectuons une comparaison avec celles obtenus au niveau de notre série au niveau du **tableau 7**.

**Tableau 7.** Les toxicités de grade 3 et 4 en fonction des protocoles

Protocole	EIH	Grade		Taux (%)	Taux théorique (%)
		3	4		
<b>FEC</b>	Neutropénie	2		2.4	60 (19)
<b>FEC/trastuzumab</b>	Neutropénie	1		50	-
<b>Vinorelbine/5FU/bevacizumab</b>	Neutropénie	1		50	-
<b>Paclitaxel/carboplatine</b>	Anémie	1		4.7	4 (20)
<b>Bevacizumab/paclitaxel/carboplatine</b>	Anémie	2		11.7	-
<b>Cisplatine/vinorelbine</b>	Neutropénie	1		12.5	81 (21)
	Anémie		1	12.5	24 (21)
<b>Carboplatine/gemcitabine</b>	Neutropénie	1		10	32 (22)
<b>Bevacizumab/oxaliplatine/capécitabine</b>	Anémie	1		14.3	3 (23)
<b>Gemcitabine seule</b>	Leucopénie	3		10	-
	Neutropénie	6		20	6 (22)
<b>Gemcitabine et erlotinib</b>	Leucopénie	1		9.1	-
	Neutropénie	1		9.1	24 (24)

<b>Vinorelbine seule</b>	Neutropénie	1	33.3	58.3 (25)
	Anémie	1	33.3	0.2 (25)
<b>Paclitaxel et bevacizumab</b>	Neutropénie	1	7.1	0 (26)
<b>Rituximab, doxorubicine, cyclophosphamide et vincristine</b>	Leucopénie	1	2.7	-
	Neutropénie	1	2.7	-
	Anémie	1	2.7	-

De grandes discordances sont obtenues entre nos résultats et ceux décrits au niveau de la littérature.

On note que la gemcitabine est la molécule présentant le plus de toxicité de grade 3. Un seul cas de toxicité de grade 4 à été rencontré. C'était une anémie survenue lors de l'utilisation de l'association cisplatine/vinorelbine.

Le **tableau 8** présente le taux des toxicités de grade 3 pour chaque type d'EIH.

**Tableau 8.** Toxicités de grade 3

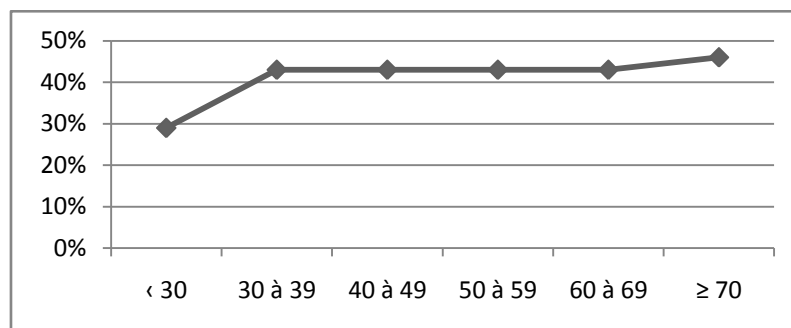
<b>Toxicités</b>	<b>Leucopénie</b>	<b>Neutropénie</b>	<b>Anémie</b>	<b>Thrombopénie</b>
<b>Taux des toxicités de grade 3</b>	0.6	2.3	0.9	0

### **3- Les EIH et l'âge des patients**

Pour étudier la comparaison entre l'âge des patients et l'apparition des toxicités hématologiques, nous avons effectué une subdivision en tranches d'âge de 10 ans. Le **tableau 9** et la **figure 4** montrent que la toxicité hématologique est relativement faible quand l'âge est inférieur à 30 ans (29%). Cette toxicité augmente entre 30 et 70 ans et reste stationnaire. Une deuxième ascension est observée à partir de 70 ans.

**Tableau 9.** EIH en fonction de l'âge

Age (par ans)	< 30	30 à 39	40 à 49	50 à 59	60 à 69	≥ 70
Nombre de cycles	14	49	165	129	110	63
Nombre de cycles avec EIH	2	13	57	69	34	22
Taux des EIH	29%	43%	42%	38%	40%	46%



**Figure 4.** EIH en fonction de l'âge

#### **4- Les EIH et le sexe des patients**

Dans notre série, la survenue des toxicités hématologiques est de 39% chez la femme et de 45% chez l'homme. En ce qui concerne les grades, on ne note aucune différence entre les deux sexes (**Tableau 10**).

**Tableau 10.** Comparaison des grades des EIH en fonction du sexe

		<b>Grade 1</b>	<b>Grade 2</b>	<b>Grade 3</b>	<b>Grade 4</b>	<b>Total</b>
Homme	Leucopénie	10	6	2	0	18
	Neutropénie	13	9,5	3	0	25,5
	Lymphopénie		25,5			25,5
	Anémie	16	9,5	2	1	27,5
	Thrombopénie	2	1,5	0	0	3,5
	Total (%)	41	26,5	7	0,5	100
Femme	Leucopénie	15	12	0	0	27
	Neutropénie	13	11	3	0	27
	Lymphopénie		25			25
	Anémie	15	4	1	0	20
	Thrombopénie	0,5	1	0	0	1,5
	Total (%)	43,5	28	4	0	100

Au niveau du tableau 10, et pour effectuer une comparaison plus précise, nous n'avons considéré que les EIH survenus avec les protocoles de traitement des cancers présents majoritairement chez les deux sexes (cancer du sein, de l'utérus, de l'ovaire, de la prostate et du poumon ne sont pas pris en considération).

### **5- Les EIH et les protocoles thérapeutiques**

Les protocoles thérapeutiques varient largement dans notre série vue la présence d'un nombre très variable de cancers et de stades. Nous avons pu énumérer près de 59 protocoles différents. Les effets indésirables varient avec ces différents schémas thérapeutiques.

Nous avons alors choisi de traiter ces toxicités en fonction de certaines constantes : les protocoles présentant le plus de toxicité et les cycles les plus fréquents.

Une comparaison entre les monothérapies et les polythérapies est également effectuée.

*a- Les protocoles présentant le plus d'EIH*

Le protocole le plus toxique de notre série est celui associant paclitaxel/bevacizumab (79%) suivi du protocole à cisplatine en monothérapie (75%) et du protocole à gemcitabine seule (73%). En plus de la forte survenue des EIH, ce dernier protocole est caractérisé par la présence des toxicités hématologiques de grade 3. (**Tableau 11**)

La survenue des toxicités hématologiques varie de 56% à 79% en fonction des cycles. Les effets indésirables les plus fréquents sont la leuco-neutropénie, la lymphopénie et l'anémie. La présence de la thrombopénie est très faible. Les grades les plus fréquents sont le grade 1 et le grade 2. Le grade 3 est présent de façon très faible et le grade 4 est absent.

**Tableau 11.** Cycles présentant une forte survenue d'EIH

Protocoles	Nombre de cycles	Cycles avec EIH (%)	EIH	Grade 1	Grade 2	Grade 3
<b>Paclitaxel et bévacizumab</b>	14	79%	Leucopénie	2	1	
			Neutropénie	4	3	1
			Lymphopénie		3	
			Anémie	7	2	
<b>Cisplatine seule</b>	20	75%	Leucopénie	4	2	
			Neutropénie	2	2	
			Lymphopénie		10	
			Anémie	5	3	
			Thrombopénie	2		
<b>Gemcitabine seule</b>	30	73%	Leucopénie	7	4	3
			Neutropénie	6	2	6
			Lymphopénie	6		
			Anémie	10	2	
			Thrombopénie		1	
<b>Carboplatine et gemcitabine</b>	10	70%	Leucopénie	2	2	
			Neutropénie	2	1	1
			Lymphopénie		3	
			Anémie	1	3	
			Thrombopénie		1	
<b>Cisplatine et vinorelbine</b>	14	64%	Leucopénie	1	3	
			Neutropénie		3	1
			Lymphopénie	3		
			Anémie	3	4	1 (G4)
<b>Paclitaxel seul</b>	15	60%	Leucopénie	1	1	
			Neutropénie	3		
			Lymphopénie		5	
			Anémie	3	5	
<b>Paclitaxel, carboplatine et bevacizumab</b>	17	59%	Leucopénie	5		
			Neutropénie	6		
			Lymphopénie		7	
			Anémie			2
<b>Cisplatine, docetaxel et capécitabine</b>	18	56%	Anémie	3	1	

*b- Les cycles les plus fréquents*

Les effets indésirables des cycles les plus fréquents ( $\geq 30$  cycles) sont présentés dans le **tableau 12**.

La gemcitabine seule s'avère la plus toxique avec une survenue d'EIH à 73%. Ces effets sont des grades 1, 2 et 3 et touchent toutes les lignées globulaires.

**Tableau 12.** Effets indésirables rencontrés avec les protocoles les plus utilisés

Protocoles	Nombre de cycles	Cycles avec EIH (%)	EIH	Grade 1	Grade 2	Grade 3
<b>Gemcitabine</b>	30	73%	Leucopénie	8	4	2
			Neutropénie	6	2	4
			Lymphopénie		12	
			Anémie	6	2	0
			Thrombopénie	1	0	0
<b>Rituximab, doxorubicine, cyclophosphamide et vincristine</b>	41	53%	Leucopénie	2	4	1
			Neutropénie	5	4	1
			Lymphopénie		4	
			Anémie	2	0	1
<b>Oxaliplatine et capécitabine</b>	52	40%	Leucopénie	3	2	0
			Neutropénie	1	3	0
			Lymphopénie		2	
			Anémie	4	0	0
			Thrombopénie	2	0	0
<b>FEC</b>	84	30%	Leucopénie	5	4	0
			Neutropénie	3	6	1
			Lymphopénie		5	
			Anémie	2	1	0
<b>Trastuzumab seul</b>	60	18%	Leucopénie	3	1	0
			Neutropénie	2	0	0
			Lymphopénie		2	
<b>Docetaxel seul</b>	51	8%	Neutropénie	0	1	0
			Lymphopénie	1		
			Anémie	2	0	0

L'association rituximab/doxorubicine/cyclophosphamide/vincristine vient ensuite avec une toxicité de 53% touchant les deux lignées granulocytaire et érythrocytaire et appartenant aux grades 1, 2 et 3.

L'association oxaliplatine/capécitabine présente une survenue d'EIH à 40%. Ces toxicités touchent toutes les lignées hématologiques et sont des grades 1 et 2.

Le protocole FEC présente une survenue d'EIH estimée à 30%. Ces toxicités touchent particulièrement la lignée blanche mais aussi la lignée rouge.

Le trastuzumab seul présente une survenue d'EIH estimée à 18%. Ces toxicités touchent uniquement la lignée granulocytaire et sont de grade 1 ou de grade 2.

Le docetaxel en monothérapie présente la toxicité la plus faible (un taux de 8%). Celle-ci touche la lignée granulocytaire et la lignée érythrocytaire.

Le grade 4 n'a pu être noté dans aucun de ces protocoles.

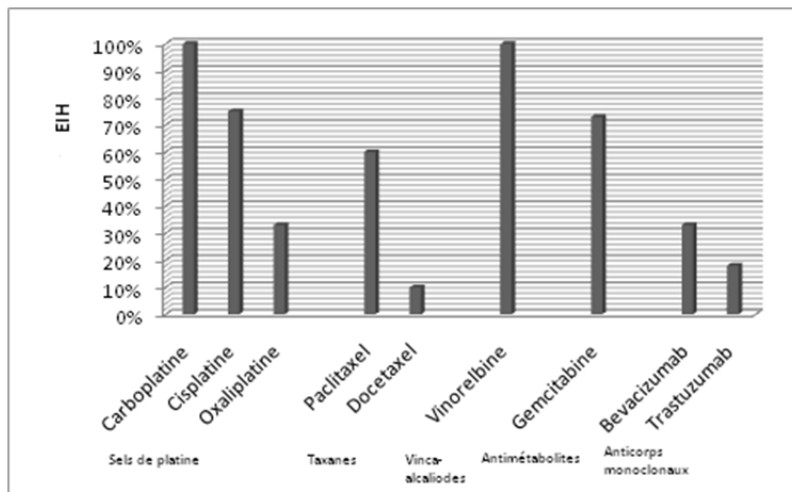
### *c- Les EIH et familles thérapeutiques*

Afin de pouvoir comparer objectivement les toxicités des différentes familles de chimiothérapie cytotoxique et de thérapie ciblée, nous proposons de ne traiter dans ce paragraphe que les protocoles de monothérapie. (**Tableau 13** et **Figure 5**)

En analysant le tableau 13, on constate que la survenue des EIH diffère en fonction des molécules au sein d'une même famille. C'est le cas des sels de platine pour lesquels la carboplatine présente un pourcentage de survenue à 100%, la cisplatine une survenue de 75% et 33% pour l'oxaliplatine. La nature des effets indésirables rencontrés varient également avec les molécules utilisées.

**Tableau 13.** Les cycles de monothérapie

<b>Protocoles</b>	<b>Nombre de cycles</b>	<b>Cycles avec EI (%)</b>	<b>EIH</b>	<b>G 1</b>	<b>G 2</b>	<b>G 3</b>	<b>G 4</b>
<b>Cisplatine seule</b>	20	75%	Leucopénie	4	2		
			Neutropénie	2	2		
			Lymphopénie			10	
			Anémie	5	3		
			Thrombopénie	2			
<b>Carboplatine seule</b>	3	100%	Lymphopénie		2		
			Anémie	1			
<b>Oxaliplatine seule</b>	9	33%	Leucopénie	1			
			Neutropénie	2			
			Anémie		1		
<b>Docetaxel seul</b>	51	10%	Neutropénie		1		
			Lymphopénie			1	
			Anémie	2			
<b>Paclitaxel seul</b>	15	60%	Leucopénie	1	1		
			Neutropénie	3	2		
			Lymphopénie			5	
			Anémie	3	2		
<b>Vinorelbine seule</b>	3	100%	Leucopénie	2	1		
			Neutropénie	1		1	
			Lymphopénie			1	
			Anémie		2	1	
<b>Gemcitabine seule</b>	30	73%	Leucopénie	8	4	2	
			Neutropénie	6	2	4	
			Lymphopénie			12	
			Anémie	6	2		
			Thrombopénie		1		
<b>Trastuzumab seul</b>	60	18%	Leucopénie	3	1		
			Neutropénie	2			
			Lymphopénie	2			
<b>Bevacizumab seul</b>	6	33%	Lymphopénie		1		
			Anémie	1	1		



**Figure 5.** Les EIH survenus en monothérapie

Le faible taux d'EIH rencontré avec la thérapie ciblée en comparaison avec la chimiothérapie cytotoxique est bien évident. La mono chimiothérapie cytotoxique présente une survenue moyenne de 44% alors que la thérapie ciblée présente une survenue moyenne d'EIH de 19%.

*d- La comparaison des protocoles simples et combinés*

Dans un premier temps, nous allons traiter les toxicités rencontrées avec les cycles utilisant la chimiothérapie cytotoxique simple ou combinée. Ensuite, nous allons effectuer une comparaison entre les protocoles utilisant la chimiothérapie seule et ceux associant à cette dernière la thérapie biologique.

- La chimiothérapie cytotoxique

Le **tableau 14** présente les différentes toxicités hématologiques en fonction des familles à la base des protocoles utilisés. Ce tableau permettrait d'effectuer une comparaison entre une molécule donnée utilisée seule et lorsqu'elle est associée dans un cycle.

**NB :** Certains cycles sont pris en considération deux fois comme ceux associant une platine et une taxane. Le 5-FU et la capécitabine (anti métabolites), ainsi que la vincristine (vinca-alcaloïde) ne sont pas traités puisque toujours associés dans un protocole.

### Les sels de platines

Le **tableau 14a** effectue une comparaison entre les trois platines (cisplatine, carboplatine et oxaliplatine) utilisées seules ou combinées.

**Tableau 14a.** Comparaison entre les sels de platine utilisés seuls ou combinés

Protocoles	Nombre cycles	Cycles avec EI (%)	EIH	G1	G2	G3	G4
<b>Cisplatine seule</b>	20	75%	Leucopénie	4	2		
			Neutropénie	2	2		
			Lymphopénie			10	
			Anémie	5	3		
			Thrombopénie	2			
<b>Cisplatine associée</b>	76	54%	Leucopénie	2	8		
			Neutropénie	1	7	1	
			Lymphopénie			14	
			Anémie	14			1
			Thrombopénie			1	
<b>Carboplatine seule</b>	3	100%	Lymphopénie		2		
			Anémie	1			
<b>Carboplatine associée</b>	33	51%	Leucopénie	4	3		
			Neutropénie	6	2	1	
			Lymphopénie			3	
			Anémie	2	5	1	
			Thrombopénie			1	
<b>Oxaliplatine seule</b>	9	33%	Leucopénie	1			
			Neutropénie	2			
			Anémie			1	
<b>Oxaliplatine associée</b>	83	41%	Leucopénie	9	2		
			Neutropénie	9	9		
			Lymphopénie			8	
			Anémie	9	1		
			Thrombopénie	3			

La survenue des EIH est plus importante avec la cisplatine avec un pourcentage de 75% en mono-chimiothérapie et de 54% en poly-chimiothérapie. La carboplatine vient ensuite avec des pourcentages de 100% en mono

chimiothérapie et de 51% en poly chimiothérapie. L'oxaliplatine vient en dernier lieu avec des pourcentages relativement plus faibles qui sont de 33% pour la mono-chimiothérapie et de 41% pour la poly-chimiothérapie.

Pour la cisplatine et la carboplatine, les protocoles non combinés présentent plus d'EIH que ceux Combinés.

L'oxaliplatine seule présente un taux de survenue plus faible par rapport à l'oxaliplatine associée. Aussi, les toxicités rencontrées avec les protocoles associés touchent toutes les lignées alors que le protocole non associé donne des toxicités granulocytaires et érythrocytaires.

Les EIH de grade 3 sont très peu fréquents voire absent avec l'oxaliplatine.

### **Les taxanes**

Le **tableau 14b** fait une comparaison entre les taxanes utilisées seules ou combinées.

La survenue des effets indésirables est plus importante avec le docetaxel associé en comparaison avec le docetaxel seul. Les toxicités sont de la même nature.

Le taux des EIH est plus important avec le paclitaxel non associé par rapport au protocole associé.

