



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2020

Thèse N°: 273

Toxicités des génériques en oncologie Exemple du docétaxel à travers 81 observations

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2020

PAR

Monsieur Ayoub ZEKHNINI

Né le 03 Juin 1995

*Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine*

Mots Clés : Toxicités; Génériques; Oncologie; Docétaxel

Membres du Jury :

Monsieur Mohamed ICHOU

Professeur d'Oncologie médicale

Monsieur Rachid TANZ

Professeur d'Oncologie Médicale

Monsieur Ibrahim EL GHISSASSI

Professeur d'Oncologie Médicale

Madame Khaoula ALAOUI SLIMANI

Professeur Assistant d'Oncologie Médicale

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ الْعَلِيِّ الْعَظِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

صَلَّى
عَلَيْهِ
وَأَلْحَمَهُ

سورة البقرة: الآية: 31



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT**

1. DOYENS HONORAIRES :

2. 1962 – 1969: Professeur 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
2003 - 2013: Professeur Najja HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

<i>Doyen</i>	Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines</i>	Professeur Brahim LEKEHAL
<i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Toufiq DAKKA
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Younes RAHALI
<i>Secrétaire Général</i>	Mr. Mohamed KARRA

* Enseignants Militaires

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

3. PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <u>Clinique Royale</u>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – <u>Doyen de la FMPR</u>
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation- <u>Doyen de FMPO</u>
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUHA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique <u>Méd. Chef Maternité des</u>

Orangers

Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie- <u>Dir. du Centre National PV Rabat</u>
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique__

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale <u>Doyen de FMPT</u>
Pr. BENSOUHA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAÏBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

* Enseignants Militaires

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la**

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – **Directeur du CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie **Inspecteur du SSM**
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie **Directeur HMI Mohammed V**

* Enseignants Militaires

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie **Directeur Hôp. Ar-razi Salé**
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie **Doyen de la FMP Abulcassis**
Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI AI Montacer
Pr. ECHARRAB EI Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie **Directeur Hôp. My Youssef**
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Cheikh Zaid**
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria

Anesthésie-Réanimation
Neurologie

* Enseignants Militaires

Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN EI Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Est.

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *

Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff Acad.**

Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie **Dir.-Adj. HMI Mohammed V**
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie

* Enseignants Militaires

Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie ***Directeur Hôp. Al Ayachi Salé***
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie

* Enseignants Militaires

Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. ***Directeur Hôpital Ibn Sina***

Marr.

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique

* Enseignants Militaires

Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed *
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRANI Saad *
Pr. OUZZIF Ez zohra *
Pr. RABHI Monsef *
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine *
Pr. SIFAT Hassan *
Pr. TABERKANET Mustafa *
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour *
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. AKHADDAR Ali *
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen *
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae *
Pr. BOUI Mohammed *

* *Enseignants Militaires*

Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie ***Directeur Hôp.des Spécialités***
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie

Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne **Directeur ERSSM**
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

* Enseignants Militaires

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed	Chirurgie pédiatrique
Pr. ABOUELALAA Khalil *	Anesthésie Réanimation
Pr. BENCHEBBA Driss *	Traumatologie-orthopédie
Pr. DRISSI Mohamed *	Anesthésie Réanimation
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna	Chirurgie Générale
Pr. EL OUAZZANI Hanane *	Pneumophtisiologie
Pr. ER-RAJI Mounir	Chirurgie Pédiatrique
Pr. JAHID Ahmed	Anatomie Pathologique
Pr. RAISSOUNI Maha *	Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir	Pharmacologie
Pr. AIT EL CADI Mina	Toxicologie
Pr. AMRANI HANCHI Laila	Gastro-Entérologie
Pr. AMOR Mourad	Anesthésie Réanimation
Pr. AWAB Almahdi	Anesthésie Réanimation
Pr. BELAYACHI Jihane	Réanimation Médicale
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENNANA Ahmed*	Informatique Pharmaceutique
Pr. BENSGHIR Mustapha *	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed *	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali *	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha *	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid *	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane *	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie

* *Enseignants Militaires*

Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed *
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed *
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim *
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua *
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan *
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali *

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah *
Pr. JEAIDI Anass *

Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique ***Vice-Doyen à la Pharmacie***
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique

* *Enseignants Militaires*

Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Génycologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENZAOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*

Microbiologie
Cardiologie

* Enseignants Militaires

Pr. BOUAYTI EI Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT Hicham *
Pr. BOUKHRIS Jalal *
Pr. CHAFRY Bouchaib *
Pr. CHAHDI Hafsa *
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *
Pr. DAMIRI Amal *
Pr. DOGHMI Nawfal *
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham *
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *
Pr. EL HJOUJI Aabderrahman *
Pr. EL KAOUI Hakim *
Pr. EL WALI Abderrahman *
Pr. EN-NAFAA Issam *
Pr. HAMAMA Jalal *
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *
Pr. HJIRA Naoufal *
Pr. JIRA Mohamed *
Pr. JNIENE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham *
Pr. MAHFOUD Tarik *

Néphrologie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
Radiothérapie
Gynécologie-obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Traumatologie-orthopédie
Traumatologie-orthopédie
Anatomie Pathologique
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-réanimation
Pharmacie Galénique
Virologie
Gynécologie-obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine Interne
Physiologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale

* Enseignants Militaires

Pr. MEZIANE Mohammed *
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *
Pr. MOUZARI Yassine *
Pr. NAOUI Hafida *
Pr. OBTEL Majdouline
Pr. OURRAI Abdelhakim *
Pr. SAOUAB Rachida *
Pr. SBITTI Yassir *
Pr. ZADDOUG Omar *
Pr. ZIDOUH Saad *

Anesthésie-réanimation
Chirurgie Cardio-vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-réanimation

* *Enseignants Militaires*

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

4. PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement,Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

** Enseignants Militaires*



Dédicaces

A MA TRÈS CHÈRE MÈRE :

RIHANI Salma

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes cotés pour me consoler quand il fallait. En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce travail en signe de ma vive reconnaissance et mon profond estime. Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

A MON TRÈS CHER PÈRE :

ZEKHNINI HASSAN

Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soit-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie. Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir. Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et te protège de tout mal.

A la mémoire de mes grands- parent

J'aurais bien voulu que vous soyez parmi nous en ce jour mémorable.

*Que la clémence de dieu règne sur vous et que sa miséricorde apaise vos
âmes.*

A mon frère Ali:

*Mon ami et frère avec qui j'ai partagé les moments les plus heureux mais
aussi les plus difficiles de ma vie.*

Un grand merci

A mes sœur Rajae et Hanae:

*Je vous dédie ce travail en témoignage de toute l'affection et des profonds
sentiments fraternels que je te porte et de l'attachement qui nous unit.*

Je vous souhaite du bonheur et du succès dans toutes vos vies.

A MES GRANDS AMIS ET COLLEGUES :

*Jihanne ZIATI, Mouad ATTJIOUI, Amine EL HOUARI, Rim ZAHIR,
Hamza ZEROUALI, Hala SABER, Hicham ABDELKHALED, Ilyas
ABDELKHALE, Hind LHERI, Abdelilah ACHOURI, Naila Haltout ,
Aya Kawtar RHAOUTI, Youssra FATHALLAH, Amal MAROUANE
etc*

*En souvenir des moments merveilleux que nous avons passés et aux liens
solides
qui nous unissent.*

Un grand merci pour votre soutien, vos encouragements, votre aide.

*Avec toute mon affection et estime, je vous souhaite beaucoup de réussite
et de bonheur, autant dans votre vie professionnelle que privée.*

Je prie Dieu pour que notre amitié et fraternité soient éternelles

***A tous ceux qui m'ont aidé dans la réalisation
de ce travail.***

A tous les membres de ma grande famille.