**Tableau 14b.** Comparaison entre les taxanes utilisées seules ou combinées

Protocoles	Nombre de cycles	Cycles avec EI (%)	EIH	G 1	G 2	G 3	G 4
<b>Docetaxel seul</b>	51	10%	Neutropénie		1		
			Lymphopénie			1	
			Anémie	2			
<b>Docetaxel associé</b>	28	46%	Leucopénie	1			
			Neutropénie	1			
			Lymphopénie			2	
			Anémie	4	1		
<b>Paclitaxel seul</b>	15	60%	Leucopénie	1	1		
			Neutropénie	3	2		
			Lymphopénie			5	
			Anémie	3	2		
<b>Paclitaxel associé</b>	22	45%	Leucopénie	2	1		
			Neutropénie	4	1		
			Anémie	1	2	1	

*Les vinca-alcaloïdes*

Le **tableau 14c** montre que le taux d'EIH est plus important lorsque la vinorelbine est utilisée seule que lorsqu'elle est associée.

**Tableau 14c.** Comparaison entre la vinorelbine utilisée seule ou combinée

Protocoles	Nombre de cycles	Cycles avec EIH (%)	EIH	G 1	G 2	G 3	G 4
<b>Vinorelbine seule</b>	3	100%	Leucopénie	2	1		
			Neutropénie	1		1	
			Lymphopénie			1	
			Anémie		2	1	
<b>Vinorelbine associée</b>	14	64%	Leucopénie		3		
			Neutropénie		3	1	
			Lymphopénie			3	
			Anémie		3	4	1

### Les anthracyclines

L'épirubicine est certes utilisée associée dans tous les protocoles, mais elle est importante à étudier puisqu'elle est à la base des protocoles dans lesquels elle est présente.

**Tableau 14d.** Les protocoles à base d'épirubicine (anthracycline)

Protocoles	Nombre de cycles	Cycles avec EI (%)	EIH	1	2	3	4	
Epirubicine associée	94	29%	Leucopénie	5	4			
			Neutropénie	3	7	1		
			Lymphopénie		5			
			Anémie	3	1			

On note un pourcentage de survenue des toxicités hématologiques à 29% par rapport au nombre de cycles. La thrombopénie est absente. Les grades dominants sont des grades 1 et 2. Une seule neutropénie de grade 3 à été développée.

### Les antimétabolites

La toxicité est comparable entre le traitement par gemcitabine seule et associée. (**Tableau 14e**)

**Tableau 14e.** Comparaison entre la gemcitabine (anti métabolite) utilisée seule ou combinée

Protocoles	Nombre de cycles	Cycles avec EIH	EIH	Grade1	Grade2	Grade3
<b>Gemcitabine seule</b>	30	73%	Leucopénie	8	4	2
			Neutropénie	6	2	4
			Lymphopénie			12
			Anémie	6	2	
			Thrombopénie			1
<b>Gemcitabine associée</b>	18	72%	Leucopénie	3	3	
			Neutropénie	3	4	
			Lymphopénie			5
			Anémie	1	3	
			Thrombopénie			2

- Comparaison des cycles avec et sans anticorps monoclonaux :

Seuls les protocoles reproduits avec l'introduction d'un anticorps monoclonal permettent cette comparaison. Ils sont traités dans le **tableau 15**.

### **Le trastuzumab**

Le premier tableau (**Tableau 15a**) compare les effets du trastuzumab seul et combiné.

L'adjonction du trastuzumab (18%) au protocole FEC (30%) provoque une addition des toxicités (50%). Le nombre de cycles concernant l'association reste limité à 2.

L'association du trastuzumab (18%) au docetaxel (8%) donne une potentialisation de la toxicité des deux (50%). Le nombre de cycles associant le trastuzumab au docetaxel est faible et limité à 6 cycles.

**Tableau 15a.** Protocoles avec et sans trastuzumab

Protocoles	Nombre de cycles	Cycles avec EI (%)	EIH	Grade1	Grade2	Grade3
<b>Trastuzumab seul</b>	60	18%	Leucopénie	3	1	
			Neutropénie	2		
			Lymphopénie		2	
<b>FEC</b>	184	30%	Leucopénie	5	4	0
			Neutropénie	3	6	1
			Lymphopénie	5		
			Anémie	2	1	0
<b>FEC et trastuzumab</b>	2	50%	Leucopénie	1		
			Neutropénie			1
			Lymphopénie		1	
<b>Docetaxel seul</b>	51	10%	Neutropénie		1	
			Lymphopénie		1	
			Anémie	2		
<b>Docetaxel et trastuzumab</b>	6	50%	Lymphopénie		2	
			Anémie	1		

### *Le bevacizumab*

Le **tableau 15b** compare différents protocoles avec et sans bévacizumab.

**Tableau 15b.** Protocoles avec et sans bevacizumab

Protocoles	Nombre de cycles	Cycles avec EIH (%)	EIH	G 1	G 2	G 3
Bevacizumab seul	6	33%	Lymphopénie		1	
			Anémie	1	1	
Irinotecan, folinate, et 5-FU	2	50%	Neutropénie	1		
Bevacizumab, irinotecan, folinate et 5-FU	3	100%	Leucopénie		1	
			Neutropénie		1	
			Lymphopénie		3	
			Anémie	1		
Paclitaxel	15	60%	Leucopénie	1	1	
			Neutropénie	3	2	
			Lymphopénie		5	
			Anémie	3	5	
Bevacizumab et paclitaxel	14	79%	Leucopénie	2	1	
			Neutropénie	4	3	1
			Lymphopénie		3	
			Anémie	7	2	
Irinotecan	3	0%	-	-	-	-
Bevacizumab et irinotecan	11	64%	Neutropénie	2	1	
			Lymphopénie		1	
			Anémie	2	1	
Oxaliplatine et capécitabine	52	40%	Leucopénie	7	2	
			Neutropénie	6	6	
			Lymphopénie		5	
			Anémie	4		
			Thrombopénie	3		
Bevacizumab, oxaliplatine et capécitabine	7	14%	Anémie	1		
Oxaliplatine-folinate-5fu-5fu	28	18%	Leucopénie	1		
			Neutropénie	2		
			Lymphopénie		2	
			Anémie	1	1	
Bevacizumab, Oxaliplatine, folinate et 5-FU	2	50%	Neutropénie	1		
Paclitaxel et carboplatine	21	43%	Leucopénie	2	1	
			Neutropénie	4	1	
			Anémie		2	1
Bevacizumab, paclitaxel et carboplatine	17	59%	Leucopénie	5		
			Neutropénie	6		
			Lymphopénie		7	
			Anémie			2

On observe une augmentation du taux des effets indésirables avec l'adjonction du bevacizumab pour les différents protocoles, exception faite de la combinaison de l'oxaliplatine à la capécitabine pour laquelle l'adjonction du bevacizumab à été associée à une diminution du taux des effets indésirables. Le pourcentage de survenue passe en fait de 40% à 14%.

Pour l'irinotecan ainsi que pour l'association irinotecan, folinate et 5-FU, l'addition du trastuzumab entraine une potentialisation des toxicités.

Le bevacizumab associé au paclitaxel ou à l'association oxaliplatine, folinate et 5-FU entraine une addition des toxicités.

### **Le rituximab**

Le rituximab est le troisième anticorps monoclonal utilisé dans notre série. Il entre dans les protocoles de traitement du LMNH. On note un taux plus important d'EIH avec le cycle sans rituximab (**Tableau 15c**).

**Tableau 15c.** Protocoles avec et sans rituximab

Protocoles	Nombre de cycles	Cycles avec EI (%)	EIH	Grade1	Grade2	Grade3
Vincristine, doxorubicine et cyclophosphamide	1	100%	Lymphopénie		1	
			Anémie		1	
Rituximab, doxorubicine, cyclophosphamide et vincristine	41	53%	Leucopénie	2	4	1
			Neutropénie	5	4	1
			Lymphopénie		4	
			Anémie	2	0	1

## L'erlotinib

On compare dans le **tableau 15d** l'utilisation de la gemcitabine seule et son association avec l'erlotinib dans le cancer de pancréas.

**Tableau 15c.** Comparaison de la gemcitabine seule et avec l'erlotinib

Protocole	Nombre de cycles	Cycles avec EI (%)	EIH	G1	G2	G3
Gemcitabine	30	73%	Leucopénie	8	4	2
			Neutropénie	6	2	4
			Lymphopénie		12	
			Anémie	6	2	
			Thrombopénie		1	
Gemcitabine et erlotinib	11	36%	Leucopénie		1	1
			Neutropénie		2	1
			Lymphopénie		3	
			Anémie	2	1	

On note un taux plus important d'effets indésirables avec la gemcitabine utilisée seule (73% contre 30%).

### *e- La chimiothérapie cytotoxique et la thérapie ciblée :*

L'ensemble des protocoles utilisés ont été accompagnés d'une toxicité hématologique à 42% contre seulement 18% pour la thérapie ciblée utilisée seule.

## **6- Le traitement des EIH**

Les mesures correctives prises pour chaque effet indésirable sont présentées dans le **tableau 16**.

Pour la quasi totalité des toxicités de grade 1, aucune mesure corrective n'a été prise (signalée par RAS sur le tableau).

La transfusion est pratiquée pour les globules rouges (culots globulaires) ou les plaquettes sanguines (culots plaquettaires) comme traitement urgent de l'anémie ou de la thrombopénie respectivement. Certaines transfusions citées dans le tableau ne sont pas en faites confirmées, mais fortement soupçonnées en fonction de l'évolution des paramètres de l'hémogramme. Les administrations de facteurs de croissance cités sont également supposés.

**Tableau 16.** Mesures correctives en fonction des effets indésirables

EIH	Grade	Mesures correctives						
		RAS	Espacement	Annulation	Facteur de croissance	Transfusion	Réduction dose	Fin de protocole
Leuco neutrop énie	1	47	3	5	1		9	2
	2	6	10	8 (1 substitution)	17	3	8	3
	3		3	4	12		1	
Anémie	1	46	1	7	1	1	1	5
	2	4	1	7	3	10	1	4
	3				2	5		1
	4				1			
Thrombopénie	1	4						1
	2		2			2	1	
<b>Total</b>		<b>107</b>	<b>21</b>	<b>31</b>	<b>36</b>	<b>21</b>	<b>21</b>	<b>16</b>

La réduction de doses de quelques molécules est effectuée pour pallier à certaines toxicités. Ces dernières peuvent appartenir à tous les grades mais spécialement le grade 1 et le grade 2.

L'espace de la durée entre deux cycles ou son annulation temporaire ou définitive sont notés quand un cycle est reporté par rapport à sa date prévue en raison de l'apparition d'un effet indésirable. Cette mesure est valable pour toutes les toxicités de tous les grades.

# Discussion

Avec le développement économique et le changement du mode de vie, la fréquence des cancers est devenue de plus en plus importante de nos jours vue l'exposition plus intense aux produits chimiques. Les patients ainsi atteints de pathologies néoplasiques se trouvent dans le dilemme de succomber à leurs maladies ou de subir un traitement manifestement très toxique et provoquant des effets indésirables, parfois fatals. C'est pourquoi l'étude des toxicités des traitements antinéoplasiques est d'une importance extrême car plus ces effets sont étudiés et maîtrisés, mieux ils sont prévenus et gérés.

Dans ce sens, nous avons jugé intéressant d'étudier les effets indésirables hématologiques des chimiothérapies anticancéreuses et des thérapies ciblées.

Pour une discussion exhaustive des résultats obtenus au niveau de notre étude, nous avons estimé intéressant de commencer par une interprétation brève des caractéristiques de la population avant de passer à l'analyse des EIH rencontrés pour réaliser enfin une étude des protocoles utilisés.

## I- Les caractéristiques de la population

Dans notre échantillon féminin, le sein est l'organe le plus souvent atteint, par ordre de fréquence, viennent ensuite l'utérus et l'ovaire. Ces résultats concordent avec ceux de la littérature (27).

D'après une étude menée aux états unis entre 1984 et 1993, le cancer du sein représente 26% des cancers diagnostiqués chez la femme américaine (28). Ce même cancer représente à lui seul 52% des cancers féminins diagnostiqués dans notre série, donc un taux plus important. Ceci peut être expliqué par le taux du cancer du poumon aussi fréquent chez la femme américaine (28).

Comme décrit dans l'étude de Wayne et al (27), nous avons trouvé dans notre série que le cancer masculin le plus fréquent est le cancer colorectal suivi du cancer de poumon puis du cancer de la prostate.

**Tableau 17.** Les moyennes d'âge de notre série comparées à celles de la littérature

<b>Cancer</b>	<b>Age moyen obtenu</b>	<b>Age moyen théorique (27)</b>
<b>Sein</b>	48.7 (n=34)	62 (n=136515)
<b>Colorectal</b>	54 (n=26)	70 (n=110405)
<b>Poumon</b>	52.5 (n=20)	66 (n=120642)
<b>Utérus</b>	55 (n=6)	47 (n=12449)
<b>Estomac</b>	57 (n=9)	70 (n=18659)
<b>LMNH</b>	53 (n=9)	32 (n=7220)
<b>Pancréas</b>	58 (n=8)	68 (n=17010)
<b>Prostate</b>	65 (n=6)	71 (n=134209)
<b>Ovaire</b>	59 (n=6)	63 (n=16422)

Les âges moyens obtenus pour chaque cancer sont largement différents des âges rapportés dans la littérature (27). (**Tableau 17**)

Les différences dans les moyennes d'âge obtenues s'expliquent par le nombre de cas limités dans notre série puisque la taille de l'échantillon pour chaque cancer est de l'ordre de plusieurs milliers dans l'étude de Wayne et al. avec laquelle nous avons fait la comparaison.

Outres les cancers exclusifs à un sexe, on note une prédominance masculine pour le reste des tumeurs. Pour la néoplasie du poumon particulièrement, cette prédominance s'explique par la consommation plus importante de tabac. Le cancer du sein peut survenir chez l'homme. Les articles de la littérature parlent d'un pourcentage de 1 à 2% (29). Dans notre population, 2 cancers des 34 sont masculins.

Les stades obtenus dans notre série sont pour la plupart avancés, sinon métastatiques. Ceci s'explique par le fait que le recours à la chimiothérapie ne devient important que pour les stades pour lesquels les traitements locaux (chirurgie et radiothérapie) ne sont plus envisageables. Cette prédominance des cancers avancés peut s'expliquer également par le caractère silencieux de plusieurs cancers aux stades précoces.

## **II- Les effets indésirables hématologiques**

### **Introduction :**

Avant sa mise en route, la chimiothérapie nécessite un bilan pré thérapeutique incluant entre autres un bilan biologique dans lequel figure l'hémogramme. Après sa mise en route, elle nécessite une surveillance attentive pour pouvoir détecter, entre autres, les signes d'un trouble hématologique : fièvre pour la neutropénie, saignement pour la thrombopénie... Des NFS de

contrôle doivent être réalisées continuellement, au moins avant le début de chaque cycle (1).

Les EIH dus à la chimiothérapie anticancéreuse ont un caractère aigu et surviennent dans les jours ou les semaines qui suivent le cycle puisqu'ils sont attribuables à des mécanismes biologiques consécutifs à l'administration de ces traitements (32).

### **1- L'âge et le sexe**

De nombreuses études ont démontré l'influence de l'âge (30, 31) et du sexe (32) sur la survenue des effets indésirables. Dans notre série, une comparaison à été effectuée.

#### *a- L'âge*

L'influence de l'âge sur l'apparition des EIH a été souvent rapportée dans la littérature. Les résultats obtenus dans notre étude confirment cette réalité.

On constate en effet que le risque de toxicité provoquée par la chimiothérapie augmente à partir de 70 ans (33). Cette augmentation s'observe particulièrement pour la toxicité hématologique (34).

Le vieillissement est caractérisé par une diminution de la réserve fonctionnelle de multiples organes, susceptible d'influencer la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de nombreux médicaments, en particulier les agents de la chimiothérapie (35). Des différences avec le sujet jeune sont observées en réalité sur plusieurs niveaux de la pharmacocinétique (36):

- L'absorption : elle concerne les médicaments pouvant être administrés par voie orale. En effet, il a été décrit que l'absorption

des médicaments est plus réduite chez le sujet âgé en raison de la diminution de la motilité intestinale, de la diminution de la vascularisation splanchnique, de la diminution de la sécrétion des enzymes digestifs et de l'atrophie de la muqueuse digestive, ce qui peut significativement diminuer la disponibilité des traitements par voie orale.

- Le volume de distribution (Vd) : il dépend principalement de la composition du corps, de l'albumine sérique et de la concentration en globules rouges. Avec les changements physiologiques liés à l'âge, la partie grasseuse augmente tandis que la partie aqueuse diminue. De plus le sujet âgé présente une diminution des concentrations plasmatiques d'albumine et de la concentration d'hémoglobine, qui peuvent modifier le Vd, mais également altérer la distribution des médicaments se liant aux globules rouges ou à l'albumine.
- Le métabolisme hépatique : il est influencé par l'âge. L'étude de Sotaniemi et al (37) a démontré une diminution du cytochrome P450 d'environ 30% chez les sujets âgés de plus de 70 ans. Cette enzyme entre en fait dans le métabolisme hépatique au cours des réactions d'oxydation.
- L'élimination rénale : Le taux de filtration glomérulaire diminue graduellement avec l'âge même en l'absence de pathologie spécifique. L'excrétion de certains médicaments à élimination

rénale (cisplatine, carboplatine) est ainsi altérée, conduisant à une accumulation du médicament dans l'organisme, à une exposition prolongée à la chimiothérapie prédisposant ainsi à un risque accru de toxicité.

La toxicité augmentée chez le sujet âgé s'explique également par l'absence d'essais cliniques spécifiques à cette tranche d'âge, et par conséquent, l'adaptation des posologies est plus délicate pour ces patients.

Il est important de noter que les effets indésirables chez le sujet âgé deviennent de nos jours de moins en moins importants grâce à l'utilisation plus fréquente des facteurs de croissance et à la réduction des molécules et des doses utilisées en chimiothérapie chez cette tranche d'âge (30).

#### *b- Le sexe*

Une prédominance féminine des toxicités de la chimiothérapie a été rapportée dans de nombreux articles de la littérature.

Nous avons obtenu des taux d'effets indésirables comparables pour les deux sexes. Cette différence par rapport aux résultats de la littérature peut être expliquée par la faible taille de notre échantillon et également par la grande hétérogénéité des protocoles utilisés.