A tous mes amis et camarades de promotion

Qu'Allah nous guide dans ce noble métier !



Remerciements

A

Notre maître et Président de thèse,

Monsieur Mohammed ICHOU

***Professeur d'Oncologie médicale à la faculté de médecine
et de pharmacie de Rabat***

*Nous sommes profondément reconnaissants de l'honneur que vous nous
faites en acceptant de présider ce travail.*

*Votre grand savoir, votre dynamisme et votre amabilité ont toujours
suscité en nous grand estime.*

*Veillez trouver ici, le témoignage de notre vive gratitude et haute
considération.*

A

Notre maître et Rapporteur de thèse,

Monsieur Rachid TANZ

Professeur d'Oncologie médicale

HMIMV RABAT

Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.

Nous avons eu un grand plaisir à travailler sous votre direction. Nous avons eu auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçus en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance.

Nous voudrions être dignes de la confiance que vous nous avez accordée et vous prions, cher Maître, de trouver ici le témoignage de notre sincère reconnaissance et profonde gratitude.

A

Notre maître Juge de thèse

Madame Khaoula ALAOUI SLIMANI

Professeur assistant d'Oncologie médicale

HMIMV RABAT

C'est pour nous un grand honneur que vous acceptiez de siéger parmi notre honorable jury.

Votre modestie, votre sérieux et votre compétence professionnelle seront pour nous un exemple dans l'exercice de notre profession.

Votre assistance tout au long de ce travail nous a été d'une grande aide, Je vous remercie et vous suis très reconnaissant.

Permettez-nous de vous présenter dans ce travail, le témoignage de notre grand respect.

A

Notre maître Juge de thèse

Monsieur Ibrahim EL GHISSASSI

Professeur d'Oncologie médicale

I.N.O CHU RABAT

C'est un grand honneur que vous m'accordez en acceptant de juger mon travail.

Je voudrais vous transmettre, à travers ce remerciement, l'expression de mes respects les plus dévoués. Que ce travail soit l'occasion de vous exprimer ma grande gratitude et mon grand respect.



liste des illustrations

Liste des figures

Figure 1 : Simulation d'une concentration sanguine par Rapport au temps pour deux médicaments.....	8
Figure 2 : Economies annuelles dues au génériques au Etats-Unis de 2009 à 2018.....	10
Figure 3 : Présentation sur la différence de toxicité entre les génériques et les molécules princeps des médicaments en oncologie à travers de 15 études japonaises	12
Figure 4 : Structure chimique des taxanes.....	16
Figure 5 : Microtubules : mécanismes principaux	18
Figure 6 : Illustration démontrant les effets des poisons des microtubules.....	19
Figure 7 : Syndrome main-pied de grade III chez un patient à qui l'on a prescrit le générique No. 3	40
Figure 8 : Eruption type ichtyose des membres inférieurs chez un patient à qui l'on a prescrit le générique No.2	41

Liste des tableaux

Tableau I : Caractéristiques de bases des patients	35
Tableau II : Analyse comparative de la toxicité du docétaxel : médicament d'origine versus génériques	36
Tableau III : Analyse comparative de la toxicité du docétaxel : médicament d'origine versus générique no. 1	37
Tableau IV : Analyse comparative de la toxicité du docétaxel : médicament d'origine versus générique no. 2.....	37
Tableau V : Analyse comparative de la toxicité du docétaxel : médicament d'origine versus générique no. 3.....	38
Tableau VI : Régression logistique simple des toxicités associées au génériques.....	39



Sommaire

Introduction	1
Partie théorique	5
I. Les médicaments génériques :.....	6
1. Généralités :	6
2. Générique en oncologie :	9
II. Docétaxel :	14
1. Origine du Docétaxel :.....	14
2. Mécanisme d'action :	17
2.1. Les microtubules :.....	17
2.2. L'apoptose :	20
2.3. L'angiogenèse :.....	20
3. Pharmacocinétique :	21
3.1. Absorption :	21
3.2. Distribution :.....	22
3.3. Élimination :.....	22
4. Indications :.....	22
4.1. Cancer du sein :.....	23
4.2. Cancer du poumon non à petites cellules(CPNPC) :.....	24
4.3. Cancer gastrique :.....	24
4.4. Cancer de la prostate :	24
4.5. Cancer de la tête et du cou :.....	25
4.6. Cancer de l'ovaire :	26

5. Contre-indications :	26
6. Effets secondaires :	26
6.1. Peau et annexes cutanées :	26
6.2. Rétention liquidienne :	27
6.3. Appareil digestif :	27
6.4. Système sanguin :	28
6.5. Fonction hépatique :	29
6.6. Réactions d'hypersensibilité :	29
Partie pratique	30
I. Matériel et Méthode :	31
1. Design de l'étude :	31
2. Recueil de données	33
3. Analyse statistique	33
II. Résultats :	34
Conclusion	48
Résumés	51
Bibliographie	55



Introduction

Introduction :

Depuis une trentaine d'années, les laboratoires pharmaceutiques mettent à la disposition du corps médical marocain une panoplie de médicaments génériques[1]. Ces derniers coutent 30 à 70% moins chers que les médicaments de référence. Avant d'être commercialisées, ces substances doivent obtenir l'approbation de mise sur le marché du ministère de la sante. Mais la procédure de celle-ci est simplifiée, car la seule condition exigée est la bioéquivalence par rapport à la molécule princeps qui garantit une qualité, efficacité et sécurité semblables.

Du fait de leurs bénéfices économiques, tous les états encouragent les professionnels de santé à prescrire les génériques, allant jusqu'à légaliser la substitution par les pharmaciens. En outre, le remboursement par les couvertures sociales se fait actuellement à base du prix du médicament générique du fait de la propagation de leur utilisation.

Toutefois, après cet usage extensif, il apparut que leur qualité n'est pas toujours garantie. En effet, plusieurs études ont rapporté une augmentation de la fréquence des effets secondaires. Ce qui a créé un doute parmi les patients et les médecins. Les deux parties remettent ainsi en question la fiabilité des génériques.

Ces derniers subissent les mêmes critiques en oncologie, domaine où ils jouent un rôle essentiel étant donné la cherté des thérapies anticancéreuses.

Nous voulons donc à travers notre étude évaluer la toxicité des génériques en oncologie par rapport à celle des médicaments de référence dans le but d'avoir un avis objectif et concret sur le sujet, et ce en prenant le docétaxel comme exemple.

Le docétaxel est un agent cytotoxique largement utilisé en chimiothérapie dans multiples pathologies cancéreuses : cancer du sein, du poumon, de l'ovaire, de l'estomac, de la tête et du cou, et de la prostate.

Et depuis sa commercialisation en 1995 par Sanofi-Aventis plusieurs génériques ont vu le jour : DOCETAXEL ACCORD, DOCETAXEL ARROW, DOCETAXEL EBEWE, DOCETAXEL EG, DOCETAXEL HOSPIRA, DOCETAXEL KABI, LEXUS, DOCETAXEL COOPER, OKA DOCETAXEL, DOCETAXEL WINTHROP...

Cela le rend un excellent candidat pour notre étude.

Ce travail est divisé en deux parties : une partie théorique et une partie pratique.

La partie théorique est constituée de deux grand chapitres. Dans un premier chapitre, nous allons aborder le sujet des génériques, leur histoire, les régulations qui les entoure, leurs bénéfices pour les systèmes de santé pour finalement discuter de leur situation en oncologie.

Dans le deuxième chapitre nous allons décrire notre molécule : le docétaxel. Nous allons tout d'abord parler de son histoire, Puis, nous allons mettre l'accent sur les propriétés pharmacologiques et toxicologiques du Docétaxel en précisant son mécanisme d'action, ses caractéristiques pharmacocinétiques, ses indications, ses contre-indications et enfin ses effets indésirables.

Dans La deuxième partie consacrée à l'aspect pratique de notre travail, nous allons préciser l'objectif de notre travail, le matériel et la méthode utilisés.

Nous allons par la suite présenter nos résultats, pour enfin discuter de la toxicité des médicaments génériques du docétaxel selon nos données et les comparer à ceux des autres revues de la littérature.



Partie théorique

I. Les médicaments génériques :

1. Généralités :

Un médicament générique est la copie d'un médicament original qui a la même composition qualitative et quantitative en principe actif et la même forme pharmaceutique que la spécialité de référence (molécule princeps).[2]

La commercialisation de ce dernier est seulement possible après l'expiration du brevet du laboratoire qui a découvert la molécule initialement. Ce brevet lui avait permis pendant 20 ans d'amortir ses coûts de recherche et de développement en lui procurant une exclusivité de mise sur le marché.

Les médicaments génériques ont fait leur apparition aux Etats-Unis dès le début du 19^{ème} siècle sans qu'ils aient un réel impact sur le système de santé et ce dû au manque de législation et de surveillance qui les entourait.

En effet, les firmes pharmaceutiques commercialisant les médicaments d'origine pouvaient mettre pression libre sur les laboratoires concurrents afin que ces derniers ne produisent pas de génériques. Qui plus est, la qualité de ceux-ci n'était nullement régulée.

Ce n'est qu'en 1984 que la loi de Hatch and Waxman (Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act) a été décrétée par la FDA (Food and Drug Administration) suite à l'incident de l'élixir de sulfanilamide lors duquel une centaine de personnes étaient décédées en 1937[3]. Cette loi avait pour but d'encadrer le développement des génériques et d'encourager leur production, et ce en exigeant des fabricants de passer par la procédure dite l'Abbreviated New Drug Application afin d'obtenir l'approbation de mise sur le marché. Cette procédure consiste à prouver la bioéquivalence du médicament générique sans pour autant passer par les essais cliniques et précliniques. Cela

permis d'avoir une législation plus définie et une régulation meilleure des génériques dans le marché américain sans pour autant limiter leur fabrication.

L'agence européenne du médicament (European Medicines Agency [EMA]) a suivi peu après en 1986 en imposant des lois et recommandations similaires. C'est à partir de cette période-là que les génériques ont connu une hausse significative dans leur commercialisation étant donné leurs avantages financiers pour l'économie de santé.

Au Maroc, les médicaments génériques existent depuis 1970, mais leur pénétration dans le marché est restée limitée jusqu'aux années 90 [1]. Actuellement, chaque laboratoire voulant obtenir l'approbation de mise sur le marché d'un médicament générique doit se conformer au Décret n° 2-12-198 de la loi n 17-04 [4]. Ce décret contient deux notions fondamentales :

- La bioéquivalence : l'absence d'une différence significative de la biodisponibilité d'un principe actif, le cas échéant de son métabolite, à partir d'une forme pharmaceutique équivalente, administrée à la même dose dans des conditions similaires au cours d'une étude appropriée.

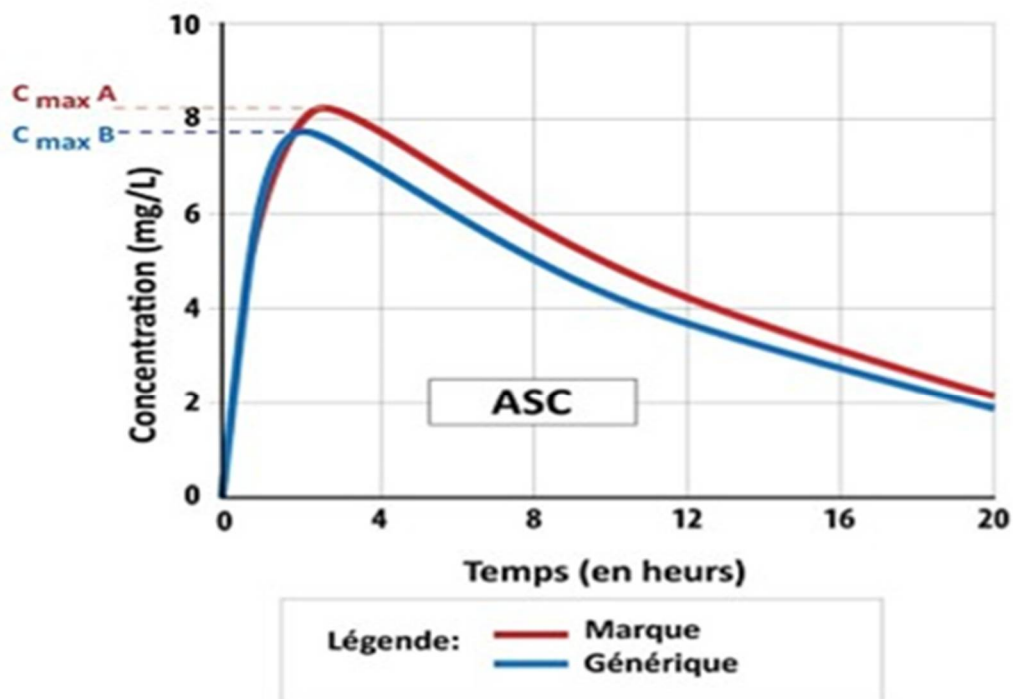
- La biodisponibilité : la quantité du principe actif libérée à partir d'une forme pharmaceutique et absorbée, qui pénètre dans la circulation sanguine générale, ainsi que la vitesse à laquelle s'effectue ce processus.

Le laboratoire doit donc démontrer la bioéquivalence de sa spécialité générique par rapport à la spécialité princeps, en menant des études comparatives appropriées de biodisponibilité.

Ces études sont généralement réalisées sur des volontaires sains, issus d'un groupe homogène (âge, sexe, ...) à qui l'on administre une dose unique de médicament générique et de médicaments de référence dans des conditions

standardisées. Des séries de mesures de concentration sanguine sont effectuées dès lors permettant d'obtenir une courbe de la concentration sanguine en fonction du temps[5]. La biodisponibilité est évaluée alors à partir de deux paramètres pharmacocinétiques issues de cette même courbe :

- L'aire sous la courbe (ASC) de la concentration sanguine en fonction du temps.
- La concentration sanguine maximale (C_{max}).



C_{max} concentration maximale;
(ASC) surface totale de l'aire sous la courbe de la concentration

Figure 1 : Simulation d'une concentration sanguine par Rapport au temps pour deux médicaments[6]

Le médicament générique est démontré équivalent au médicament de référence quand la différence entre les deux courbes (du générique et princeps) est peu significative (<20%), plus précisément quand le rapport entre les variables pharmacocinétiques sont compris entre 80% et 125%. Ceci permettra une qualité presque identique des médicaments génériques par rapport à leurs médicaments de référence dans le marché pharmaceutique.

2. Générique en oncologie :

Il va sans dire que l'avancée de la médecine dans le domaine de l'oncologie a été significative ces dernières décennies. Grâce à cela, Le pronostic vital des patients nouvellement diagnostiqués de cancer s'est considérablement amélioré [7]. Cela peut être attribué aux moyens de dépistage des sujets à risque, mais aussi à l'avènement de nouvelles modalités thérapeutiques. Plus spécifiquement le développement d'une panoplie de nouveaux agents anticancéreux : agents cytotoxiques, immunothérapie , traitements ciblés ... [8].

Mais le principal inconvénient de ces médicaments, c'est que la majorité d'entre eux sont très coûteux [9]. Le marché mondial des médicaments d'oncologie a été évalué à 97,4 milliard de dollars en 2017 et devrait atteindre 176,5 milliards de dollars en 2025 [10].