En effet, au niveau des essais cliniques, il semble que la femme soit plus sensible aux complications de la chimiothérapie. Dans l'étude rétrospective effectuée sur les patients du Bas-Rhin traités pour un CBPC entre 1981 et 1994, les femmes nécessitaient plus fréquemment des hospitalisations répétées pour complications liées au traitement (38). Dans la série du CALGB regroupant

1479 patients traités pour un CBPC dans différents essais, le sexe féminin apparaît, par régression logistique, comme facteur prédictif d'une toxicité hématologique grave. De la même manière, Singh et al. ont repris les données de 1 006 patients inclus dans les essais du NCIC entre 1987 et 1999. Les toxicités hématologiques étaient supérieures chez les femmes, avec notamment des neutropénies de grades 3 et 4 dans 80,4 % et une anémie de grade 3 et 4 dans 16,3 %.

Cependant, même si les complications liées à la chimiothérapie surviennent plus volontiers chez les femmes, les décès toxiques ne sont pas plus fréquents dans les essais du NCIC (39) et le sexe féminin n'est pas retrouvé comme facteur prédictif de décès précoce, toxique ou non, chez les patients porteurs de CBPC en cours de chimiothérapie (40).

Pour expliquer les différences retrouvées entre les deux sexes concernant le taux de toxicité, la clairance rénale de certains médicaments plus faible chez la femme est l'un des mécanismes proposés.

Egalement, il semble que la biodisponibilité des substances prises en charge par la glycoprotéine-p (protéine porteuse) soit différente chez les femmes chez qui les taux de cette protéine sont 2,4 fois inférieurs au niveau hépatique par rapport aux hommes. En effet, un taux plus faible de glycoprotéine-p diminue l'excrétion biliaire des substances (notamment les vinca-alcaloïdes, la doxorubicine, l'étoposide, et le docétaxel) et augmente leur demi-vie, augmentant ainsi l'exposition de l'organisme aux différentes substances (39).

## **2- L'étude des EIH**

La toxicité cellulaire, par laquelle se manifestent les effets anti tumoraux de la chimiothérapie n'étant pas spécifique des tissus cancéreux, toute administration de médicament sera accompagnée de manifestations liées à l'atteinte concomitante des tissus sains de l'organisme. Ces lésions des cellules normales sont d'autant plus fréquentes, précoces et importantes que leur activité cinétique et métabolique est intense. En d'autres termes, plus une structure tissulaire possède un coefficient de renouvellement cellulaire élevé, c'est-à-dire une proportion importante de cellules dans le cycle, plus elle est vulnérable à l'action toxique des agents anticancéreux ; c'est tout spécialement le cas des lignées hématopoïétiques de la moelle osseuse, dont une partie seulement des cellules souches en phases de repos (cellules quiescentes ou en GO) résiste à l'agression chimique et permet la régénération médullaire ultérieure et l'approvisionnement du sang périphérique. Le danger de l'atteinte médullaire est donc celui de la baisse trop accusée ou trop prolongée des cellules mûres circulantes principalement celle des granulocytes, avec ses risques infectieux, et celle des plaquettes, avec ses risques hémorragiques. A des degrés divers (intensité et précocité de la leucopénie et de la thrombopénie) et de rares exceptions, toutes les drogues utilisées sont médullotoxiques, et le retentissement hématologique, qui est parfois cumulatif, constitue le plus lourd handicap de la chimiothérapie. Il ne peut être réellement évité et seule son expression la plus sévère peut être contrôlée par le respect d'une technique rigoureuse de traitement, même si les facteurs de croissance hématopoïétiques peuvent réduire l'intensité et la durée de cette toxicité (1).

Les manifestations hématologiques sont les plus importantes après les manifestations cliniques. Elles représentent le principal guide pour adapter le

traitement. Le chiffre des plaquettes peut constituer un élément critique, en particulier avec certains médicaments. Il est indispensable de pratiquer un hémogramme la veille ou mieux le jour même de chaque reprise de chimiothérapie cyclique, et aucun traitement ne doit être repris sans cette vérification (1).

*a- La toxicité des protocoles*

Des différences franchement significatives ont été obtenues entre les taux de toxicités rapportés dans la littérature et les résultats de notre série pour des protocoles similaires.

En effet, la comparaison des EIH de chaque protocole avec ceux de la littérature ne peut pas être effectuée vu que les conditions de réalisation de notre étude sont différentes.

En effet, dans les essais cliniques publiés, les NFS de contrôle sont réalisées plusieurs fois entre deux cycles ce qui permet la notification de tout effet indésirable avant la correction spontanée de l'organisme, alors qu'au niveau de notre série, qui constitue une exploitation des résultats du travail de routine, une seule NFS de contrôle est réalisée juste avant le cycle de chimiothérapie ce qui occasionne une détection moins importante des toxicités hématologiques.

Une deuxième raison pour laquelle cette comparaison n'est pas réalisable est le fait que les EIH dans notre série sont exprimés en fonction du nombre de cycles puisque les cancers rencontrés et les protocoles utilisés sont hétérogènes. Par contre, la plupart des articles de la littérature traitent d'essai pour lesquels les caractéristiques des patients ainsi que les protocoles et le nombre de cycles

sont bien homogènes. Les résultats sont alors exprimés en nombre de patients et non en nombre de cycles.

Pour certains protocoles pour lesquels nous avons un nombre de cycles très limité, les toxicités obtenues paraissent plus importantes que celles décrites au niveau de la littérature.

#### *b- La nature des EIH*

Les cytostatiques provoquent une dépression médullaire. La production des cellules sanguines dans la moelle est précédée par une division des cellules souches et de leurs filles. L'inhibition de cette production est d'abord visible pour les neutrophiles à courte durée de vie (1-3jours), ensuite pour les plaquettes sanguines (7-10jours) et finalement pour les érythrocytes dont la durée de vie est plus longue (120jours) (41).

- La leuco neutropénie

La leuco neutropénie représente dans notre série l'EIH le plus fréquent. Du fait de sa grande vitesse de multiplication, la lignée granulocytaire est la plus touchée par la chimiothérapie cytotoxique, et c'est sur son taux d'atteinte qu'est fixée, dans la plupart des cas, la posologie des médicaments.

Il est important de noter que l'intervalle de 21 jours entre deux cycles s'explique par le fait que la leucopénie apparait au huitième jour et se corrige quelques jours après. La récupération d'un état hématologique satisfaisant permet presque toujours de répéter le traitement à partir du 21ème jour, mais toujours après avoir vérifié l'hémogramme (1).

Toutes les molécules utilisées dans la chimiothérapie cytotoxique peuvent induire une leuco neutropénie (1) comme nous avons pu démontrer à travers notre observation.

Le taux de survenue de la neutropénie dans notre étude est de 19.5%, et de 2.3% pour la neutropénie sévère de grades 3 et 4. Les études rétrospectives parlent d'une incidence voisine de 6 à 8% de neutropénies exposants à l'infection (42, 43). Elle est la plus sérieuse des effets indésirables de la chimiothérapie vue la possibilité de complication en infections graves. Cette gravité est conditionnée par sa profondeur et sa durée qui sont directement liées au risque de survenue d'une infection (42). Cette dernière est considérée comme la cause principale de décès par chimiothérapie anticancéreuse notamment quand l'administration des antibiotiques est retardée (44).

Le problème majeur de la neutropénie est la survenue d'infection posant des problèmes de prise en charge thérapeutique. Le traitement est souvent probabiliste selon le profil épidémiologique de la flore bactérienne compte tenu du taux élevé des échecs de culture (42). On note en effet un changement perpétuel dans le profil bactériologique au fil des années (45-49).

- La leuco lymphopénie

La leuco lymphopénie présente un taux de 15.4% dans notre série par rapport à l'ensemble des cycles. Elle survient avec plusieurs chimiothérapies mais particulièrement avec la vincristine (1). Son caractère relativement moins urgent fait d'elle un EIH rarement traité au niveau de la littérature.

En effet, une étude de Ceze et al a démontré le rôle prédictif de la lymphopénie sur l'efficacité du traitement et l'apparition des EIH. Il s'agit d'une

étude rétrospective monocentrique étudiant les dossiers de 260 patients souffrants de cancer colorectal et traités par chimiothérapie seule ou associée à la thérapie ciblée par bevacizumab. 18.8% des patients présentaient une lymphopénie pré thérapeutique. Cette dernière à été significativement associée à une diminution du taux de réponse à la chimiothérapie palliative (12.5% vs 40.2%,  $p=0.004$ ), de la SSP (médianes : 4 vs 7.25 mois,  $p=0.033$ ) et de la SG (survie globale) (médianes : 16 vs 24.4,  $p= 0.024$ ). Le taux de toxicité hématologique sévère était de 10.4% chez l'ensemble des patients et significativement plus élevé dans le groupe avec lymphopénie (20.4% vs 8%,  $p=0.01$ ) (50).

- L'anémie

L'anémie présente un taux de 18% dans notre série. En dehors de la myélotoxicité directe, d'autres mécanismes favorisent son apparition, les plus importants sont l'atteinte directe des cellules de l'endothélium péri-tubulaire rénal qui produisent l'érythropoïétine (51) et la toxicité érythrocytaire par l'intermédiaire du glutathion, lors de l'inactivation du platine (52).

Le taux de l'anémie sévère (grade 3 et 4) est estimé dans notre série à 1.1%.

Les chimiothérapies cytotoxiques les plus anémiantes dans ce travail sont celles utilisant le paclitaxel, la cisplatine, la gemcitabine et la vinorelbine. En effet, la cisplatine est traditionnellement décrite dans la littérature comme une substance très anémiante (53).

Dans notre série, l'association de la cisplatine et la vinorelbine qui sont deux molécules très anémiantes à provoqué une toxicité de grade 4 sur 14 cycles administrés.

- La thrombopénie

La thrombopénie est présente à un taux très faible (1.2%) et la thrombopénie sévère (grade 3 et 4) est absente. En effet, elle représente un effet indésirable rare de la chimiothérapie mais qui est de pronostic vital très défavorable (82, 83).

Les molécules les plus toxiques sur la lignée plaquettaire sont le paclitaxel, la carboplatine, la gemcitabine et la cisplatine (1, 53). La thrombopénie survient dans notre série avec la gemcitabine et la cisplatine. L'absence des autres molécules s'explique par la faible taille de notre échantillon et par la rareté de cet EIH.

*c- Les mono et les poly-chimiothérapies*

- Les mono-chimiothérapies

La toxicité des traitements dépend plus des molécules que des familles thérapeutiques utilisées. La molécule qui parait avoir le plus d'effets indésirables dans notre série est la carboplatine (67%) suivi du paclitaxel (60%). La gemcitabine (50%) et le cisplatine (50%) viennent ensuite. Le 5-FU n'a été utilisé en monothérapie dans aucun protocole de notre série, mais les toxicités hématologiques sont couramment associées à son utilisation dans les essais cliniques pour le cancer colorectal (84-86).

Les résultats de l'étude de phase III comparant en première ligne de chimiothérapie le docetaxel au paclitaxel chez des patientes atteintes de cancer du sein métastatique ont confirmé la supériorité du docetaxel en termes de toxicités de grades 3 et 4 qui sont plus fréquentes mais sans différence (87). Dans notre série, le paclitaxel est plus toxique que le docetaxel pour les grades 1 et 2, et aucun EIH sévère n'a été rencontré avec ces deux molécules utilisées en mono thérapie. On explique ces résultats par la faible taille de notre échantillon et par le fait que les hémogrammes de contrôle ne sont effectués qu'après 21 jours du cycle, donc après récupération spontanée de la moelle d'un éventuel trouble hématologique.

La vinorelbine provoque une neutropénie de grade 3 (19%) et de grade 4 dans le traitement du CBPC (53). Dans notre série, seuls trois cycles ont été réalisés avec cette molécule et ont provoqué une toxicité granulocytaire et érythrocytaire de grade 3.

- Les poly-chimiothérapies

Pour le protocole FEC, la toxicité la plus décrite dans la littérature est la neutropénie de grades 3 et 4 à un pourcentage de 60% en fonction du nombre de patients (19). Dans notre étude et pour le même protocole le pourcentage de neutropénies de grade 3 est de 2.5% en fonction du nombre de cycles.

Plusieurs études ont testé la combinaison du docetaxel et du cisplatine. Une première a objectivé une neutropénie de grade 3 et 4 rapportée chez 81% des patients et une anémie de grade 3 chez 32% des patients. (57)

Une autre étude de phase III testant la même association à permis de décrire une neutropénie de grade 3 et 4 chez 75% des cas dont 5 % sont fébriles

(58). Dans notre série et sur 26 cycles effectués pour cette association, aucune neutropénie n'a été rencontrée à J20 du cycle.

Une étude testant l'association carboplatine et paclitaxel a montré que les toxicités hématologiques étaient globalement comparables au bras cisplatine-docetaxel (58).

Cette même association a été évaluée à de multiples reprises dans la littérature (59). Les principaux effets secondaires rapportés sont des neutropénies et des thrombopénies, qui sont toutefois modestes, peut-être à cause d'un effet « protecteur » du paclitaxel (60). Par exemple, dans l'étude de l'ECOG, le bras carboplatine-paclitaxel était pourvoyeur de seulement 4 % de neutropénies fébriles (sur 63 % de neutropénies grade 3 et 4) et 10 % de thrombopénies grade 3 et 4. Le profil relativement favorable de cette association a été un facteur décisif dans le choix de l'ECOG pour en faire le standard des essais cliniques ultérieurs de ce groupe (53). Dans notre série 21 cycles ont été effectués donnant des toxicités granulocytaires et érythrocytaires avec un épisode d'anémie de grade 3. Aucune thrombopénie n'a été rencontrée.

Dans le CBPC, le carboplatine a aussi remplacé le cisplatine pour améliorer la tolérance des schémas de traitement. Associé à l'étoposide, la toxicité hématologique restait toutefois importante (61, 62). Cependant, ce doublet constitue le schéma thérapeutique présentant le meilleur rapport efficacité/tolérance chez le sujet âgé. Des substitutions du cisplatine par le carboplatine sont faites dans notre série en cas de toxicité.

Les premières études publiées évaluant la gemcitabine au cisplatine (63, 64) notaient environ 25 % de thrombopénies et 10 % de neutropénies de grade 4.

L'association de cisplatine et de vinorelbine a été évaluée en phase I/II (65,66). Les neutropénies de grade 3 ne concernaient étonnamment qu'environ un tiers des patients. Dans une étude de phase III récente utilisant les posologies usuelles, les neutropénies de grade 3 et 4 ont concerné 30,7 % des patients (67).

- La comparaison entre les mono et les poly-chimiothérapies

La polythérapie est théoriquement plus toxique que la monothérapie en raison de l'addition éventuelle ou de la potentialisation des EIH. Un essai de phase III réalisé par Sederholm et al testant l'association gemcitabine/carboplatine en comparaison avec la gemcitabine seule dans le traitement du CBNPC localement avancé ou métastatique a démontré une toxicité plus importante avec l'association (68).

Des résultats similaires sont obtenus dans notre série pour la majorité des protocoles pour lesquels la mono chimiothérapie a été comparée avec la poly chimiothérapie.

Dans l'étude de Russo et al comparant la gemcitabine seule et associée dans le traitement du CBNPS avancé, le taux d'effets indésirables hématologiques était le même pour les grades 1 et 2, mais plus important pour les grades 3 et 4 en cas d'association. Dans notre série et pour ce même type de traitement, les EIH obtenus sont presque tous de grades 1 et 2 et le taux est le même en mono et en poly chimiothérapie (69).

Paradoxalement, certains de nos protocoles de monothérapie présentent une toxicité plus importante que les mêmes molécules utilisées en polythérapie.

Pour certains (carboplatine, vinorelbine), l'explication la plus évidente est la faible taille de l'échantillon. Pour d'autres (cisplatine et paclitaxel), la taille de l'échantillon est relativement représentative et la toxicité plus importante des monothérapies peut s'expliquer par :

- Les effets retardés d'une chimiothérapie et/ou d'une radiothérapie antérieures : toxicités cumulatives,
- La monothérapie est souvent utilisée chez la population âgée car le but de la chimiothérapie n'est plus que palliatif. Cette population est naturellement vulnérable (détérioration des fonctions hépatiques et rénales) et présente alors plus de susceptibilité aux toxicités de la chimiothérapie.

*d- La toxicité des agents biologiques*

- La toxicité des agents biologiques utilisés seuls

Certes, la toxicité de la thérapie ciblée est moins importante que celle de la chimiothérapie cytotoxique en raison de son mécanisme plus spécifique. Mais il reste toutefois important de pouvoir la gérer.

Le bevacizumab s'avère plus toxique que le trastuzumab (33% contre 18%), ceci reste à vérifier vu la taille faible de notre échantillon. La toxicité du premier touche plutôt la lignée érythrocytaire alors que la toxicité du deuxième affecte plutôt la lignée granulocytaire.

En revanche, les agents biologiques possèdent une toxicité limitée mais qui s'additionne, sinon potentialise la toxicité des chimiothérapies cytotoxiques en cas d'association.

Les EIH liés au traitement par le rituximab sont expliqués par la déplétion en lymphocytes B matures. Au cours des essais de phase III, les effets adverses ont été observés chez 84% des patients. Surtout, une plus large expérience clinique a permis d'identifier un syndrome particulier et peu commun : le syndrome de lyse tumorale. Les patients à risque pour un tel syndrome ont un nombre élevé de lymphocytes malins circulants. L'ensemble des signes cliniques qui surviennent brutalement durant la première injection de rituximab incluent des réactions sévères liées à cette injection : rigidité, fièvre, bronchospasme, hypoxémie, thrombocytopénie, diminution rapide du nombre de lymphocytes circulants et évidence biochimique d'une lyse cellulaire avec hyperuricémie, hypercalcémie et élévation des LDH. Ce syndrome peut être expliqué par une agglutination des lymphocytes au niveau des poumons, du foie et de la rate. Le traitement symptomatique de ce syndrome permet de poursuivre le traitement en utilisant une dose plus faible d'anticorps ou en retardant l'injection d'une journée (15).

Dans l'étude de Spigel et al. regroupant 233 patients traités pour un cancer de poumon non à petites cellules, avancé (70), l'erlotinib été bien toléré. Les effets indésirables hématologiques n'ont pas été importants. On note au total 3 (1.3%) effets indésirables de grade 3 dont deux (0.9%) sont des anémies, et on note une anémie de grade 4 (0.4%).

- La comparaison des protocoles avec et sans agents biologiques

En combinaison avec la chimiothérapie seule, l'association avec le trastuzumab pourrait agir en augmentant la cytotoxicité induite par la chimiothérapie par inhibition de la réparation de l'ADN (15). C'est le cas du bras associant FEC et trastuzumab qui provoque une addition des toxicités des deux protocoles séparés et du bras associant docetaxel et trastuzumab qui potentialise les EIH des deux protocoles séparés.