C'est là qu'entre en jeu les médicaments génériques. Le faible coût de fabrication du médicament générique et la concurrence au sein du marché ont engendré une différence de prix significative. Cette dernière permettra aux systèmes de santé d'économiser une somme considérable d'argent. Aux Etats-Unis par exemple, l'usage des médicaments génériques a permis d'économiser une somme de 118.2 milliards de dollars en 2009. Et ce chiffre n'a cessé d'augmenter : En 2018, les économies générées ont atteint 292.6 milliards de dollars avec un total de 2 trillions de dollars économisé entre 2009 et 2018[11].

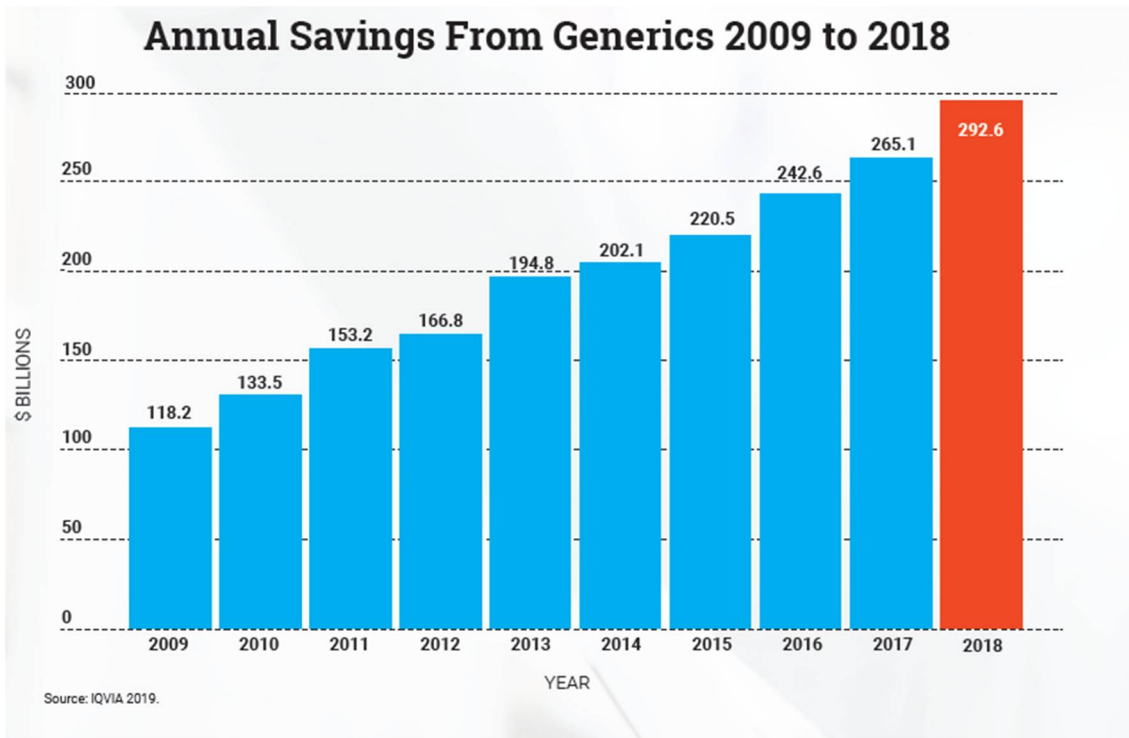


Figure 2 : Economies annuelles dues au génériques au Etats-Unis de 2009 à 2018 [11]

Cette accroissement constant d'économies générées est principalement du recours de plus en plus significatif aux médicaments génériques qui a atteint 90% de l'ensemble des prescriptions en 2018[11].

Le taux d'utilisation des génériques est sensiblement similaire en Europe : 82,3% en France et jusqu'à 90% en Allemagne et la grande Bretagne. Par contre, la participation des génériques dans le marché marocain, quoique en hausse permanente, reste plus modeste (37% du marché pharmaceutique en 2017) [12]. Mais le but reste le même : réduire le retentissement des frais des médicaments sur notre système de santé.

Le domaine de l'oncologie n'est pas une exception puisque 88% des médicaments anticancéreux prescrits sont des génériques [10]. Et cela pour de bonnes raisons : les nouvelles thérapies sont très chères et de plus en plus exigeantes en terme de ressources. Entre 1995 et 2005, le coût moyen d'année-vie gagnée par les agents utilisés dans les hémopathies malignes a augmenté de 50000 de dollars à 200000 dollars[13].Des tendances similaires ont été observés dans les couts des médicaments anticancéreux ciblant les tumeurs solides [13].

Une étude canadienne récente (2019) évaluant l'impact économique de la transition thérapeutique vers les génériques en oncologie a démontré que leur usage allait aboutir une économie estimée à environ 50% [14]. Ce gain permettrait une meilleure répartition du budget alloué au système de santé.

La question qui se pose naturellement est de savoir si l'on peut préserver la qualité, l'efficacité et la sécurité des médicaments qu'on prescrit à nos malades tout en bénéficiant de cet avantage économique.

Théoriquement et selon les réglementations de bioéquivalence appliquées dans les différents pays du monde, Les médicaments génériques devraient avoir un effet identique à leurs médicaments de référence. Mais il semble que ça ne soit pas toujours le cas, plusieurs études ont rapporté une différence de fréquence et de gravité des effets secondaire liés aux génériques en oncologie [15].

	Study design	Total number of patients in the study	Findings for generic drugs	Reference
Carboplatin	Switch	72	Increase in neutropenia	Japanese domestic journal ³⁷
Cisplatin	Retrospective	50	Increase in renal toxicity	Japanese domestic journal ³⁸
Cisplatin	Switch	22	Increase in renal toxicity	Japanese domestic conference
Cisplatin	Retrospective	39	Increase in adverse events	Japanese domestic conference
Cisplatin	Retrospective	187	Increase in serum creatinine levels	Japanese domestic conference
Cisplatin	Retrospective	472	Increase in serum creatinine levels	Japanese domestic conference
Cisplatin	Retrospective	113	Increase in discontinuation because of Increase in serum creatinine levels	Japanese domestic conference
Cisplatin	Retrospective	18	Increase in constipation, vomiting, and singultus	Japanese domestic conference
Docetaxel	Switch and retrospective	64	Increase in skin toxicity	Japanese domestic conference
Levofolinate	Switch	9	Increase in allergy	Japanese domestic conference
Paclitaxel	Retrospective	18	Increase in peripheral neuropathy	Japanese domestic conference
Cisplatin	Retrospective	1296	Increase in serum creatinine levels	Niho and colleagues ³⁸
Cisplatin	Retrospective	617	Increase in serum creatinine levels	Sekine and colleagues ³⁹

Switch from innovator oncological drugs to generic drugs or vice versa in same patients. Retrospective comparison between patients treated with innovator oncological drugs and patients treated with generic oncological drugs.

Figure 3 : Présentation sur la différence de toxicité entre les génériques et les molécules princeps des médicaments en oncologie à travers de 15 études japonaises[15]

Ces études ont été compilées dans une méta-analyse dans un effort d'avoir un aperçu plus clair sur le sujet [15]. Concluant qu'actuellement, les médicaments génériques en oncologie sont relativement surs, dans certains pays plus que d'autres et ce dû à la variabilité de la qualité des chaînes de fabrication et d'approvisionnement. Le vrai problème réside dans le fait que les paramètres utilisés pour évaluer la bioéquivalence varient considérablement d'un patient à l'autre dans le cas des médicaments génériques en oncologie. La comparaison de ces valeurs est donc moins fiable et les mesures obtenues ne sont pas valables pour tous les patients. L'évaluation de la sécurité des médicaments génériques en oncologie est également difficile car il n'y a pas d'essais prospectifs randomisés disponibles évaluant les résultats thérapeutiques, que ce soit dans les pays développés ou dans les pays en développement. Tout le monde dépend de l'éthique et de la logistique de la chaîne d'approvisionnement pour une prescription et une distribution sûre et efficace des médicaments. Une autre étude [16] néanmoins atteste qu'il n'y a pas de différence pharmaceutique entre les génériques et les médicaments de référence et affirme que les études cliniques ne servent qu'à introduire le doute sur les génériques et que la toxicité signalée est due à la molécule elle-même et/ou à ses excipients, générique ou pas, menant parfois même à une toxicité plus élevée chez la molécule de référence [17]. Elle rappelle aussi la nécessité des médicaments génériques en oncologie, d'une part par leur bénéfice économique, et d'autre part, vu l'arrêt de commercialisation de plusieurs molécules de références (cisplatine, étoposide, paclitaxel par exemple).

On ne peut donc pas conclure avec certitude si le risque associé à l'utilisation des génériques est vraiment réel vu la disparité des avis sur ce sujet, qui mériteraient des études plus approfondies, dans un effort de préserver la santé et le confort de nos patients tout en remédiant à l'inconvénient toujours présents dans les thérapies en oncologie qu'est le coût élevé de ces derniers.

II. Docétaxel :

1. Origine du Docétaxel :

Le docétaxel est un produit semi-synthétique faisant partie de la famille des taxanes. Ces taxanes sont une classe de diterpènes largement utilisés en chimiothérapie.

Leur histoire débute avec le lancement d'un programme de recherche aux États-Unis par le National Cancer Institute (N.C.I.) en collaboration avec le US Department of Agriculture (U.S.D.A.), dans le but de découvrir de nouveaux anticancéreux naturels. Plusieurs milliers d'extraits de différentes plantes ont été réalisés. Parmi ces derniers, celui de l'écorce de l'if du Pacifique (*Taxus brevifolia*) s'est montré particulièrement cytotoxiques lors d'essais réalisés *in vitro*.

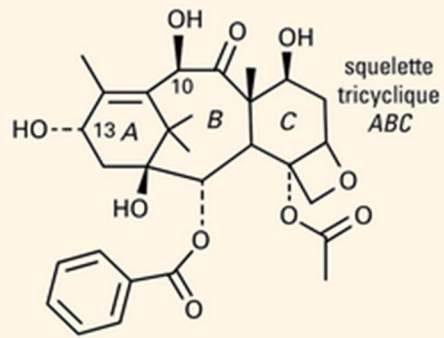
L'extrait fut dès lors étudié par Dr. Monroe Wall et Dr. Mansukh Wani au Research Triangle afin de d'isoler la molécule responsable. Ils y réussissent en 1967, en découvrant la molécule active qu'ils nomment le Paclitaxel (taxol). Ils publièrent plus tard la structure chimique exacte, sans que cela n'aboutisse à son utilisation, car le mécanisme d'action exact n'était pas encore connu.

Ce n'est qu'en 1979 que l'activité antitumorale du Paclitaxel fut décrits en détail par Dr. Susan Horwitz. Mais pour réaliser des essais cliniques, il fallait abattre plusieurs milliers d'arbres d'if mature, ce qui les a significativement ralenti [18][19].

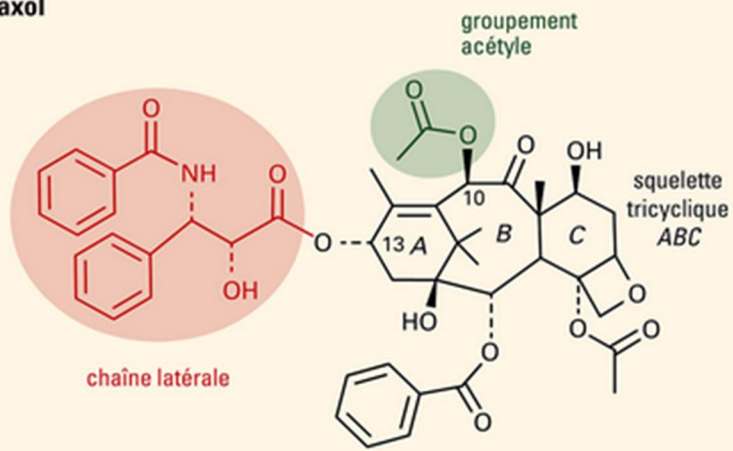
En parallèle, une équipe de l'institut des substances naturelle en France dirigée par le Dr. Pierre Poitier a réussis à extraire un précurseur du Paclitaxel des feuilles de l'if européen (*Taxus Baccata*) en 1980 : la 10-desacetyl-baccatine III et trouve le procédé pour la transformer en peu d'étapes et en grandes quantité en Paclitaxel.

Dans le même temps, l'équipe isole une nouvelle molécule à partir du même précurseur, le docétaxel (taxotère). Ce dernier a un mécanisme d'action similaire à son grand frère le Paclitaxel sur les cellules tumorales, mais en deux fois plus puissant. Le docétaxel fut finalement commercialisé en 1995 par le laboratoire Rhône-Poulenc-Rorer (aujourd'hui Sanofi-Aventis) et indiqué dans plusieurs pathologies tumorales : cancer du sein, poumon, prostate ... à dose de 75 à 100mg/m² toutes les 3 semaines(referance).

10-désacétylbaccatine III



taxol



taxotère

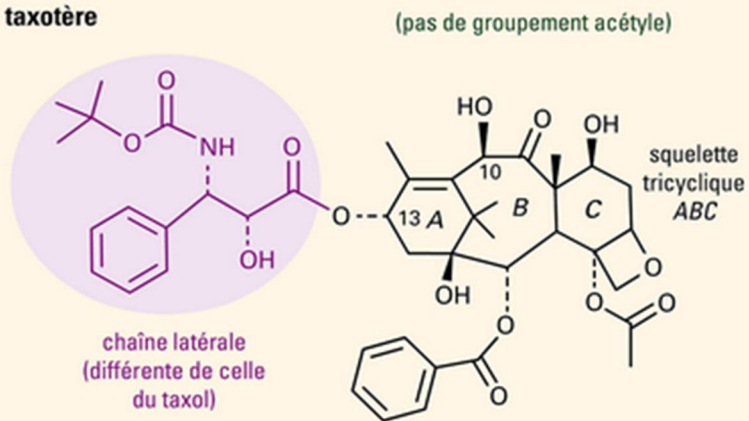


Figure 4 : Structure chimique des taxanes.

2. Mécanisme d'action :

Les cellules cancéreuses, contrairement aux cellules normales, sont caractérisées par leur capacité de prolifération élevée et leur immortalité. Par conséquent, le développement des médicaments antinéoplasiques a toujours été concentré sur le freinage de cette multiplication. Et de ce fait, chaque agent anticancéreux agit d'une façon ou d'une autre sur la division cellulaire.

Le docétaxel, qui fait partie de la famille des taxanes, agit quant à lui principalement sur les microtubules, qui eux jouent un rôle principal dans le cycle cellulaire. En outre, le docétaxel affecte aussi plusieurs autres processus impliqués dans la croissance et le développement de la cellule faisant de lui un agent anticancéreux polyvalent.

2.1. Les microtubules :

Les microtubules sont des polymères cytosquelettiques non covalents que l'on trouve dans toutes les cellules eucaryotes et qui sont impliqués dans la mitose, la motilité cellulaire, le transport intracellulaire, la sécrétion, le maintien de la forme des cellules et la polarisation des cellules. Ces derniers sont des structures polarisées composées de sous-unités d'hétérodimères tubulaires α - et β - assemblées en protofilaments linéaires. Un seul microtubule est composé de 10 à 15 protofilaments (généralement 13 dans les cellules de mammifères) qui s'associent latéralement pour former un cylindre creux de 24 nm de large[19][20][22] .