Le bevacizumab doit provoquer les mêmes effets. En effet, son adjonction au paclitaxel, au protocole associant oxaliplatine et 5-FU ou au protocole associant paclitaxel et carboplatine entraîne une addition des toxicités.

L'association à d'autres molécules comme l'irinotecan donne une potentialisation des EIH.

Des résultats contradictoires ont été obtenus pour lesquels la toxicité des molécules diminue après association au bevacizumab, c'est le cas du bras oxaliplatine-capécitabine. Ceci s'explique par la faible taille de ces échantillons.

Dans un essai randomisé de phase II comparant carboplatine plus paclitaxel à la même association avec du bévacizumab, une neutropénie de grade 3 ou 4 a été observée dans 16,4 % des cas dans le bras chimiothérapie seule contre 24 % dans le bras chimiothérapie plus bévacizumab (70).

### 3- Le traitement des EIH

Il existe une échelle reconnue par l’OMS, le NCI, et l’EORTC (1) définissant les différentes mesures à prendre en fonction des grades de toxicités rencontrées au cours d’un traitement par un antinéoplasique :

- *Grade 0* : pas de manifestations toxiques,
- *Grade 1* : manifestations toxiques mineures permettant de poursuivre le traitement tel qu’il est prévu,
- *Grade 2* : manifestations toxiques obligeant à modifier le traitement soit en allongeant les intervalles libres, soit plutôt en réduisant les doses,
- *Grade 3* : manifestations toxiques majeurs conduisant à l’arrêt du traitement,
- *Grade 4* : toxicité médicamenteuse majeure, responsable partiellement ou totalement du décès du malade.

Ces mesures sont globalement respectées dans notre étude. Nous exposons le détail de chaque mesure corrective dans les pages suivantes.

#### a- *Les leuco-neutropénies* :

L’utilisation du G-CSF, en prévention primaire de la neutropénie fébrile post chimiothérapie, a été étudiée dans la revue synthétique de Kuderer et al. Les résultats de ce travail montrent un vrai intérêt de cette indication ; son

utilisation réduit en fait et de façon significative le risque des neutropénies fébriles et d'autres mortalités précoces mais avec une augmentation de la survenue des douleurs osseuses et musculosquelettique (2).

L'utilisation du facteur de croissance granulocytaire cible la myélosuppression résultante de la chimiothérapie dans le but de réduire la durée et la profondeur de la neutropénie ainsi que de réduire le risque d'infection. Les antibiotiques ciblent les agents bactériens. Le but attendu des deux est de réduire les EIH du à la chimiothérapie et de maintenir le traitement antinéoplasique à la dose et à la fréquence efficaces (71).

Le G-CSF stimule la prolifération des progéniteurs granulocytaires permettant d'obtenir un bon taux de polynucléaires neutrophiles circulants. (71).

En 1998 un groupe d'experts japonais de Miyazaki a établi un consensus pour la gestion de la neutropénie fébrile 1998 (72), le Groupe d'Etude de la Leucémie Aigue du Japon a révisé en 1999 les complications de ces infections chez les patients (73). Ces recommandations ainsi que d'autres de la Société Américaine des Maladies Infectieuses (IDSA) (74-80) ont été revues en 2004 par l'IDSA (79).

#### *b- Les anémies*

Une anémie avec un taux d'hémoglobine inférieur à 8 g/dl doit généralement faire l'objet d'une compensation par transfusion (80).

Lorsque le taux de l'hémoglobine est entre 8 et 10 g/dl, une compensation rapide est nécessaire (moins de 3 semaines). Cette correction est faite par transfusion. Si un traitement carcinologique est en cours ou programmé, un traitement par EPO doit être instauré (80).

L'intérêt de l'érythropoïétine recombinante est clair quand le taux d'hémoglobine est inférieur à 10 g/dl, mais reste à discuter quand il se situe entre 10 g/dl et 12 g/dl. Entre 12 et 14 g/dl, en prévention de l'apparition de l'anémie, il n'y a pas lieu dans l'état actuel des connaissances d'employer l'EPO sauf dans le cadre de programmes d'autotransfusion avant chirurgie lourde. Au-delà de 14 g/dl, aucun traitement antianémique éventuel n'a de place hors essai thérapeutique (80).

Chez le sujet âgé, une prescription d'érythropoïétine est proposée lorsque la valeur d'hémoglobine est inférieure à 11 g/dl. Une supplémentation ferrique par voie intraveineuse peut également être recommandée en fonction des valeurs du bilan martial (36).

L'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques a sensiblement amélioré la prise en charge et la prévention des neutropénies et des anémies. La prophylaxie secondaire par les facteurs de croissance de la neutropénie non fébrile a montré sa supériorité face au traitement curatif d'une neutropénie installée (81).

#### *c- Les thrombopénies :*

La thrombopénie sévère (grade 3 et 4) est un EIH rare de la chimiothérapie anticancéreuse mais pouvant engager le pronostic vital en cas de survenue (82, 83). Jusqu'à ce jour, la prise en charge de la thrombopénie sévère est curative recourant à la transfusion de culots plaquettaires quand le taux de plaquettes est inférieur à 20 éléments/ml ou en cas de saignement (88, 89).

La thrombopénie sévère chimio-induite est associée à un risque potentiel de décès suite à l'hémorragie et nécessitant l'arrêt de l'administration de la chimiothérapie (90).

La transfusion est retenue quand le taux de plaquettes est au grade 4 ou en cas de survenue d'hémorragie (88, 89).

Dans l'étude de Blay et al. l'incidence de la thrombopénie sévère faisant recours à la transfusion plaquettaire est de 5.3% toutes chimiothérapies comprises (90).

### **Conclusion :**

En ce qui concerne les toxicités en fonction de la nature des EIH, des comparaisons ont pu être effectuées avec les études rétrospectives de la littérature dont les résultats sont exprimés en fonction du nombre de cycles. Les neutropénies et les anémies sont alors plus fréquentes dans notre série alors que les thrombopénies sont aussi rares.

La comparaison de la toxicité en fonction des protocoles avec celle décrite dans la littérature présentait des contraintes. En effet, les études qui évaluent la toxicité en fonction des protocoles sont plutôt des études prospectives dont la population est homogène et qui présentent alors le taux des EIH en fonction du nombre de patients. Ces études détectent également plus de toxicités puisqu'ils effectuent plusieurs NFS de contrôle entre deux cycles et détectent alors toute toxicité avant que l'organisme ne corrige.

En plus de la grande hétérogénéité des tumeurs et des protocoles dans notre série, un autre écueil dans l'évaluation des EIH était la taille très faible de notre échantillon.

Quelque soit les cas, la thérapie ciblée présente une toxicité beaucoup moins importante d'où l'importance de pousser les recherches de développement des médicaments dans ce sens.

Les mesures correctives documentées ou non concordent le plus souvent avec celles décrites au niveau des recommandations internationales.

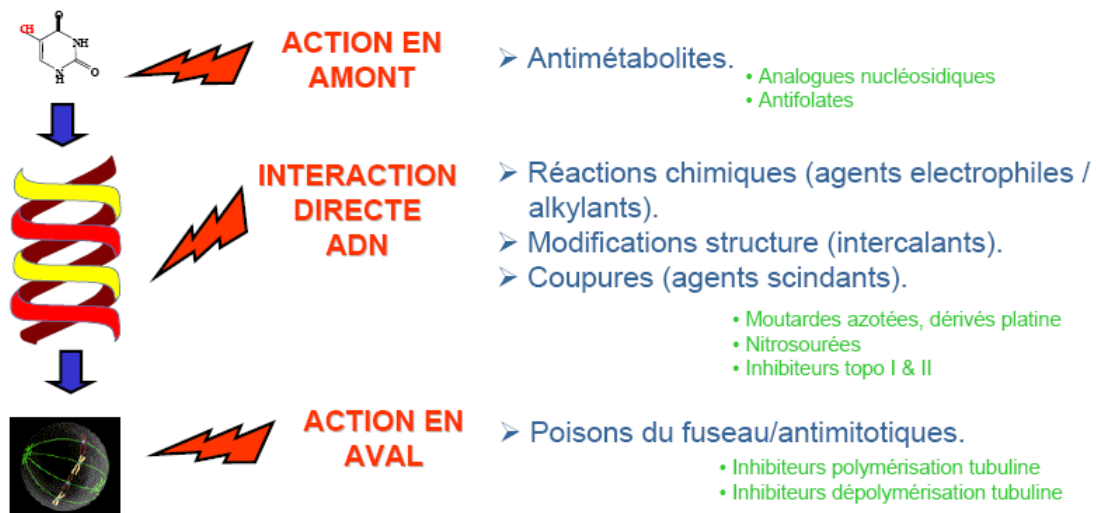
### **III- Les protocoles de la chimiothérapie**

#### **Introduction et mécanismes**

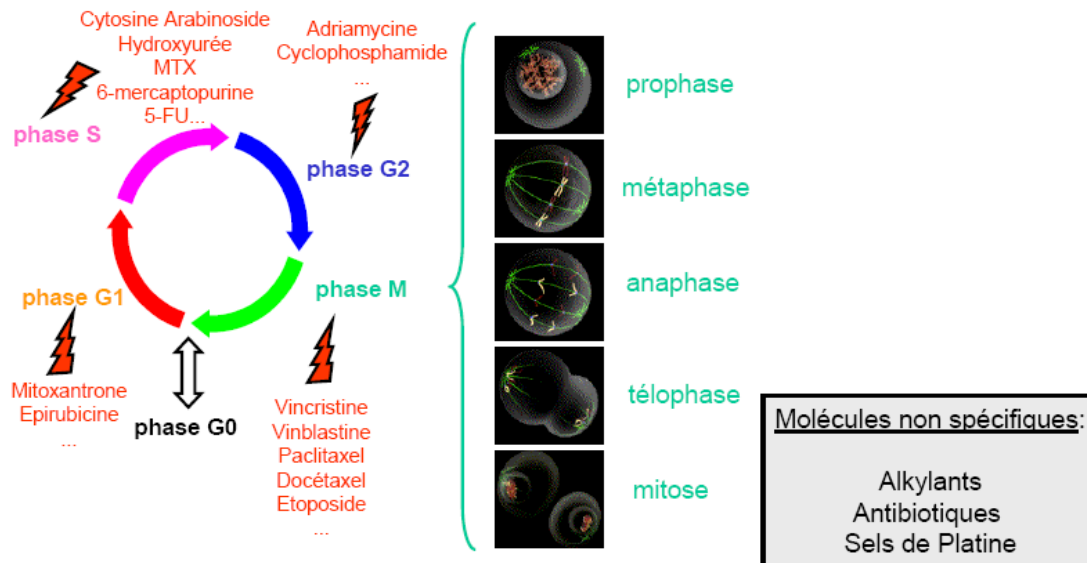
Les protocoles utilisés varient en fonction de la tumeur traitée. Pour un même cancer, le but de la chimiothérapie peut être différent en fonction des stades. Ainsi, la chimiothérapie curative adjuvante (après chirurgie et/ou radiothérapie) ou néo adjuvante (avant chirurgie et/ou radiothérapie) sont utilisées pour les stades précoces, alors que la chimiothérapie palliative est utilisée pour les stades avancés dans le but d'améliorer la qualité de vie des patients.

En ce qui concerne le mécanisme d'action, les atteintes létales de la cellule par la chimiothérapie se font immédiatement ou secondairement à un ou plusieurs niveaux de la biosynthèse protéique qui va de substances de base (ou métabolites) aux différents éléments protéiques structuraux ou fonctionnels,

elles altèrent tout spécialement les acides nucléiques (ARN et surtout ADN nucléaire) et lèsent de façon élective les structures spécifiques de la division cellulaire (antimitotiques *stricto sensu*). C'est dans cet ordre que peuvent être présentées quatre familles de médicaments. Leurs effets ne se manifestent que sur les cellules en activité mitotique, à une ou plusieurs phases du cycle, déterminées par la spécificité de leur cible biochimique (1). **(Figure 2)**



**Figure 2a.** Mécanismes d'action des anticancéreux : Action centrée sur l'ADN



**Figure 2b.** Mécanismes d’action des anticancéreux : Phases du cycle cellulaire

Il existe une certaine électivité d’action sur de nombreux cancers qui se révèlent plus sensibles à une substance qu’à une autre. Cette relation peut s’établir à plusieurs niveaux. C’est ainsi que peuvent intervenir, de façon globale, le type anatomo-pathologique et les caractères cinétiques qui lui sont associés (1).

La chimiothérapie peut être utilisée en mono ou en poly chimiothérapie. Le but des associations est d’accroître l’index thérapeutique, c’est-à-dire d’augmenter l’efficacité, sans augmenter la toxicité au-delà d’un seuil tolérable. Cela revient à concentrer sur les cellules tumorales l’action de divers traitements dont la toxicité est au contraire dispersée sur plusieurs tissus tumoraux (1).

La thérapie ciblée est une nouvelle voie très prometteuse du traitement des cancers. Elle peut être utilisée seule ou en association avec la chimiothérapie cytotoxique. Son mécanisme d’action reste hypothétique.

On suppose que le trastuzumab se lie sélectivement au domaine extracellulaire du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER-2) et entraîne une cytotoxicité cellulaire dépendante d'anticorps (ADCC) (15, 91, 92).

Le bevacizumab qui a été développé ces dernières années dans le but de bloquer l'approvisionnement sanguin des tumeurs comme nouvelle stratégie anticancéreuse, s'intéresse au ciblage du microenvironnement tumoral, et plus particulièrement à la néo angiogénèse tumorale. En effet, l'angiogénèse est un mécanisme clé dans la croissance tumorale et la progression métastatique (93). Parmi les facteurs proangiogéniques, le vascular endothelial growth factor (VEGF) est probablement la molécule la plus cruciale, notamment vis-à-vis de la multiplication des cellules endothéliales.

Un autre anticorps monoclonal est l'erlotinib qui est un inhibiteur réversible du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) et qui présente une indication dans le traitement du cancer de poumon.

Une autre thérapeutique ciblée très prometteuse est utilisée dans notre série. Il s'agit de l'immunothérapie par rituximab indiqué dans le traitement du LMNH. Le rituximab à été développé suite à la découverte de plusieurs antigènes localisés spécifiquement à la surface des lymphocytes (15).

### **1- Les protocoles**

Dans ce chapitre, nous allons présenter une synthèse des protocoles utilisés dans notre série. La réponse au traitement indiquée correspond à celle rapportée dans la littérature, car en effet, pour les dossiers que nous avons traités, les indicateurs de l'évolution comme la survie globale, la qualité de vie

et la gestion de la douleur n'étaient pas indiqués. Seuls les taux des marqueurs tumoraux ont été effectués pour certains patients, mais ces taux n'ont été pris en compte que pour le cancer de l'ovaire en évaluant l'évolution du CA125, puisque pour les autres cancers, ces marqueurs ne sont pas capables d'évaluer l'efficacité à un traitement par chimiothérapie.

*a- Le cancer du sein*

Les protocoles utilisés dans notre série concordent parfaitement avec ceux de la littérature (27).

Les protocoles : FEC à base d'anthracyclines, docetaxel à base de taxanes et le trastuzumab (pour les cas sur-exprimant le récepteur à l'HER-2) sont les plus utilisés dans notre série. Ils ont bien prouvé leur intérêt dans la littérature (15, 27, 92, 94-97) dans le traitement du cancer du sein quelque soit son stade. Dans l'étude de Malamos et al utilisant le protocole FEC pour le traitement de 30 patientes atteintes du cancer du sein au stade opérable, un ORR (objective response rate) de 50% à été obtenu avec une pCR (pathologic complete response) de 0% (98).

D'après les données de la littérature, le 5-FU utilisé dans le traitement du cancer du sein permet d'obtenir une rémission complète estimée à 25%, l'épirubicine une rémission complète estimée à 35% et le cyclophosphamide une rémission complète estimée à 35% (1).

Concernant les taxanes, le docetaxel est la molécule utilisée pour le traitement du cancer du sein de nos patients. En effet, les résultats de l'étude de phase III (87) comparant en première ligne de chimiothérapie le docetaxel au paclitaxel chez des patientes atteintes de cancer du sein métastatique ont

confirmés la supériorité du docetaxel en termes de temps jusqu'à progression (temps durant lequel la rémission obtenue est conservée) et de survie globale. Le docetaxel permet en fait d'obtenir une rémission complète du cancer du sein estimée à 50% (la meilleure rémission pour ce cancer traité par chimiothérapie cytotoxique), alors qu'avec le paclitaxel la rémission complète est estimée à 40% (1).

L'utilisation de la combinaison des anthracyclines et des taxanes en chimiothérapie néo adjuvante pour le cancer du sein avancé s'est révélée plus efficace. Les patients ont eu une haute BCS (breast conserving surgery) avec un AD de 5.3% et une pCR avec un AD de 6.7 à 15.5% (87, 99-101). Elle constitue récemment le traitement de référence chez les patients souffrants du cancer du sein précoce ou avancé (102).

D'autres protocoles de chimiothérapie cytotoxique utilisée dans notre série ont montré également leur efficacité dans les études publiées dans le cancer du sein (103, 104), c'est le cas du protocole associant la doxorubicine et le cyclophosphamide (AC). Cette association a été testée dans l'étude de Bear et al chez 765 patientes souffrant du cancer du sein au stade opérable, elle a permis d'obtenir un cCR à 40% et un cCP à 45.4%(103).

Parmi les anticorps monoclonaux découverts à ce jour, le trastuzumab et le bevacizumab ont montré leur intérêt dans le traitement du cancer du sein métastatique ou non (105). Le trastuzumab est le plus largement utilisé dans notre série par rapport au bevacizumab.

L'utilisation du trastuzumab aux stades précoces de la maladie a permis une amélioration considérable du pronostic de la population des patientes atteintes d'une tumeur HER-2 surexprimée (106), permettant une réduction

d'environ 50 % du risque de récurrence et de décès. Au stade métastatique, il a permis une amélioration des paramètres de survie et la réversion du pronostic classiquement mauvais de cette population (107), lui redonnant un pronostic globalement identique à celui d'une population HER-2 non surexprimée, mais les guérisons restant rares et la récurrence étant la règle (108).

Le bévacizumab, anticorps monoclonal antiangiogénique, a eu également des indications dans le traitement du cancer du sein et semble avoir une efficacité plus prometteuse (25, 109).

Dans notre étude et pour le cancer du sein métastatique, deux patients ont bénéficié de l'association de la chimiothérapie cytotoxique aux anticorps monoclonaux. Le premier a reçu un protocole comportant le FEC et le trastuzumab, le deuxième un protocole comportant le docetaxel et le trastuzumab. Ce type d'associations a bien montré son intérêt au niveau des essais cliniques (110, 111, 112, 113).

Dans l'étude de Buzdar et al, le bevacizumab à été donné simultanément avec la chimiothérapie à base d'anthracyclines, le pCR était de 25% pour la chimiothérapie et de 66.7% pour la chimiothérapie avec trastuzumab (113).

L'association docetaxel/trastuzumab permet d'obtenir un taux de réponse de plus de 63% (110,111). Dans l'essai de Pegram et al associant docetaxel et trastuzumab chez 131 patientes traitées pour un cancer du sein métastatique, une ORR de 73% à été obtenu, une PFS (progression free survival) de 11.1 mois et un OS (overall survival) de 36.4 mois (112), alors que le docetaxel seul utilisé pour la même pathologie chez 241 patientes (109) ne permet d'obtenir qu'un ORR de 44%.

L'association du bevacizumab à la chimiothérapie a été utilisée chez sept de nos patients, notamment avec le paclitaxel et la vinorelbine pour le cancer de sein métastatique. Ces associations ont montré leur intérêt en termes d'efficacité dans plusieurs études (114). Dans une étude de phase III chez des patientes souffrants de cancer du sein métastatique HER-2 négatif et en première ligne de traitement, le bevacizumab a été associé au paclitaxel permettant une augmentation significative de l'ORR (37% vs. 21%,  $P < 0.001$ ) et du PFS (11.8 months vs. 5.9 months;  $P < 0.001$ ), mais le OS était similaire pour les deux types de traitement (25). Dans une autre étude, une comparaison a été effectuée entre le paclitaxel en monothérapie et son association avec le bevacizumab. La combinaison a permis d'obtenir une PFS significativement prolongée en comparaison avec le paclitaxel seul (médiane, 11.8 vs. 5.9 mois, hazard ratio de la progression, 0.60;  $P < 0.001$ ), la ORR a été plus importante (36.9% vs. 21.2% pour le bras monothérapie,  $P < 0.001$ ). La OS, elle, était similaire entre les deux groupes (médiane de 26.7 vs. 25.2 mois, hazard ratio 0.88;  $P = 0.16$ ) (109).

#### *b- Le cancer de la prostate*

Les protocoles à base de docetaxel sont les plus utilisés dans notre série, suivi des protocoles à base de doxorubicine. Plusieurs études testant le docetaxel seul ou associé ont montré que le protocole le plus bénéfique est celui relatif à l'utilisation du docetaxel seul (115). L'étude de Fossa et al. par exemple qui est un essai de phase II, qui concernait 109 patients ayant un cancer de prostate en échappement hormonal et qui ont été randomisés pour recevoir soit le docetaxel plus la prednisolone, soit la prednisolone seule. Le groupe recevant le docetaxel a montré un avantage en termes de survie sans récurrence (médiane de 11 mois

versus 4 mois). La survie globale semblait être améliorée mais le seuil de significativité n'était pas atteint (27 mois versus 18 mois). Enfin, le groupe docetaxel a montré une supériorité sur l'amélioration de la douleur et la qualité de vie (116).

La doxorubicine permet d'obtenir une rémission complète estimée à 30% pour ce type de cancer (1).

*c- Le LMNH*

Les neuf cas de LMNH de notre série associaient la doxorubicine, la vincristine et le cyclophosphamide avec ou sans anticorps monoclonal (rituximab). La doxorubicine et le cyclophosphamide permettent d'obtenir chacun une rémission complète estimée à 60% (la meilleure obtenue avec la chimiothérapie cytotoxique pour ce cancer), alors que la vincristine permet d'obtenir une rémission complète estimée à 55% (1).

*d- Le cancer colorectal*

Actuellement, la plupart des protocoles chimio thérapeutiques utilisés dans le traitement du cancer colorectal contiennent le 5-FU associé ou non à d'autres agents (31). Cette molécule est largement utilisée dans notre série mais toujours en association.

Trois principaux protocoles sont utilisés dans le traitement du cancer colorectal : protocole à base d'oxaliplatine (associée au 5-FU ou à la capécitabine), protocole à base d'irinotecan (associé au 5-FU ou à la capécitabine) ou une monothérapie avec le 5-FU. Certains patients reçoivent également l'agent antiangiogénique (bevacizumab) ou l'inhibiteur du récepteur du facteur de croissance épidermique (erlotinib ou cetuximab) (117).

Ces protocoles sont eux-mêmes utilisés dans le traitement des cas de cancer colorectal dans notre série.

L'oxaliplatine permet d'obtenir une rémission complète estimée à 40% (la meilleure obtenue pour ce cancer avec la chimiothérapie cytotoxique), le 5-FU et l'irinotecan une rémission complète estimée à 30% chacun (1).

#### *e- Le cancer du poumon*

La place de la chimiothérapie, établie de longue date dans le traitement du cancer bronchique à petite cellules (CBPC), s'est affirmée dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) quelque soit le stade. Le standard dans le CBPC reste l'association cisplatine-étoposide (53).

Dans le CBNPC, le standard est un doublet comportant un sel de platine associé à une substance de troisième génération (vinorelbine, gemcitabine, docetaxel, paclitaxel) pour les patients d'âge < 70 ans. Pour les patients âgés de 70 ans et plus, le standard est une monothérapie (gemcitabine ou vinorelbine) (53). Ces protocoles sont ceux utilisés dans notre série. Certains protocoles ont associé également la thérapeutique ciblée à base d'erlotinib.

La cisplatine, la vinorelbine, le docetaxel et le paclitaxel permettent d'obtenir une rémission complète estimée à 25% chacun, l'étoposide permet d'obtenir une rémission complète estimée à 40% et la gemcitabine une rémission complète estimée à 20% (1).

L'introduction des thérapeutiques ciblées dans le CBNPC induit une révolution dans le pronostic de la maladie.

L'évidence apparente du rôle du signallement de l'HER dans la tumorigénèse est liée à l'expression de l'EGFR dans les tumeurs qui est beaucoup plus forte que dans le tissu normal (54). Quoique le récepteur de l'EGF soit exprimé à un taux faible dans le tissu bronchique normal, chez les patients à CBNPC, le récepteur à l'EGFR est exprimé à un taux élevé dans 13 à 80% des tumeurs (55). Consécutivement, l'EGFR est considéré comme un bon candidat pour la thérapie ciblée dans le CBNPC.

En effet, l'erlotinib a été récemment approuvé par la U.S Food and Drug Administration (FDA) en monothérapie pour le traitement du CBNPC localement avancé et métastatique chez les patients qui ont échoué au dernier régime primaire de chimiothérapie (56).

#### *f- Le cancer de l'estomac*

La chimiothérapie est le traitement standard du cancer gastro oesophagien avancé (57). La polychimiothérapie présente un bénéfice sur la survie par rapport à la mono chimiothérapie. L'activité du docetaxel en monothérapie à été déterminée dans une étude de phase II ; cette étude à montré une ORR de 16 à 24% en première ligne et une ORR de 5 à 21% pour les patients précédemment traités (118, 119).

Dans notre série l'association la plus utilisée est celle combinant le docetaxel à la cisplatine. En effet, le docetaxel à été étudié en combinaison avec la cisplatine dans un essai de phase II chez 48 patients avec cancer de l'estomac non opérable et/ou métastatique n'ayant pas été traités précédemment (120). Cette association a démontré une activité raisonnable. Cette activité à été également démontrée dans d'autres études (121).

#### *g- Le cancer du pancréas*

Le standard de traitement pour les patients atteints de cancer de pancréas reste la chirurgie suivie de la thérapie adjuvante (122).

En combinaison avec la gemcitabine, l'erlotinib est indiqué dans le traitement du cancer de pancréas avancé, non opérable ou métastatique (56).

La thérapie la plus utilisée dans notre série est la gemcitabine seule, des fois associée à l'erlotinib. La gemcitabine permet d'obtenir une rémission complète estimée à 10% (1).

#### *h- Les autres cancers*

Pour le reste des cancers, les protocoles utilisés dans notre étude correspondent aux indications de l'AMM et/ou aux essais cliniques (92, 123, 124).

Dans l'étude de Bokstein et al (125), vingt patients présentant un glioblastome récurrent ont été traité par bevacizumab à 5mg/Kg et par irinotecan à 125mg/m<sup>2</sup> toutes les deux semaines : 47% des patients ont montré une réponse radiologique objective, 10% une réponse complète (CR) et 37% une réponse partielle (PR). Ces résultats sont encourageants et montrent que l'augmentation

des doses pour les agents biologiques (comme le bevacizumab) n'est pas toujours bénéfique en termes d'efficacité (125).

Le CA125 est un indicateur acceptable évaluant la réponse au traitement et aidant au suivi des patients traités pour le cancer de l'épithélium de l'ovaire par une chimiothérapie cytotoxique (124, 126, 127). Les résultats obtenus à l'aide de ce marqueur dans notre série sont encourageants et mettent en évidence l'intérêt du protocole associant le paclitaxel et la carboplatine dans le traitement du cancer ovarien.

## **2- L'étude complémentaire des protocoles utilisés :**

L'efficacité et l'innocuité d'un protocole de chimiothérapie ne dépend pas uniquement des molécules anticancéreuses proprement dites utilisées, mais dépend également de beaucoup d'autres éléments qu'il faut respecter.

### *a- La posologie :*

Les molécules utilisées dans le traitement par chimiothérapie anticancéreuse possèdent une marge thérapeutique très étroite ; la barrière entre l'efficacité et la toxicité n'est pas bien tracée. Le respect de la posologie est alors d'une importance cruciale. Comme mesure de précision, le calcul de cette dernière est effectué pour la quasi-totalité des molécules en fonction de la surface corporelle du patient. En effet, les posologies utilisées dans notre série concordent parfaitement avec celles déterminées au niveau de la littérature (1, 128).

*b- La voie d'administration :*

La voie d'administration utilisée généralement est la voie intraveineuse rapide ou lente en fonction du traitement. Certaines molécules comme la capécitabine sont administrées par voie orale. La durée des perfusions varie généralement entre 10min et 2h, sauf pour les deuxièmes doses de fluorouracil qui sont administrées sur 48h à l'aide d'une pompe. Cette voie intraveineuse est décrite dans la littérature comme étant la voie principale pour l'administration de la chimiothérapie anticancéreuse (1) et ceci pour plusieurs raisons :

- Elle permet une diffusion plus rapide des médicaments par le flux sanguin,
- Elle est souvent aussi la seule utilisable pour les médicaments dont la toxicité directe se trouve diminuée quand le produit est dilué au fur et à mesure de son introduction dans le sang. C'est-à-dire que l'injection intraveineuse doit être stricte,

En ce qui concerne la relation entre la voie d'administration et l'apparition des effets indésirables, une étude réalisée sur 5256 femmes atteintes de cancer du sein a montré qu'il n'y a aucune relation entre le mode d'administration de la chimiothérapie et l'apparition des toxicités (neutropénie, fièvre, thrombopénie et autres effets indésirables systémiques) (20).

*c- Les molécules associées dans un protocole :*

- *L'hydratation par sérum salé ou glucosé :*

En plus de la protection de la fonction rénale pouvant être atteinte par les molécules néphrotoxiques, le maintien d'une bonne hydratation permet de préserver la veine de l'action toxique des anticancéreux.

En effet, même en administration strictement intraveineuse, la plupart des médicaments déterminent une irritation de l'endoveine. Cette réaction finit par entraîner un épaissement pariétal puis une sclérose qui rendent les veines imponctionnables, donc inutilisables pour la suite du traitement. Or, la survie de certains malades dépend de la poursuite d'une chimiothérapie qui ne peut être administrée par une autre voie. C'est signaler l'importance du capital veineux qu'il faut économiser et préserver (1).

Le système le plus sûr consiste à poser une perfusion de soluté isotonique, indifféremment salé ou glucosé sauf désordre métabolique, tentionnel ou autre, ce qui permet de vérifier, après quelques minutes d'écoulement rapide, que le biseau de l'aiguille est bien dans la lumière veineuse. Après passage de l'agent anticancéreux qui est injecté dans la tubulure, on rince la veine en faisant couler à fort débit 50 à 60 ml de soluté (1).

Ce problème est résolu au mieux par les systèmes de chambre implantable qui permettent l'injection en veine profonde dans de bonnes conditions de sécurité et de commodité pour le personnel soignant et pour le malade (1). Ces chambres sont parfois utilisées dans notre série.

En plus de la perfusion de sérum au début et à la fin des cycles, le rinçage de la veine après l'administration de chaque anticancéreux est indispensable dans le même but de prévention des toxicités.

- *Les antihistaminiques H1* : pour leur effet sédatif et anxiolytique,
- *Les antihistaminiques H2* : pour leur effet anti nauséux et antiémétique,
- *Les antagonistes du récepteur 5-HT3 à la sérotonine* : ils sont utilisés pour leur effet antiémétique puissant,
- *Les glucocorticoïdes* : pour traiter les réactions inflammatoires faisant suite à la lyse des cellules cancéreuses.

*d- L'intervalle entre les cycles :*

La chimiothérapie est généralement appliquée en courtes séries ou cycles de un à quelques jours et répétés tous les 15, 21 ou 28 jours (1). Cette discontinuité a constitué un progrès sensiblement plus important. Elle présente de nombreux avantages (1) :

- Elle améliore la tolérance, en particulier hématologique et immunologique. Comme cela a déjà été évoqué, cette tolérance dépend de phénomènes de réparation que les cellules normales opèrent apparemment mieux que les cellules cancéreuses entre deux administrations médicamenteuses,

- L'activité retardée de certains médicaments est, en effet, une condition impérative qui conduit à une administration médicamenteuse unique puis à une période de répit pendant laquelle l'activité de ce médicament se manifeste plus ou moins vivement. Ce repos thérapeutique permet d'éviter des surcharges médicamenteuses autrement difficiles à contrôler,
- La concentration d'une dose totale d'un agent anticancéreux en quelques jours ou en une administration unique, au lieu d'une « dilution » de la même dose en prises quotidiennes sur plusieurs semaines, semble aussi augmenter directement l'efficacité sur les cellules néoplasiques,
- L'administration discontinue simplifie enfin la réalisation du traitement. Il est plus sûr et plus commode de prévoir les prises médicamenteuses à jours fixes, quitte à en réduire les doses si l'état hématologique l'impose, que de décaler le traitement de quelques jours jusqu'à récupération de taux globulaires suffisants.

Tous les protocoles utilisant le docetaxel tout seul de notre série respectent l'intervalle de trois semaines entre les cycles.

*e- La durée de la perfusion*

Une perfusion lente et prolongée sur plusieurs heures, un jour ou même plusieurs jours est parfois indiquée pour des raisons pharmacocinétiques, de façon à établir un taux sanguin stable et prolongé (1).

## **Conclusion**

En conclusion, les protocoles utilisés dans notre série concordent parfaitement avec les données de la littérature et avec les recommandations. Ils assurent l'efficacité la plus importante. Ces protocoles utilisent également les thérapies nouvelles ciblées qui sont très prometteuses.

Le détail de nos protocoles contient tous les éléments nécessaires pour une chimiothérapie bien conduite. Il comporte hydratation et traitements adjuvants antiémétique et anti inflammatoire.

Les posologies, la durée de perfusion ainsi que la durée entre les cycles sont conformes à ceux décrits dans la littérature.

### **IV- Les points faibles, les points forts et les propositions**

Ce travail possède des points faibles et des points forts. Il a pu permettre l'élaboration de certaines propositions pour une gestion plus importante des EIH.

#### **Les points faibles**

- a- L'exploitation des résultats n'est pas satisfaisante du fait du faible nombre de patients par cancer et par protocole,
- b- Il existe un manque d'informations concernant l'évolution (en termes d'efficacité et de toxicité) des patients,
- c- L'hétérogénéité des protocoles utilisés rend plusieurs résultats inexploitable,

## **Les points forts**

- d- Ce travail traite de plusieurs protocoles,
- e- A travers l'exploitation des dossiers, nous avons constaté qu'un grand nombre d'informations manque ce qui nous a incité à établir un bon d'examen à cocher pour la NFS de contrôle pour le recueil des données et pour pouvoir assurer ultérieurement une bonne validation biologique des résultats.

## **Les propositions :**

- f- NFS à J8 du premier cycle de traitement :

En effet, la plupart des chimiothérapies possèdent une toxicité granulocytaire apparaissant à partir du huitième jour de traitement. Vu que les toxicités sont cumulatives, une NFS au 8ème jour après le premier cycle permettrait d'estimer la possibilité d'apparition d'une toxicité hématologique sévère après plusieurs cycles. Cette mesure permettrait de changer un protocole jugé toxique ou d'adopter des mesures préventives.

Une NFS à J8 permettrait également de prévenir une toxicité érythrocytaire ou plaquettaire qui sont moins fréquentes et imprévisibles.

- g- Un bon d'analyse de Numération Formule Sanguine à cocher

Il s'agit d'un bon d'analyse de biologie médicale<sup>3</sup> contenant toutes les informations nécessaires pour pouvoir :

- assurer un bon suivi hématologique des malades sous chimiothérapie,

---

<sup>3</sup> Annexe 3

- effectuer une bonne exploitation ultérieure des ces dossiers qui doivent porter une meilleure contribution à la littérature médicale.

h- La thérapie ciblée possède moins de toxicité et plus d'efficacité que la chimiothérapie cytotoxique, d'où l'importance de chercher plus de cibles potentielles à ce type de traitement.



# Conclusion

La connaissance des effets secondaires et des toxicités habituelles des substances médicamenteuses est indispensable pour l'établissement des protocoles de traitement anticancéreux. Les objectifs thérapeutiques sont différents en fonction du stade de la maladie. Pour les patients présentant un cancer au stade IV, les bénéfices attendus pour la réduction des symptômes liés aux cancers risquent d'être contrebalancés par les toxicités des chimiothérapies qui, finalement, peuvent altérer la qualité de vie. À l'inverse, dans des situations néo adjuvantes ou adjuvantes, qui concernent des patients potentiellement curables, le choix de la chimiothérapie devra mettre en balance le bénéfice espéré et l'exposition de patient à des effets secondaires potentiellement létaux.

Connaître les toxicités des substances médicamenteuses permet non seulement d'adapter au mieux le traitement en fonction de chaque patient, de son âge, de ses comorbidités et de ses souhaits, mais également d'anticiper, voire d'éviter la survenue de certains effets secondaires. Cela devrait également permettre d'éviter les erreurs de prescriptions de ces substances, qui possèdent l'index thérapeutique et les marges de sécurité les plus étroites, erreurs qui, lorsqu'elles surviennent, ont des conséquences dramatiques.