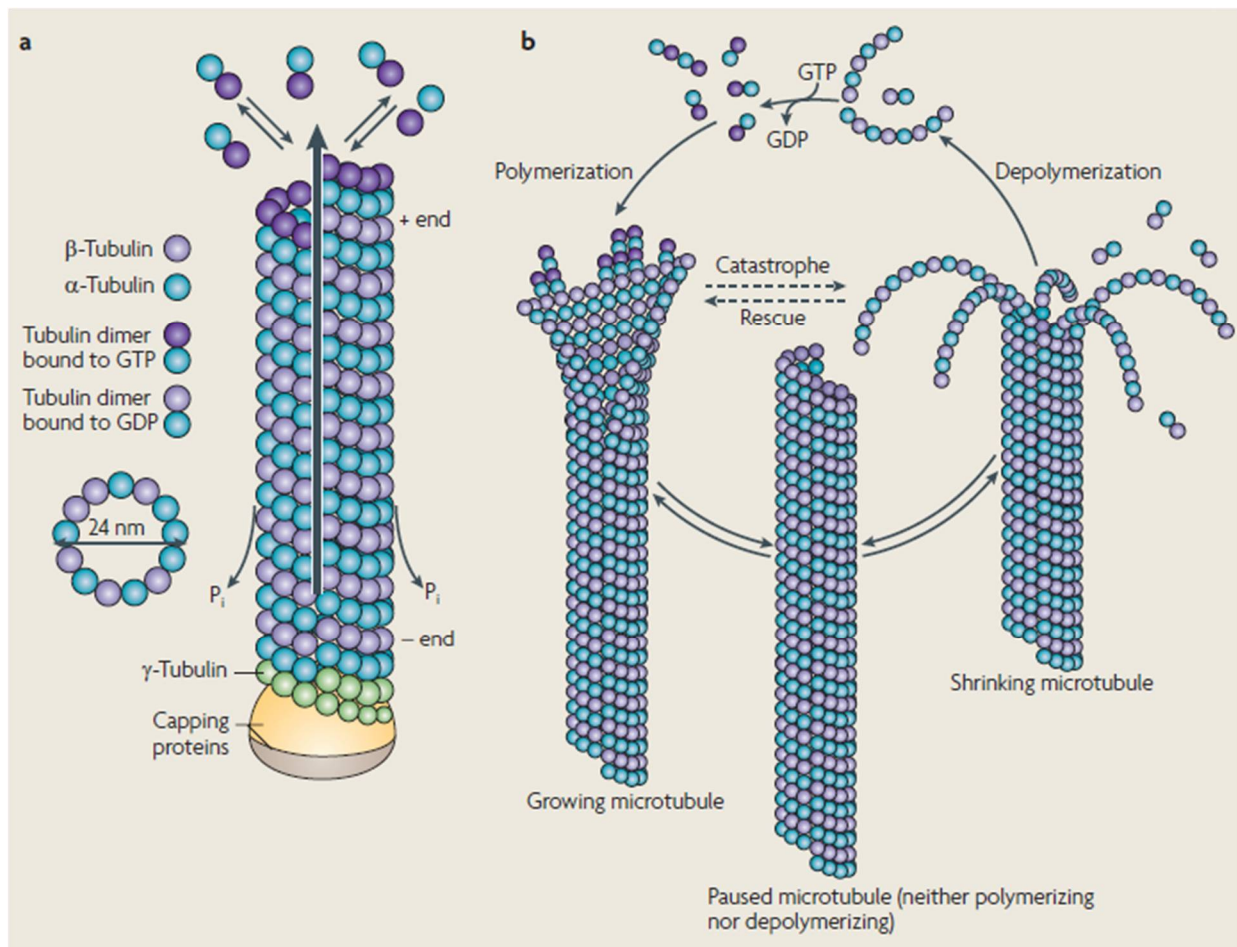


Figure 5 : Microtubules : mécanismes principaux[23]

Une propriété caractéristique des microtubules est leur capacité à subir des cycles de croissance rapide d'assemblage et de désassemblage. C'est ce que l'on appelle l'instabilité dynamique et qui a été observée aussi bien in vitro qu'in vivo[20], [24] . Ainsi, les microtubules individuels n'atteignent pas une longueur stable, mais existent soit à l'état de polymérisation (croissance) soit à l'état de dépolymérisation (décroissance). Le passage de la croissance à la décroissance est appelé "catastrophe", tandis que le passage du rétrécissement à la croissance est appelé "rescue" [23].

Le principal mécanisme d'action du docétaxel est de promouvoir l'assemblage de tubulines et stabiliser les polymères contre la dépolymérisation, inhibant ainsi la dynamique des microtubules[25]. Le blocage de la dynamique des microtubules les rend non fonctionnelles, et ainsi la cellule reste bloquée en phase G2-M de mitose empêchant toute multiplication cellulaire et, par là-même occasion, toute prolifération tumorale.

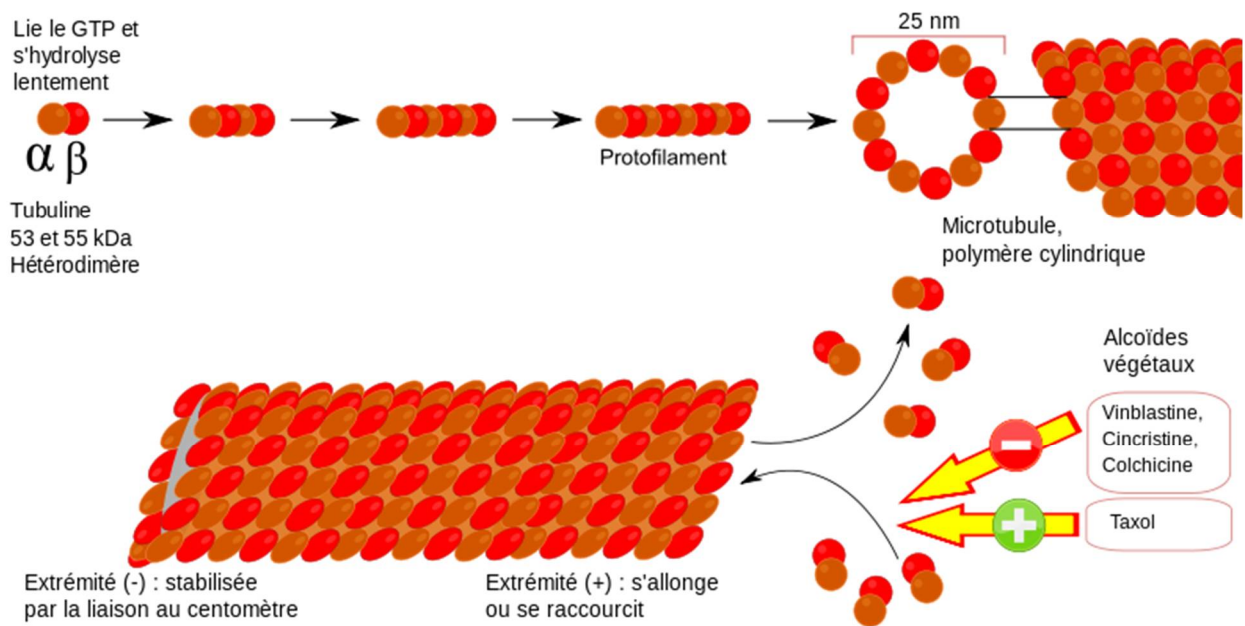


Figure 6 : Illustration démontrant les effets des poisons des microtubules

Cet effet induit par les taxanes est distinct de celui des autres agents antimicrotubules, qui eux empêchent l'assemblage de microtubules[26].