En plus du retentissement direct sur la qualité de vie du malade, les toxicités hématologiques sont responsables d'un surcoût important.

Des différences dans le taux de survenue de ces effets indésirables peuvent être obtenues d'une étude à l'autre, d'un protocole à l'autre et d'une façon d'exploiter à l'autre, mais le risque vital reste toujours le même pour tout patient sous chimiothérapie, raison pour laquelle la sensibilisation du patient à alerter son médecin devant tout signe clinique de trouble hématologique reste d'une importance extrême. Ces troubles hématologiques étant généralement

asymptomatiques, le contrôle hématologique avant chaque cycle de chimiothérapie est indispensable.

Quelque soit les cas, la thérapie ciblée présente une toxicité beaucoup moins importante d'où l'importance de pousser les recherches de développement des médicaments dans ce sens.

Enfin, bien que les thérapies ciblées possèdent un taux plus faible de survenue d'EIH, ils restent toutefois non négligeables. En fait, ces thérapies ciblées peuvent ralentir la récupération de l'organisme d'un EIH provoqué par chimiothérapie cytotoxique.

**Titre** : chimiothérapie cytotoxique et thérapie ciblée étude des effets indésirables hématologiques  
**Auteur** : Mlle SAYAGH SANAE  
**Directeur de thèse** : Mme C. BENABDALLAH  
**Mots clés** : chimiothérapie cytotoxique, thérapie ciblée, neutropénie, anémie, thrombopénie

## Résumé

**Introduction :** L'action de la chimiothérapie cytotoxique n'affecte pas seulement les cellules tumorales mais également les cellules normales à renouvellement rapide. La thérapie ciblée possède moins d'effets indésirables mais qui restent toutefois non négligeables. Parmi les effets secondaires de ces traitements, les toxicités hématologiques font l'objet de notre étude.

**Matériels et méthodes :** Il s'agit d'une étude rétrospective visant l'analyse des dossiers de patients pris en charge à l'unité de chimiothérapie à l'hôpital Cheikh Zayed entre le février 2007 et décembre 2009 pour des cancers solides ou des LMNH.

**Résultats :** Le nombre de dossiers traités exploitables est de 141 dont 132 correspondent à des cancers solides et 9 à des LMNH. À travers ces dossiers, nous avons pu recueillir 650 cycles exploitables dont 276 ont été accompagnés de toxicités hématologiques soit un pourcentage de 42%. Les neutropénies ont été présentes à un taux de 19.6% avec 2.3% aux grades 3 et 4 ; les anémies à un taux de 17.9% dont 0.9% d'anémies sévères ; et les thrombopénies à un taux de 1.2% toutes non sévères. La lymphopénie présentait un taux de 15.4%. La chimiothérapie cytotoxique s'avère plus toxique que la thérapie ciblée.

**Conclusion :** La toxicité des chimiothérapies cytotoxiques est importante et fatale et nécessite une sensibilisation du patient pour alerter son chimiothérapeute à l'apparition du moindre signe hématologique. La NFS de contrôle est indispensable avant tout cycle de chimiothérapie. Quelque soit le cas, la thérapie ciblée présente une toxicité beaucoup moins importante d'où l'importance de pousser les recherches de développement des médicaments dans ce sens.

**Title** : Cytotoxic chemotherapy and targeted therapy : Study of hematological side effects.

**Author** : Sanae Sayagh

**Director of these** : Mme C. BENABDALLAH

**Key-words** : cytotoxic chemotherapy, targeted therapy, neutropenia, anemia, thrombocytopenia

## **Abstract**

**Introduction:** The action of cytotoxic chemotherapy affects not only tumor cells but also normal cells with rapid turnover. Targeted therapy has fewer side effects. Among the side effects of these treatments, hematologic toxicities are the object of our study.

**Materials and methods:** This retrospective study aimed at analyzing records of patients treated at the chemotherapy unit at Sheikh Zayed Hospital between February 2007 and December 2009 for solid cancers or lymphomas.

**Results:** The caseload is 141 usable which 132 correspond to solid cancers and 9 of lymphomas. Through these records, we have collected 650 usable cycles whose 276 were accompanied by hematologic toxicities (42%). Neutropenia were present at a rate of 19.6% with 2.3% in grade 3 and 4; anemia at a rate of 17.9% including 0.9% severe anemia; and thrombocytopenia at a rate of 1.2% all non-severe. Lymphopenia had a rate of 15.4%. Cytotoxic chemotherapy is more toxic than the targeted therapy.

**Conclusion:** The toxicity of cytotoxic chemotherapy is important and fatal and requires a patient's awareness to alert the oncologist to the appearance of any sign of hematologic adverse effects. The hemogram monitoring is essential before any cycle of chemotherapy. In either case, the targeted therapy has a much lower toxicity. So, it is important to make further research for drug development in this direction.

العنوان: العلاج الكيماوي و العلاج المستهدف: دراسة للأثار الجانبية الدموية.  
الكاتبة: سناء الصايغ.

الأستاذ الموجه: شهرزاد بنعبد الله.

الكلمات الأساسية: العلاج الكيماوي، العلاج المستهدف، نقصان الخلايا البيضاء، فقر الدم، نقصان الصفائح.

## ملخص

مقدمة : يؤثر العلاج الكيماوي على خلايا الورم ولكن أيضا على الخلايا الطبيعية ذات التقسيم السريع كخلايا الدم. يتميز العلاج المستهدف (thérapie ciblée) بآثار جانبية (Effets indésirables) أقل. تهتم دراستنا بالتطرق إلى الآثار الجانبية لهذا العلاج والمتعلقة بخلايا الدم.

المواد والطرق : تهدف هذه الدراسة إلى تحليل رجعي لملفات المرضى الذين عولجوا في وحدة العلاج الكيماوي بمستشفى الشيخ زايد بين فبراير 2007 وديجنبر 2009 الذين يعانون من السرطانات الصلبة أو اللمفومات .

النتائج : يبلغ عدد الملفات الصالحة للتحليل 141 (132 سرطانات صلبة و 9 لمفومات). تحتوي هذه الملفات على 650 دورة منها 276 رافقتها آثار جانبية متعلقة بخلايا الدم (42%). تم العثور على نقصان الخلايا البيضاء بمعدل 19.6 % مع 2.3 % درجاتها 3 و 4 وفقر الدم بمعدل 17.9 % مع 0.9 % بالنسبة لفقر الدم الشديد ، و نقصان الصفائح بمعدل 1.2 % جميعها غير حادة. كان نقصان اللمفاويات بنسبة 15.4 % . كان للعلاج الكيماوي آثار جانبية أكثر من العلاج المستهدف.

الخاتمة: تعتبر الآثار الجانبية للعلاج الكيماوي خطيرة ومميتة وتتطلب وعيا من المريض لتنبه الطبيب على اثر ظهور أي علامة للأثار الجانبية المتعلقة بخلايا الدم ( Effets indésirables hématologiques). تعتبر مراقبة معدل خلايا الدم ( hemogramme de controle) أمرا ضروريا قبل أي دورة من العلاج الكيماوي. يتميز العلاج المستهدف بآثار جانبية أقل بكثير و من تم أهمية إجراء المزيد من البحوث لتطوير الأدوية في هذا الاتجاه.

## Références bibliographiques

- (1) **Chauvergne J, Hoerni B.** Chimiothérapie anticancéreuse. *Editions Masson.* **2001.**
- (2) **Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH.** Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: A systematic review. *Journal of Clinical Oncology.* **2007**, 25: 3158-67.
- (3) **Bang SM, Park SH, Kang HG, Jue JI, Cho IH, Yun YH, Cho EK, Shin DB, Lee JH.** Changes in quality of life during palliative chemotherapy for solid cancer. *Support Care Cancer.* **2005**, 13 : 515-21.
- (4) **Gunnars B, Nygren P, Glimelius B.** Assessment of quality of life during chemotherapy. *Acta Oncol.* **2001**, 40 : 175-84.
- (5) **Budman DR, Berry DA, Cirincione CT, Henderson IC, Wood WC, Weiss RB, Ferree CR, Muss HB, Green MR, Norton L, Frei E.** Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer. The Cancer and Leukemia Group B. *J Natl Cancer Inst.* **1998**, 90: 1205–11.
- (6) **Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Brambilla C.** Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in nodepositive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med.* **1995**, 6332: 901–6.
- (7) **Lepage E, Gisselbrecht C, Haioun C, Sebban C, Tilly H, Bosly A, Morel P, Herbrecht R, Reyes F, Coiffier B.** Prognostic significance of received relative dose intensity in non-Hodgkin's lymphoma patients: application to

LNH-87 protocol The GELA. (Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte). *Ann Oncol.* **1993**, 8 : 651-6.

- (8) **Chang J.** Chemotherapy dose reduction and delay in clinical practice: evaluating the risk to patient outcome in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Eur J Cancer.* **2000**, 36: S11-4.
- (9) **Mayers C, Panzarella T, Tannock IF.** Analysis of the prognostic effects of inclusion in a clinical trial and of myelosuppression on survival after adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Cancer.* **2001**, 91: 2246-57.
- (10) **Wood WC, Budman DR, Korzun AH, Cooper MR, Younger J, Hart RD, Moore A, Ellerton JA, Norton L, Ferree CR, Ballow AC, Frei E, Henderson IC.** Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma. *N Engl J Med.* **1994**, 330:1253-9.
- (11) **Pizzo PA, Meyers J, Freifeld AG.** Infection in the cancer patient. In: **De Vita VH.** Cancer: principles and practice of oncology. *4th ed., Philadelphia, PA: Lippincott-Raven.* **1993**, 2292–337.
- (12) **Masaoka T.** Economic issues: toward a costeffective approach to the management of febrile neutropenia in Japan. *Clin Infect Dis.* **2004**, 39: S68-9.
- (13) **Hasset MJ, O'Malley AJ, Pakes JR, Newhouse JP, Earle CC.** Frequency and cost of chemotherapy-related serious adverse effects in a population sample of women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* **2006**, 98 : 1108-17.
- (14) **Ozer H.** The timing of chemotherapy-induced neutropenia and its clinical and economic impact. *Oncology.* **2006**, 5 : 11-15.

- (15) **Bellet D, Debray C, Bidart JM.** Immunologie des cancers. Chapitre 18: Utilisation des anticorps monoclonaux pour le traitement des cancers.
- (16) **Trotti A, Colevas A.D, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, Langer C, Murphy B, Cumberlin R, Coleman C.N, Rubin P.** CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Seminars in Radiation Oncology*. **2003**, 13: 176-81.
- (17) **Dorosz P.** Guide pratique des médicaments: Dorosz 2004, 24<sup>ème</sup> édition. *Editions Maloine*. **2004**.
- (18) **Rustin GJ, Nelstrop AE, McClean P, Brady MF, McGuire WP, Hoskins WJ, Mitchell H, Lambert HE.** Defining response of ovarian carcinoma to initial chemotherapy according to serum CA 125. *J Clin Oncol*. **1996**, 14 : 1545-51.
- (19) **Bonneterre JM, Dieras V, Tubiana-Hulin M, Bougnoux P, Bonneterre ME, Bendahmane B.** Epirubicin/docetaxel (ET) *versus* 5FU/epirubicin/cyclophosphamide (FEC) combinations as first line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer [MBC]. *Breast Cancer Treat Res*. **2001**: abstract 27.
- (20) **Ramalingam S, Perry MC, La Rocca RV, Rinaldi D, Gable PS, Tester WJ, Belani CP.** Comparison of outcomes for elderly patients treated with weekly paclitaxel in combination with carboplatine versus the standard 3-weekly paclitaxel and carboplatine for advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer*. **2008**, 113: 542-6.
- (21) **Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP, Weiss GR, Spiridonidis CH, Baker LH, Albain KS, Kelly K, Taylor SA, Gandara DR, Livingston RB.** Randomized Trial Comparing Cisplatin With Cisplatin Plus Vinorelbine

in the Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Southwest Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology*. **1998**, 16: 2459-65.

- (22) **Sederholm C, Hillerdal G, Lamberg K, Kolbech K, Dufmats M, Xestberg R, et al.** Phase III trial of gemcitabine plus carboplatin versus single-agent gemcitabine in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: the Swedish Lung Cancer Study Group. *Journal of Clinical Oncology*. **2005**, 23: 8380-8.
- (23) **Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J, Scheithauer W, Zielinski C, Herbst F, Gruenberger T.** Bevacizumab, Capecitabine, and Oxaliplatin As Neoadjuvant Therapy for Patients With Potentially Curable Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. **2008**, 26: 1830-5.
- (24) **Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, Au HJ, Murawa P, Walde D, Wolff RA, Campos D, Lim R, Ding K, Clark G, Voskoglou-Nomikos T, Ptasynski M, Parulekar W.** Erlotinib Plus Gemcitabine Compared With Gemcitabine Alone in Patients With Advanced Pancreatic Cancer: A Phase III Trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Journal of Clinical Oncology*. **2007**, 25: 1960-6.
- (25) **Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, Alanko T, Kataja V, Asola R, Utriainen T, Kokko R, Hemminki A, Tarkkanen M, Turpeenniemi-Hujanen T, Jyrkkiö S, Flander M, Helle L, Ingalsuo S, Johansson K, Jääskeläinen AS, Pajunen M, Rauhala M, Kaleva-Kerola J, Salminen T, Leinonen M, Elomaa I, Isola J, for the FinHer Study Investigators.** Adjuvant Docetaxel or Vinorelbine with or without Trastuzumab for Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*. **2006**, 354: 809-20.

- (26) **Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA, Shenkier T, Cella D, Davidson NE.** Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *The New England Journal of Medicine.* **2007**, 357: 2666-76.
- (27) **Wayne KS.** Dying with cancer: The influence of age, comorbidity and cancer site. *Cancer.* **2008**, 112: 1354-62.
- (28) **Vahdat LT.** Novel Combinations for the Treatment of Metastatic Breast Cancer. *Cancers.* **2010**, 2, 1-19, doi:10.3390/cancers2010001
- (29) **Allain YM, Mermod B, Malkani K.** Breast cancer in men. *J. Eur. Radiother.* **1988**, 9, 3: 115-20.
- (30) **Huang RS, Kistner EO, Bleibel WK, Shukla SJ, Dolan ME.** Effect of population and gender on chemotherapeutic agent-induced cytotoxicity. *Mol Cancer Ther.* **2007**, 6 : 31-6.
- (31) **Moore K.N, Frank S.G, Alward A.K, Landrum L.M, Myers T.K, Walker J.L, Gold M.A, McMeekin S, Vesely S.K, Mannel R.S.** Adjuvant chemotherapy for the « oldest old » ovarian cancer patients. Can we anticipate toxicity-related treatment failure in a vulnerable population? *Cancer.* **2009**, 115 : 1472-80.
- (32) **Chansky K, Benedetti J, Macdonald J.S.** Differences in toxicity between men and women treated with 5-fluorouracil therapy for colorectal carcinoma. *Cancer.* **2005**, 103: 1165-71.
- (33) **Gridelli C, Aapro M, Ardizzoni A, Balducci L, De Marinis F, Kelly K.** Treatment of advanced non-small-cell lung cancer in the elderly: results of an international expert panel. *J Clin Oncol.* **2005**, 23 : 3125-37.
- (34) **Werner-Wasik M.** Treatment-related esophagitis. *Semin Oncol.* **2005**, 32: S60-6.

- (35) **Balducci L, Extermann M.** Management of cancer in the older person: a practical approach. *The Oncologist.* **2000**, 5:224-37.
- (36) **Delbado C, Caillet P, Pouessel D, Paillaud E, Culine S.** Spécificités de la prise en charge par chimiothérapie chez le sujet âgé. *Progrès en urologie.* **2009**, 19 : S100-5.
- (37) **Sotaniemi EA, Arranto AJ, Pelkonen O, Pasanen M.** Age and cytochrome P450-linked drug metabolism in humans: analysis of 226 subjects with equal pathologic conditions. *Clin Pharmacol Ther.* **1997**, 61:331-9.
- (38) **Mennecier B, Lebitasy MP, Moreau L, Hedelin G, Purohit A, Galichet C, Quoix E.** Women and small cell lung cancer: social characteristics, medical history, management and survival: a retrospective study of all the male and female cases diagnosed in Bas-Rhin (Eastern France) between 1981 and 1994. *Lung Cancer.* **2003**, 42 : 141-52.
- (39) **Davis M.** Gender differences in p -glycoprotein: drug toxicity and response. *J Clin Oncol.* **2005**, 23 : 6439-40.
- (40) **Lassen UN, Osterlind K, Hirsch FR, Bergman B, Dombernowsky P, Hansen HH.** Early death during chemotherapy in patients with small-cell lung cancer: derivation of a prognostic index for toxic death and progression. *Br J Cancer.* **1999**, 79 : 515-19.
- (41) **Cohen Y, Jacquot C.** Abrégé de Pharmacologie, 6ème édition. *Editions Masson.* **2008**.
- (42) **Gharbi O, Ben Hadj Hassen S, Kaabia S, Limam S, Hadj Amor M, Ben Fatma L, Landolsi A, Hochlef M, Letaief A, Boukadida J, Ben Ahmed S.** Les neutropénies fébriles chimio-induites : à propos de 200

- épisodes. Profil clinique, microbiologique et thérapeutique. *Pathologie Biologie*. **2008**, 56: 154-7.
- (43) **Crawford J, Dale DC, Lyman GH**. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management. *Cancer*. **2004**, 100: 228–37.
- (44) **Sickles EA, Greene WH, Wiernik PH**. Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. *Arch Intern Med*. **1975**, 135: 715-9.
- (45) **Donowitz GR, Maki DG, Crnich CJ, Pappas PG, Rolston KV**. Infections in the neutropenic patient: new views of an old problem. *Hematology*. **2001**:113–39.
- (46) **Giamarellou H, Antoniadou A**. Infectious complications of febrile leukopenia. *Infect Dis Clin North Am*. **2001**, 15:457–82.
- (47) **Oppenheim BA**. The changing pattern of infection in neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother*. **1998**, 41(Suppl D):7–11.
- (48) **Zinner SH**. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria. *Clin Infect Dis*. **1999**, 29:490–4.
- (49) **Viscoli C, Castagnola E**. Treatment of febrile neutropenia: what is new? *Curr Opin Infect Dis*. **2002**, 15:377–82.
- (50) **Ceze N, Aubourg A, Assor P, Dorval E, Lecomte T**. Etude de la valeur predictive de la lymphopénie sur les effets de la chimiothérapie dans le cancer colorectal. *Gastroenterol. Clin. Biol*. **2009**, 33: A150 (Abstract).
- (51) **Wood P, Hrushesky W**. Cisplatin-associated anemia: an erythropoietin deficiency syndrome. *J. Clin. Invest*. **1995**, 95 : 1650-9.

- (52) **Milano G, Caldani C, Khater R, Launay J, Soummer A, Namer M, Schneider M.** Time and dose dependant inhibition of erythrocyte glutathione peroxydase by cisplatine. *Biochem. Pharmacol.* **1988**, 37: 981-2.
- (53) **Mennecier B, Gairard-Dory A, Quoix E.** Toxicité des chimiothérapies en cancérologie pulmonaire. *Pneumologie.* **2006**, 6-002-L-15.
- (54) **Mendelsohn J.** Targeting the epidermal growth factor receptor for cancer therapy. *J Clin Oncol.* **2002**, 20 : S1-13.
- (55) **Meert AP, Martin B, Delmotte P, Berghmabs T, Lafitte JJ, Mascaux C, Paesmans M, Steels E, Verdebout JM, Sculier JP.** The role of EGF-R expression on patient survival in lung cancer: a systematic review with meta-analysis. *Eur Respir J.* **2002**, 20 : 975-81.
- (56) **Genentech.** Tarceva (erlotinib) Full Prescribing Information. *South San Fransisco, CA : Genentech.* **2005**.
- (57) **Ajani J.A.** Optimizing docetaxel chemotherapy in patients with cancer of the gastric and gastroesophageal junction. Evolution of the docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil regimen. *Cancer.* **2008**, 113: 945-55.
- (58) **Fossella F, Pereira J, von Pawel J, Pluzanska A, Gorbounova V, Kaukel E, Mattson KV, Ramlau R, Szczesna A, Fidiias V, Millward M, Belani CP.** Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus cisplatin combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small cell lung cancer: The TAX 326 study group. *J. Clin. Oncol.* **2003**, 21: 3016-24.
- (59) **Schiller JH, Harrington D, Chandra C, Belani C, Langer C, Sandler A, Krook J, Zhu J, Johnson DH.** Comparison of four

chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* **2002**, 346: 92-8.

- (60) **Belani C, Natale R, Lee J, Socinski M, Robert F, Waterhouse D, Rowland K, Ansari R, Lilenbaum R, Natale RB.** Randomized phase III trial comparing cisplatin/etoposide versus carboplatin/paclitaxel in advanced and metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *Annals of Oncology.* **2005**. 16: 1069-75.
- (61) **Okamoto H, Watanabe K, Nishiwaki Y, Mori K, Kurika Y, Hayashi I, et al.** Phase II study of area under plasma-concentration-versus-time curve-based carboplatin plus standard-dose intravenous etoposide in elderly patients with small-cell-lung cancer. *J. Clin. Oncol.* **1999**, 17 : 3540-5.
- (62) **Blay JY, Ray-Coquard I, Mermet C, Maugard C, Ravaud A, Malet M, et al.** A multicentric prospective study of prognostic factors for febrile neutropenia after chemotherapy in general and cancer hospital. *J Clin Oncol.* **1997**,16: 56a.
- (63) **Crino L, Scagliotti G, Marangolo M, Figoli F, Clerici M, De Marinis F, Salvati F, Cruciani G, Dogliotti L, Pucci F, Paccagnella A, Adamo V, Altavilla G, Incoronato P, Trippetti M, Mosconi AM, Santucci A, Sorbolini S, Oliva C, Tonato M.** Cisplatin-gemcitabine combination in advanced non-small cell lung cancer: a phase II study. *J. Clin. Oncol.* **1997**, 15 : 297-303.
- (64) **Abratt R, Bezwoda W, Falkson G, Goedhals L, Hacking D, Rugg T.** Efficacy and safety profile of gemcitabine in non small cell lung cancer: a phase II study. *J. Clin. Oncol.* **1994**, 12: 1535-40.

- (65) **Viscoli C, Castagnola E.** Treatment of febrile neutropenia: what is new? *Curr Opin Infect Dis.* **2002**, 15:377–82.
- (66) **Berthaud P, Le Chevallier T, Ruffie P, Baldeyrou P, Arriagada R, Besson F, Tursz T.** Phase I-II study of vinorelbine (Navelbine) plus cisplatin in advanced non small cell lung cancer. *Eur. J. Cancer.* **1992**, 11: 1863-5.
- (67) **Martoni A, Marino A, Sperandi F, Giaquinta S, Di Fabio F, Melotti B, Guaraldi M, Palomba G, Preti P, Petralia A, Artioli F, Picece V, Farris A, Mantovani L.** Multicentre randomised phase III study comparing the same dose and schedule of cisplatin plus the same schedule of vinorelbine or gemcitabine in advanced non-small cell lung cancer. *Eur. J. Cancer.* **2005**, 41: 81-92.
- (68) **Cardenal F, Lopez-Cabrerizo M, Anton A, Alberola V, Massuti B, Carrato A, et al.** Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* **1999**, 17: 12-8.
- (69) **Russo A, Rizzo S, Fulfaro F, Adamo V, Santini D, Vincenzi B, Gebbia N, Carreca I.** Gemcitabine-based doublets versus single-agent therapy for elderly patients with advanced nonsmall cell lung cancer. A literature-based meta-analysis. *Cancer.* **2009**, 115 : 1924-31.
- (70) **Spigel D.R, Lin M, O'Neill V, Hainsworth J.D.** Final survival and safety results from a multicenter, open-label, phase 3b trial of erlotinib in patients with advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer.* **2008**, 112: 2749-55.

- (71) **Wingard J.R, Elmongy M.** Strategies for minimizing complications of neutropenia: Prophylactic myeloid growth factors or antibiotics. *Clinical Reviews in Oncology/Hematology*. **2009**, 72: 144-54.
- (72) **Masaoka T.** Management of fever of unknown origin in the neutropenic patient: the Japanese experience. *Int J Hematol*. **1998**, 68(Suppl 1): S9–11.
- (73) **Yoshida M, Tsubaki K, Kobayashi T, et al.** Infectious complications during remission induction therapy in 577 patients with acute myeloid leukemia in the Japan Adult Leukemia Study Group studies between 1987 and 1991. *Int J Hematol*. **1999**, 70:261–7.
- (74) **Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R, Pizzo P, Rolston VI, Shenep JL, Young LS.** 1997 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. **1997**, 25: 551–73.
- (75) **Zinner SH.** Relevant aspects in the Infectious Diseases Society of America (IDSA) guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Int J Hematol*. **1998**, 68 (Suppl 1): S31–4.
- (76) **Feld R.** Microbial resistance and the Infectious Diseases Society of America (IDSA) guidelines. *Int J Hematol*. **1998**, 68(Suppl 1):S27–30.
- (77) **Feld R.** Multinational cooperation in trials and guidelines dealing with febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents*. **2000**, 16:185–7.
- (78) **Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, Feld R, Pizzo PA, Rolston VI, Shenep JL, Young LS.** 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*. **2002**, 34:730–51.

- (79) **Picazo J.J.** Management of the Febrile Neutropenic Patient: A Consensus Conference. *Clinical Infectious Diseases*. **2004**, 39: S1-6.
- (80) **Spaeth D, Casadevall N, Daouphars M, Marchal C, Marec-Berard P, Fabre N, Haugh M.** Recommandations pour la pratique Clinique: Standards, Options et Recommandations 2003 pour l'utilisation de l'érythropoétine recombinante (époetine alfa et beta, darbepoetine alfa , EPO) dans la prise en charge de l'anémie en cancérologie, mise à jour (rapport abrégé). *Bull Cancer*. **2004**, 91: 179-88.
- (81) **Hartmann L, Tschetter L, Habermann T, Ebbert L, Johnson P, Maillard J.** Granulocyte colony-stimulating factor in severe chemotherapy-induced afebrile neutropenia. *N. Engl. J. Med.* **1997**, 336 : 1776-80.
- (82) **Beutler E.** Platelet transfusions: The 20000/ $\mu$ L trigger. *Blood*. **1993**, 81:1411.
- (83) **Chabner BA, Myers CE.** Clinical pharmacology of cancer chemotherapy, in De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia, PA, Lippincott. **1989**, p 1197.
- (84) **Moertel CG, Fleming TR, Macdodald JS, Haller DG.** Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report. *Ann Intern Med*. **1995**, 122: 321-6.
- (85) **Konishi T, Hiraishi M, Mafune K, et al.** Therapeutic efficacy and toxicity of sequential methothrexate and 5-fluorouracil in gastric cancer. *Anticancer Res*. **1994**, 1277-80.
- (86) **Franchi F, Barone C, Ricevuto E, Cassano A, Astone A, Pozzo C, Sofio L, Netri G, Ratto C, Coco C.** 5-Fluorouracil (FU) with folonic acid (FA) and mitomycin C (MMC) in the adjuvant treatment of colorectal carcinoma.

Part I. Evaluation of toxicity. *Medic Oncol Tumor Pharmacother.* **1991**, 8: 69-73.

- (87) **Jones S, Erban J, Overmoyer B, Budd GT, Hutchins XL, Lower E, et al.** Randomized trial comparing docetaxel and paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Treat Res.* **2003**, 82 : S10.
- (88) **Gmur J, Burger J, Schanz U, Fehr J, Schaffner A.** Safety of stringent prophylactic platelet transfusions policy for patients with acute leukemia. *Lancet.* **1991**, 338:1223.
- (89) Consensus development Panel, National Institute of Health. Platelets Transfusion Therapy, *JAMA.* **1987**, 257: 1777-9.
- (90) **Blay J.Y, Le Cesne A, Mermet C, Maugard C, Ravaud A, Chevreau C, Sebban C, Guastalla J. P, Biron P, Ray-Coquard I.** A risk model for thrombocytopenia requiring platelet transfusion after cytotoxic chemotherapy. *Blood.* **1998**, 92: 405-10.
- (91) **Carter P, Presta L, Gorman CM, Ridgway JB, Henner D, Wong WL, Rowland AM, Kotts C, Carver ME, Shepard HM.** Humanization of an anti-p185HER2 antibody for human cancer therapy. *Proc Natl Acad Sci USA.* **1992**, 89: 4285–9.
- (92) **Kettani N.** Guide Médika des Médicaments au Maroc. **2008**. Editions du Groupe MEDIKA Développement.
- (93) **Bergers G, Benjamin LE.** Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat Rev Cancer.* **2003**, 3: 401–10.
- (94) **Bourgier C, Azria D.** Prise en charge multidisciplinaire du cancer du sein de stade précoce. Apport de la biologie. *Médecine nucléaire* (**2010**), doi:10.1016/j.mednuc.2009.11.001

- (95) **Cuppone F, Bria E, Carlini P, Milella M, Felici A, Sperdutu I, Nistico C, Terzoli E, Cognetti F, Giannarelli D.** Taxanes as primary chemotherapy for early breast cancer. *Cancer*. **2008**, 113: 238-46.
- (96) **Eniu A, Carlson R.W, El Saghir N.S, Bines J, Senel Bese N, Vorobiof D, Masetti R, Anderson B.O,** on behalf of the Breast Health Global Initiative Treatment panel. Guideline implementation for breast healthcare in low- and middle-income countries: Treatment resource allocation. *Cancer*. **2008**, 113: S2269-S81.
- (97) **El Saghir N.S, Eniu A, Carlson R.W, Aziz Z, Vorobiof D, Hortobagyi G.N** on behalf of the Breast Health Global Initiative Systemic Therapy Focus Group. Locally advanced breast cancer. Treatment guideline implementation with particular attention to low- and middle-income countries. *Cancer*. **2008**, 113: S2315-S24.
- (98) **Malamos NA, Kosmas C, Antomopoulos MJ, et al.** Prospective randomized study of neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel/epirubicin versus fluorouracil /epirubicin/cyclophosphamide in operable stage II-III A breast cancer. *Ann Oncol*. **1998**, 9 : S22.
- (99) **M, Canello G, D'Agostino D, Giuliano M, Giordano A, Montagna E, Bria E, Giannarelli D, Felici A, Peters WP, Nisticò C, Vanni B, Cuppone F, Cognetti F, Terzoli E.** Taxanes with anthracyclines as first-line chemotherapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer*. **2005**, 103 : 672-9.
- (100) **Bria E, Nistico C, Cuppone F, Carlini P, Ciccarese M, Milella M, Natoli G, Terzoli E, Cognetti F, Giannarelli D.** Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer : pooled analysis of 15 500 patients. *Cancer*. **2006**, 106 : 2337-44.

- (101) **De Laurentiis Lauria R, Forestieri V, Esposito A, Silvestro L, Pennacchio R, Criscitiello C, Montanino A, Limite G, Bianco AR, De Placido S.** Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer : a meta-analysis of randomized trials. *Journal of Clinical Oncology*. **2008**, 26 : 44-53.
- (102) **Cuppone F, Bria E, Carlini P, Milella M, Felici A, Sperdutu I, Nistico C, Terzoli E, Cognetti F, Giannarelli D.** Taxanes as primary chemotherapy for early breast cancer. *Cancer*. **2008**, 113: 238-46.
- (103) **Bear HD, Anderson S, Brown A, Smith R, Mamounas EP, Fisher B, Margolese R, Theoret H, Soran A, Wickerham DL, Wolmark N.** The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide : preliminary results from National Surgical Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol*. **2003**, 21 : 4165-74.
- (104) **Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al.** 1-59 Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer : National Surgical Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol*. **2006**, 24 : 2019-27.
- (105) **National Comprehensive Cancer Network.** Practice Guideline in Oncology-v.1.2009: Breast Cancer. Available online at: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf) (accessed January **2009**).
- (106) **Viani GA, Afonso SL, Stefano EJ, De Fendi LI, Soares FV.** Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: a metaanalysis of published randomized trials. *BMC Cancer*. **2007**;7:153.

- (107) **Dawood SS, Kristine B, Hortobagyi GN, Giordano SH.** Prognosis of women with stage IV breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: An institutional based review. 2008 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol.* **2008**, 26 [abstr1018] [http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=55&abstractID=35007](http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=55&abstractID=35007).
- (108) **Jacot W, Romieu G, Lamy PJ.** Cancer du sein métastatique: progrès dans la prise en charge et limites actuelles. *Médecine Nucléaire* (2010), doi: 10.1016/j.mednuc.2009.11.009
- (109) **Miles D, Chan A, Romieu G, Dirix LY, Cortes J, Pivot X, Tomczak P, Taran T, Harbeck N, Steger GG.** Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Study of Bevacizumab With Docetaxel or Docetaxel With Placebo As First-Line Therapy for Patients With Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer (MBC): AVADO. *Proceedings of the Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology.* 26 : 43S, ASCO meeting 2008 Chicago USA, **2008**.
- (110) **Esteva FJ, Valero V, Booser D, Guerra LT, Murray JL, Pusztai L, et al.** Phase II study of weekly docetaxel and trastuzumab for patients with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* **2002**, 20 : 1800-8.
- (111) **Robert NJ, Dieras V, Glaspy J, Brufsky A, Bondarenko I, Lipatov O, Perez E, Yardley D, Zhou X, Phan S.** RIBBON-1: Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (B) for first-line treatment of HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC). *J. Clin. Oncol.* **2009**, 27 (15S), Abstr. 1005.

- (112) **Pegram M, Forbes J, Pienkowski T, Valero V, Eiermann W, Von Minckwitz G, Martin M, Crown J, Taupin H, Slamon D.** On behalf of the BCIRG007 investigators. BCIRG 007: First overall survival analysis of randomized phase III trial of trastuzumab plus docetaxel with or without carboplatin as first line therapy in HER2 amplified metastatic breast cancer (MBC). *J. Clin. Oncol.* **2007**, 25 (18S), Abstr. LBA1008.
- (113) **Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK et al.** Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clin Cancer Res.* **2007**, 13: 228-33.
- (114) **Helwick C.** Second-line bevacizumab plus chemo improves patient outcomes in metastatic disease. CancerNetwork.com. Available online at: <http://www.cancernetwork.com/display/article/10165/1499062?CID=rss&verify=0> (Accessed December 15, 2009).
- (115) **Fizazi K, Descazeaud A.** Cancer de la prostate localisé: futures stratégies de prise en charge par chimiothérapie. *Annales d'urologie.* **2007**, 41: S77-9.
- (116) **Fossa SD, Jacobsen AB, Ginman C, Jacobsen IN, Overn S, Iversen JR, et al.** Weekly docetaxel and prednisolone versus prednisolone alone in androgen-independent prostate cancer: a randomized phase II study. *Eur. Urol.* **2007**, 52: 1691-8.
- (117) **Aprile G, Ramoni M, Keefe D, Sonis S.** Application of distance matrices to define associations between acute toxicities in colorectal cancer patients receiving chemotherapy. *Cancer.* **2008**, 112: 284-92.

- (118) **Sulkes A, Smyth J, Sessa C, et al.** Docetaxel (Taxotere) in advanced gastric cancer : results of a phase II clinical trial. EORTC Early Clinical Trials Group. *Br J Cancer*. **1994**, 70 : 380-3.
- (119) **Einzig AI, Neuberg D, Remick SC, et al.** Phase II trial of decetaxel (Taxotere) in patients with adenocarcinoma of the upper gastrointestinal tract previously untreated with cutotoxic chemotherapy : the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) results of protocol E1293. *Med Oncol*. **1996**, 13 : 87-93.
- (120) **Roth AD, Maibach R, Martinelli G, Fazio N, Aapro MS, Pagani O, et al.** Docetaxel (Taxotere)-cisplatin (TC) : an effective drug combination in gastric carcinoma. Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK), and the European Institute of Oncology (EIO). *Ann Oncol*. **2001**, 11 : 301-6.
- (121) **Seitz J.F, Duffaud F, Dahan L, Ries P, Ville E, Laugier E.** Adenocarcinomes du bas resophage et du cardia : Quelle chimiotherapie ou chimioradiotherapie dans le traitement des recidives et des metastases? *Cancer Radiotherapie*. **2001**; 5 : S107-12.
- (122) **Zuckerman DS, Ryan DP.** Adjuvant therapy for pancreatic cancer: a review. *Cancer*. **2008**, 122:243-9.
- (123) **Debrix I, André T, Flahault A, Kalu O, Gliogorov J, Lotz J.P, Milleron B, Pene F, Boukari Y, Becker A.** Evaluation du bon usage des anticancereux: les limites des indications AMM. *Bull cancer*. **2004**, 91: 437-43.
- (124) **Riedinger J.M, Eche N.** Cinétique des marqueurs tumoraux au quotidien : mises en situation. *Spectra Biologie*. **2006**, 152 : 42-7.