2.2. L'apoptose :

La perturbation des microtubules n'affecte pas seulement la progression du cycle cellulaire, mais peut également induire l'apoptose. L'apoptose, ou « mort cellulaire programmée », est un processus physiologique impliquant l'activation de certaines voies de signalisation et de programmes génétiques. La défaillance de ce processus est censée contribuer à plusieurs pathologies et son inhibition est une des caractéristiques des tumeurs malignes. Plusieurs études ont démontré que le docétaxel et d'autres agents ciblant les microtubules favorisent l'induction de l'apoptose des cellules cancéreuses [27]. Et ce en agissant sur le Bcl-2, un gène qui joue un rôle critique dans la régulation de l'apoptose. Son inhibition induit l'apoptose tandis que sa surexpression prévient et diffère celle-ci. Le docétaxel permet l'inactivation de Bcl-2 en le phosphorylant entraînant ainsi l'apoptose des cellules tumorales[28].

2.3. L'angiogenèse :

L'angiogenèse est le processus par lequel les tumeurs développent de nouveaux vaisseaux sanguins capillaires[29]. Ce processus est vital pour la progression de la tumeur et lié intrinsèquement au développement des métastases[30]. En outre, les nouveaux capillaires formés dans les tumeurs peuvent être moins viables que ceux des tissus normaux, et par conséquent, présentent une barrière pour l'administration d'agents chimiothérapeutiques ciblant les cellules tumorales[31]. Plusieurs modulateurs endogènes positive de l'angiogenèse ont été identifié, y compris le vascular endothelial growth factor (VEGF) et le transforming growth factor a (TGF-a), ainsi qu'un certain nombre de modulateurs négatifs[29]. L'inhibition de l'angiogenèse est une stratégie potentielle dans le développement de médicaments antitumorales, avec un

certain nombre d'agents actuellement en cours d'investigation clinique. Une telle La stratégie peut présenter des avantages en ce qui concerne la toxicité et la résistance aux médicaments.

Le docétaxel a prouvé son action inhibitrice sur l'angiogenèse à la fois in vivo et in vitro[32]. Néanmoins, le VEGF protège les cellules tumorales des effets antiangiogéniques du docétaxel. Les études cliniques ont démontré que La surexpression de ce dernier est associée à la grande taille de la tumeur, la présence de métastases et le mauvais pronostic chez les patients atteints d'un cancer du sein métastatique[33], [34]. L'amélioration des propriétés anti-angiogéniques du docétaxel par l'inhibition facteurs de croissance endogène tels que le VEGF est une stratégie mérite une enquête plus approfondie.

On peut donc constater que le docétaxel est associé à un nombre de changements cellulaires et qu'il affecte plusieurs processus au sein de la tumeur ce qui le rend très utilisé en cancérologie à la fois en monothérapie ou associées à d'autres agents anticancéreux afin de maximiser ses effets.

3. Pharmacocinétique :

3.1. Absorption :

Les paramètres pharmacocinétiques du docétaxel ont été évalués chez des patients cancéreux après administration d'une dose de 20 à 115 mg/m², dans des essais de phase I. La cinétique du docétaxel est indépendante de la dose et correspond à un modèle à trois compartiments, avec des demi-vies de 4 min, 36 min et 11,1 heures pour les phases α , β et γ , respectivement. La phase tardive est due en partie à une sortie relativement lente du docétaxel du compartiment périphérique.

3.2. Distribution :

Après administration d'une dose de 100 mg/m², sous forme d'une perfusion d'une heure, la concentration plasmatique moyenne atteint 3,7 µg/ml, avec une aire sous la courbe (AUC) de 4,6 h.µg/ml. Les valeurs moyennes de la clairance totale et du volume de distribution à l'équilibre étaient respectivement égales à 21 l/h/m² et 113 l. Les variations interindividuelles de la clairance totale étaient approximativement de 50 %. Le docétaxel se lie à plus de 95 % aux protéines plasmatiques.

3.3. Élimination :

Une étude portant sur le docétaxel marqué au C14 a été menée chez trois sujets cancéreux. Le docétaxel a été éliminé en sept jours dans l'urine et les fèces, après un processus de métabolisme oxydatif lié au cytochrome P450 du groupement ester tert-butylique. L'excrétion urinaire et fécale correspondait respectivement à 6 et 75 % de la radioactivité administrée. Environ 80 % de la radioactivité retrouvée dans les fèces est excrétée au cours des 48 premières heures sous forme de métabolites inactifs (un métabolite principal et trois métabolites secondaires) et de très faibles quantités de produit inchangé. [35]

4. Indications :

L'utilité du docétaxel a été largement établie en oncologie. Ceci revient à son mécanisme d'action très cytotoxique sur les cellules tumorales. Ce dernier le rend indiqué en routine dans plusieurs pathologies tumorales et a des protocoles bien établis :

4.1. Cancer du sein :

Le docétaxel peut être administré en monothérapie ou en association avec d'autres médicaments anticancéreux en fonction du type et du stade du cancer du sein traité :

- Dans le traitement adjuvant du cancer du sein opérable avec ou sans envahissement ganglionnaire, le docétaxel est indiqué en trithérapie (protocole TAC) à la dose de 75 mg/m² administrée 1 heure après 50 mg/m² de doxorubicine et 500 mg/m² de cyclophosphamide, toutes les 3 semaines pendant 6 cycles.

- Pour le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique le docetaxel est indiqué soit :

- En monothérapie : après l'échec d'une chimiothérapie cytotoxique ayant comporté une anthracycline ou un agent alkylant à dose de 100 mg/m².

- En association au trastuzumab : en cas de surexpression tumorale de HER2 en l'absence de chimiothérapie antérieure. Et ceci à raison 75 mg/m² toutes les 3 semaines, le trastuzumab étant administré toutes les semaines.

- En association à la capécitabine : après l'échec d'une chimiothérapie comportant de l'anthracycline. La posologie recommandée du docétaxel est de 75 mg/m² toutes les 3 semaines, associées à la capécitabine à la dose de 1250 mg/m², 2 fois par jour (dans les 30 minutes qui suivent un repas) pendant 2 semaines, suivie d'une période sans traitement d'une semaine. [36]

4.2. Cancer du poumon non à petites cellules(CPNPC) :

Le docétaxel Indiqué en monothérapie pour le traitement des patients atteints de CPNPC localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure à base de platine ou en premier lieu en association avec le cisplatine pour le traitement du CPNPC non résecable, localement avancé ou métastatique chez les patients qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure. La dose administre dans ces cas-là est de 75 mg/m² en IV sur 1 h toutes les 3 semaines. La cisplatine suit immédiatement le docétaxel a la dose de 75 mg/m² en 30 à 60 minutes.[37]

4.3. Cancer gastrique :

Le docétaxel est utilisé en association avec le cisplatine et le fluorouracil pour les adénocarcinomes gastriques avancés, y compris les adénocarcinomes de la jonction gastro-œsophagienne, chez les patients qui n'ont pas reçu de chimiothérapie préalable pour une maladie avancée suivant le protocole suivant :

- Jour 1 : 75 mg/m² en perfusion IV sur 1 heure, suivi de 75 mg/m² de cisplatine en perfusion de 1 à 3 heures.
- Post cisplatine : Fluorouracil 750 mg/m²/j administré en perfusion continue 24 heures sur 24 pendant 5 jours.

Cette cure est répétée toutes les 3 semaines.[37]

4.4. Cancer de la prostate :

Le docétaxel est communément utilisé dans le traitement du cancer de la prostate métastatique hormono-résistant (75mg/m²/3 semaines) en association avec la prednisone ou la prednisolone de façon continu a la dose de 5 mg deux fois par jour.[37]

L'association du docétaxel et de l'hormonothérapie a démontré son efficacité dans études récentes [38], [39], dans le cas du cancer de prostate métastatique hormono-sensible à titre d'une thérapie plus agressive.

4.5. Cancer de la tête et du cou :

Le docétaxel En association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile est indiqué dans le traitement d'induction des carcinomes épidermoïdes, localement avancés, des voies aéro-digestives supérieures.