- (125) **Bokstein F, Shpigel S, Blumenthal D.T.** Treatment with bevacizumab and irinotecan for recurrent high-grade glial tumors. *Cancer*. **2008**, 112: 2267-73.
- (126) **Bast RC Jr, Xu FJ, Yu YH, Barnhill S, Zhang Z, Mills GB.** CA 125 : the past and the the future. *Int J Biol Markers*. **1998**, 13 : 179-87.
- (127) **Duffy MJ, Bonfrer JM, Kulpa J, Rustin GJ, Soletormos G, Torre GC, et al.** CA 125 in ovarian cancer : European Group on Tumor Markers guidelines for clinical use. *Int J Gynecol Cancer*. **2005**, 15 : 679-91.
- (128) **Du X.L, Chan W, Giordano S, Geraci J.M, Delclos G.L, Burau K, Fang S.** Variation in modes of chemotherapy administration for breast carcinoma and association with hospitalization for chemotherapy-related toxicity. *Cancer*. **2005**, 104: 913-24.

# **Annexes**

**Annexe 1**  
**Fiche individuelle de description des effets indésirables**

N° Patient :

Âge :

Sexe :

Tumeur :

Grade :

Métastases :

**Protocole de la chimiothérapie :**

Ligne	Molécules	Doses	Durée	Nb cycles	Schéma	Evolution	Radiothérapie
-------	-----------	-------	-------	-----------	--------	-----------	---------------

(h)

**Effets indésirables hématologiques :**

Episode	Ligne	Cycle	Grade	Durée (J)	Mesures correctives
---------	-------	-------	-------	-----------	---------------------

## Annexe 2

	FEC	docetaxel	trastuzumab	doxorubicine cyclophosphamide	EC	FEC trastuzumab	docetaxel trastuzumab	paclitaxel bevacizumab
Leucopénie Grade 1	7	1	5			1		
Leucopénie Grade 2	4	1						
Leucopénie Grade 3								
Leucopénie Grade 4								
<b>Neutropénie Grade 1</b>	5		5					4
Neutropénie Grade 2	9	1						3
Neutropénie Grade 3	2					1		1
Neutropénie Grade 4								
Lymphopénie	8	2	1	2		1	2	3
Anémie Grade 1	3	1			1		1	7
Anémie Grade 2	2							2
Anémie Grade 3								
Anémie Grade 4								
Thrombopénie Grade 1								
Thrombopénie Grade 2								
nb cycles total	84	51	60	2	8	2	6	14
nombre cycles sans EIH	59	46	49	0	7	1	3	3
nombre cycles avec EIH	25	5	11	2	1	1	3	11
% Cycles avec EIH	30%	10%	18%	100%	13%	50%	50%	79%

**Tableaux exhaustif des EIH obtenus en fonction des protocoles**

	Paclitaxel	Cisplatine gemcitabine	Docetaxel capécitabine	vinorelbine 5-FU Bevacizumab	bevacizumab vinorelbine capécitabine	Oxaliplatine Folinate 5-FU	Bevacizumab irinotecan folinate 5-FU	oxaliplatine capécitabine
Leucopénie Grade 1	1		1	1		1		7
Leucopénie Grade 2	1	1			1		1	2
Leucopénie Grade 3								
Leucopénie Grade 4								
Neutropénie Grade 1	3	1	1			2		6
Neutropénie Grade 2		1		1	1		1	6
Neutropénie Grade 3				1				
Neutropénie Grade 4								
Lymphopénie	5	1	2			2	3	5
Anémie Grade 1	3	1		1		4	1	4
Anémie Grade 2	5	1				1		
Anémie Grade 3								
Anémie Grade 4								
Thrombopénie Grade 1								3
Thrombopénie Grade 2		1						
nb cycles total	15	4	7	2	2	21	3	52
nombre sans EIH	6	1	5	0	1	13	0	31
nombre cycles avec EIH	9	3	2	2	1	8	3	21
% Cycles avec EIH	60%	75%	29%	100%	50%	38%	100%	40%

	oxaliplatine folinate capecitabine	bavacizumab capécitabine	oxaliplatine	Irinotecan	Oxaliplatine Folinate 5-FU capécitabine	Irinotecan	Irinotecan bevacizumab capécitabine	Irinotecan bevacizumab	Cetuximab irinotecan capécitabine	Irinotecan folinate 5-FU
Leucopénie Grade 1			1							
Leucopénie Grade 2										
Leucopénie Grade 3										
Leucopénie Grade 4										
Neutropénie Grade 1			2		1		2			1
Neutropénie Grade 2					1		1			
Neutropénie Grade 3										
Neutropénie Grade 4										
Lymphopénie								1		
Anémie Grade 1							3	2	1	
Anémie Grade 2								1		
Anémie Grade 3			1							
Anémie Grade 4										
Thrombopénie Grade 1										
Thrombopénie Grade 2										
nb cycles total	1	2	9	3	5	6	11	4	2	
nombre sans EIH	1	2	6	3	3	3	4	3	1	
nombre cycles avec EIH	0	0	3	0	2	3	7	1	1	
% Cycles avec EIH	0%	0%	33%	0%	40%	50%	64%	25%	50%	

	Bevacizumab	Bevacizumab oxaliplatine capécitabine	Bevacizumab oxaliplatine folinate 5-FU	Cisplatine	Pacitaxel carboplatine	Cisplatine Etoposide	Pacitaxel carboplatine bevacizumab	cisplatine docetaxel
Leucopénie Grade 1				4	2		5	
Leucopénie Grade 2				2	1	1		
Leucopénie Grade 3								
Leucopénie Grade 4								
Neutropénie Grade 1			1	2	4		6	
Neutropénie Grade 2				2	1	1		
Neutropénie Grade 3								
Neutropénie Grade 4								
Lymphopénie	1			10		2	7	3
Anémie Grade 1	1			5				5
Anémie Grade 2	1		1	3	2			
Anémie Grade 3		1			1		2	
Anémie Grade 4								
Thrombopénie Grade 1				2				
Thrombopénie Grade 2								
nb cycles total	6	7	3	20	21	2	17	26
nombre sans EIH	4	6	1	5	12	0	7	17
nombre cycles avec EIH	2	1	2	15	9	2	10	9
% Cycles avec EIH	33%	14%	75%	75%	43%	100%	59%	35%

	Carboplatine	Docetaxel carboplatine	Carboplatine Gemcitabine	Gemcitabine	Gemcitabine Erlotinib	Oxaliplatine Gemcitabine	Vinorelbine	Paclitaxel Cisplatine	Epirubine cisplatine capécitabine
Leucopénie Grade 1			2	7		1	2		
Leucopénie Grade 2			2	4	1		1		
Leucopénie Grade 3				3					
Leucopénie Grade 4									
Neutropénie Grade 1			2	6			1		
Neutropénie Grade 2			1	2	2	2			1
Neutropénie Grade 3			1	6			1		
Neutropénie Grade 4									
Lymphopénie	2		3	6	3	1	1		
Anémie Grade 1	1	1	1	10	2	1		1	
Anémie Grade 2			3	2	1		2		
Anémie Grade 3							1		
Anémie Grade 4									
Thrombopénie Grade 1									
Thrombopénie Grade 2			1	1					
nb cycles total	3	2	10	30	11	4	3	1	2
nombre sans EIH	0	1	3	8	7	1	0	0	1
nombre cycles avec EIH	3	1	7	22	4	3	3	1	1
% Cycles avec EIH	100%	50%	70%	73%	36%	75%	100%	100%	50%

	Cisplatine	Rituximab*2	Rituximab	doxorubicine	doxorubicine	Rituximab*3	Gemcitabine	Doxorubicine
	Docetaxel	doxorubicine	doxorubicine	doxorubicine	doxorubicine	doxorubicine	Oxaliplatine	
	Capécitabine	cyclophosphamide	cyclophosphamide	cyclophosphamide	cyclophosphamide	cyclophosphamide	Erlotinib	
		vincristine	vincristine	vincristine	vincristine	vincristine		
Leucopénie Grade 1		2	2				1	
Leucopénie Grade 2		2	1			1		
Leucopénie Grade 3		1						
Leucopénie Grade 4								
Neutropénie Grade 1		5	2			1		
Neutropénie Grade 2		2	2				1	
Neutropénie Grade 3		1						
Neutropénie Grade 4								
Lymphopénie		5	2		1	2		3
Anémie Grade 1	3	1	2			1	2	
Anémie Grade 2	1			1				
Anémie Grade 3			1					
Anémie Grade 4								
Thrombopénie Grade 1								
Thrombopénie Grade 2								
nb cycles total	18	26	5	1	1	5	5	7
nombre sans EIH	8	15	0	0	0	2	2	5
nombre cycles avec EIH	10	11	5	1	1	3	3	2
% Cycles avec EIH	56%	42%	100%	100%	100%	60%	60%	29%

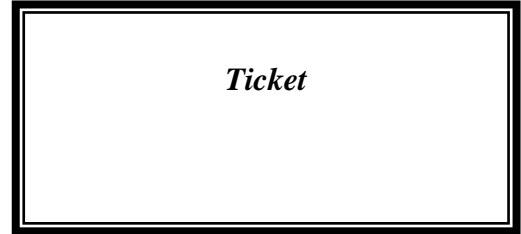
	Doxorubicine estramustine	Cisplatine Doxorubicine	Cisplatine Docetaxel 5FU	Cisplatine Vinorelbine	Somme
Leucopénie Grade 1				1	59
Leucopénie Grade 2				1	34
Leucopénie Grade 3					4
Leucopénie Grade 4					
Neutropénie Grade 1					64
Neutropénie Grade 2				1	48
Neutropénie Grade 3				1	16
Neutropénie Grade 4					
Lymphopénie		1			99
Anémie Grade 1		1		1	75
Anémie Grade 2					34
Anémie Grade 3					6
Anémie Grade 4				1	1
Thrombopénie Grade 1					5
Thrombopénie Grade 2					3
nb cycles total	1	3	1	8	650
nombre sans EIH	1	1	1	4	374
nombre cycles avec EIH	0	2	0	4	276
% Cycles avec EIH	0%	67%	0%	50%	42%

### Annexe 3

Hôpital Universitaire Cheikh Zayed  
Laboratoire d'Hématologie

## Bon pour NFS

Chimiothérapie cytotoxique  
et thérapie ciblée



### Renseignements pathologiques<sup>4</sup> :

Date à la présentation : / /

**Tumeur :**     Sein                                     Colon                                     Poumon                                     Estomac  
                   LMNH                                     Pancréas     Utérus                                     Prostate  
                   Ovaire                                     Autre : .....

**Stade :**                                     Stade I                                     Stade II                                     Stade III                                   

Stade VI

Sous stade :     Sous stade a                                     Sous stade b

Si métastases, localisations : .....

**Autres caractéristiques<sup>5</sup> :** .....

### Renseignements pathologiques<sup>6</sup> :

**Chirurgie :**                                     Oui                                     Non                                    Si Oui, date : .....

Résection complète

Résection avec résidu

**Radiothérapie :**                                     Oui                                     Non                                    Si Oui, Nb de séances : .....

Date 1ère séance : .....

Date dernière

séance : .....

Dose : ..... Gray

Sites : .....

**Hormonothérapie :**                                     Oui                                     Non                                    Si Oui, Nb de séances : .....

Date 1ère séance : .....

Date dernière séance : .....

Molécule : .....

**Chimiothérapie :**    Protocole : ..... Nb cycles : ..... N°

cycle : .....

Radiothérapie concomitante :  Oui                                     Non

<sup>4</sup> A la date de la présentation

<sup>5</sup> Exemple du statut HER pour le cancer du sein

Molécule	Dose (mg/kg)	Durée de la perfusion

**Autres traitements :**

Facteurs de croissance :  Oui, lesquels.....  Non  
 Antibiotiques :  Oui, lesquels.....  Non  
 Autres : ..... Indication : .....

**Renseignement cliniques :**

Présence de :  une fièvre  un syndrome anémique  une hémorragie  
 autre signe clinique de trouble hématologique : .....

**Renseignements bactériologiques :** En cas d'infection

Date :        /        /        Site du prélèvement : .....

Bactérie (s) isolée (s) : .....

Antibiogramme : .....

**Renseignements évolutifs :**

Evolution à ce jour : Clinique :  Positive  Maladie progressive

Radiologique :  Positive  Maladie progressive

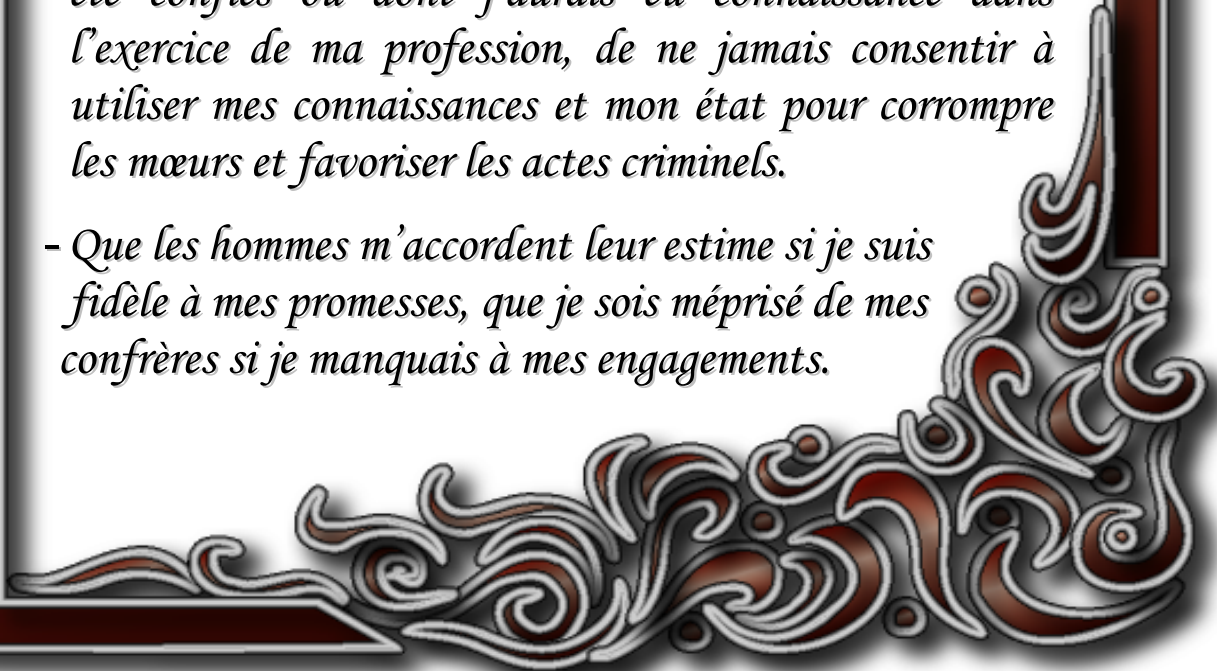
Biologique :  Positive  Maladie progressive

Marqueur tumoral dosé : ..... Taux : .....

## *Serment de Galien*

*Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*

- 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 ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



جامعة محمد الخامس  
كلية الطب والصيدلة  
- الرباط -

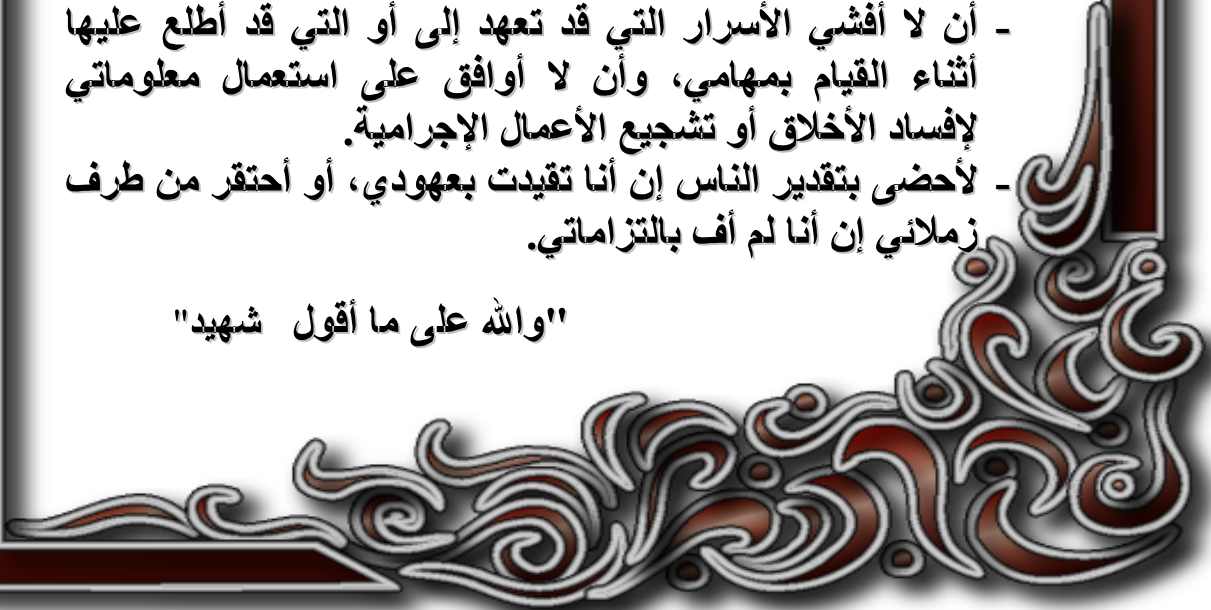
### قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَأَسْأَلُكَ بِاللَّحْنِ الْعَظِيمِ

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"



جامعة محمد الخامس  
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة

سنة: 2010

رقم: 75

# العلاج الكيماوي والعلاج المستهدف: دراسة للأثار الجانبية الدموية. أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: .....

من طرف

الآنسة: سناء الصايغ  
المزودة في 16 دجنبر 1983 بتسلا

لذيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

العلاج الكيماوي، العلاج المستهدف، نقصان الخلايا البيضاء، فقر الدم، نقصان الكلمات الأساسية:  
الصفائح.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

السيد: جمال توفيق

رئيس

أستاذ في الكيمياء العلاجية

السيدة: شهرزاد بنعبدالله

مشرف

أستاذة في علم الدم

السيد: يحيى بنسودة

أستاذ في المستحضرات الدوائية

السيد: محمد الخطاب

أستاذ في طب الأطفال

أعضاء