- Chimiothérapie d'induction suivie de radiothérapie (TAX 323) :

Dans le traitement d'induction des carcinomes épidermoïdes localement avancés et inopérables des voies aéro-digestives supérieures, la posologie recommandée de docétaxel est de 75 mg/m² en perfusion de 1 heure, suivi de cisplatine à la posologie de 75 mg/m² en perfusion de 1 heure à J1, suivi de 5-fluorouracile à la posologie de 750 mg/m²/j en perfusion continue sur 5 jours. Ce schéma est répété toutes les 3 semaines pendant 4 cycles. Après la chimiothérapie, les patients doivent être traités par radiothérapie.

- Chimiothérapie d'induction suivie de chimio-radiothérapie (TAX324) :

Dans le traitement d'induction des patients présentant un carcinome épidermoïde localement avancé des voies aéro-digestives supérieures (VADS ; non techniquement résécable, à faible probabilité de curabilité chirurgicale avec préservation d'organe), la posologie recommandée de docétaxel est de 75 mg/m² en perfusion intraveineuse de 1 heure à J1, suivi de cisplatine à la posologie de 100 mg/m² en perfusion de 30 minutes à 3 heures, suivi de 5-fluorouracile 1 000 mg/m²/j en perfusion continue de J1 à J4. Ce schéma est administré toutes les 3 semaines à raison de 3 cycles. Après la chimiothérapie, les patients doivent être traités par chimio-radiothérapie.[36]

4.6. Cancer de l'ovaire :

Le docétaxel en association a la carboplatine est indiqué en cas de carcinome ovarien soit en premier lieu ou après échec d'une chimiothérapie antérieure.

5. Contre-indications :

L'emploi du docétaxel est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Antécédents de réaction d'hypersensibilité a ce produit ou d'autre médicaments contenant du polysorbate 80.
- Femme enceinte
- Femmes qui allaitent
- Insuffisance hépatique grave
- Nombre de polynucléaires neutrophiles inférieur à 1500 cellules/mm³. [40]

6. Effets secondaires :

6.1. Peau et annexes cutanées :

Des réactions cutanées ont été observées chez 48 % des patients traités par le docétaxel. Ces réactions se caractérisaient par un érythème, notamment des éruptions cutanées touchant surtout les pieds et les mains (y compris un syndrome grave d'érythème palmo-plantaire, mais également les bras, le visage ou le thorax). Ces réactions étaient fréquemment accompagnées de prurit. Les éruptions se sont produites généralement dans la semaine suivant la perfusion du docétaxel pour céder avant la perfusion suivante sans entraîner de gêne fonctionnelle.

Les symptômes graves, comme des éruptions suivies de desquamation, étaient moins fréquents (5 %). Ces réactions ont rarement entraîné l'interruption ou l'abandon du traitement. Des altérations unguéales (ongles) graves se sont produites chez ≤ 3 % des patients. Il s'agissait de dépigmentation ou d'hyperpigmentation et, plus rarement, d'onycholyse et de douleurs. Une alopecie a touché 76 % des patients (intensité grave dans 0,5 % des cas)

6.2. Rétention liquidienne :

La rétention liquidienne, comprenant l'œdème, et moins fréquemment, l'épanchement pleural, l'ascite, l'épanchement péricardique et le gain de poids, figure parmi les effets qui ont été signalés. La rétention liquidienne débute généralement dans les extrémités inférieures et peut se généraliser et s'accompagner d'un gain de poids de 3 kg ou plus. La fréquence et la gravité de la rétention liquidienne sont cumulatives

6.3. Appareil digestif :

Des nausées (39 %), de la diarrhée (39 %) et des vomissements (22 %) ont été signalés. Il s'agissait généralement de réactions bénignes ou modérées. La fréquence générale des effets gastro-intestinaux graves était inférieure à 5 %. Des cas de stomatite ont été signalés chez 42 % des patients. Parmi les autres effets gastro-intestinaux qui ont été signalés, on note l'anorexie, l'altération du goût, la constipation, les douleurs abdominales, les saignements gastro-intestinaux et l'œsophagite.

6.4. Système sanguin :

Des cas de dépression médullaire ainsi que d'autres effets hématologiques attribuables au docétaxel, notamment la neutropénie, la neutropénie fébrile, la thrombocytopénie et l'anémie, ont été signalés.

La neutropénie a été l'effet indésirable le plus souvent lié à l'emploi du docétaxel ; elle était réversible et non cumulative. Le nombre des polynucléaires neutrophiles atteignait sa valeur la plus basse dans un délai médian de 7 jours après l'administration du produit et la durée médiane des cas de neutropénie graves (75%) (< 500 cellules/mm³) était de 7 jours. Une fièvre associée à la neutropénie (< 500 cellules/mm³) a été constatée chez 11 % des patients (3 % des cycles de traitement). La fréquence des infections graves liées à un nombre de polynucléaires neutrophiles inférieur à 500 cellules/mm³ s'établissait à 6 % (1,3 % des cycles de Traitement).

Des épisodes infectieux comprenant la septicémie et la pneumonie se sont produits chez 22 % des patients (6 % des cycles de traitement) et ont entraîné la mort d'environ 1,7 % des patients traités. Des cas de thrombocytopénie (< 100 000 cellules/mm³) ont été signalés chez 8 % des patients traités. Des saignements ont touché 1 % des patients traités ; ils étaient liés à une thrombocytopénie grave (< 50 000 cellules/mm³) chez 2 patients seulement. Une hémorragie gastro-intestinale mortelle due à la thrombocytopénie a été observée chez 1 patient.

L'anémie (< 11 g/dL) a été observée chez 90 % des patients. Des cas d'anémie graves (< 8 g/dL) ont été signalés chez 9 % des patients

6.5. Fonction hépatique :

Il a été observé des augmentations des taux d'alanine aminotransférase (ALAT), d'aspartate aminotransférase (ASAT), de bilirubine et des phosphatases alcalines portant ces taux à plus de 2,5 fois la limite supérieure de la normale chez moins de 5 % des patients traités par du docétaxel.

6.6. Réactions d'hypersensibilité :

On a observé des réactions d'hypersensibilité, habituellement légères ou modérées, chez 21 %.



Partie pratique

I. Matériel et Méthode :

1. Design de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée sur une période de 2 ans (du 1er janvier 2013 au 31 décembre 2014), incluant les patients qui ont été traités au docétaxel au service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire de Rabat au Maroc. Les patients ont été répartis en 4 groupes. Le premier groupe a reçu le médicament d'origine, tandis que le deuxième groupe a reçu le premier générique (origine française), le troisième groupe a reçu le deuxième générique (d'origine australo-américaine) et le quatrième groupe a reçu le troisième générique (origine indienne). Nous comparons l'incidence des réactions d'hypersensibilité, les toxicités gastro-intestinales, cutanées, hématologiques, la neutropénie fébrile et les neuropathies sensorielles de quatre présentations différentes du docétaxel, y compris le médicament d'origine. Seuls les effets indésirables liés à la chimiothérapie de grade II ou plus devraient être considérés selon la classification NCI CTCAE 4.0 (critères communs de terminologie de l'institut national du cancer pour les effets indésirables) (U.S. Department of Health and Human Services 2009). L'interruption du traitement due à la toxicité est également comparée. Les toxicités cutanées inhabituelles sont incluses. Les toxicités de grade III ou IV ont été déclarées au Centre national de pharmacovigilance.

Les réactions d'hypersensibilité ont été classées selon les critères de la CTCAE 4.0, en considérant comme effet indésirable toute réaction allergique de grade II ou plus, nécessitant un arrêt immédiat de l'infusion du docétaxel et un traitement adéquat.

Les toxicités hématologiques comprennent l'anémie avec une hémoglobine à moins de 10,0 g/dL, une neutropénie avec des neutrophiles moins de 1500 cellules/mm³, leucopénie avec des leucocytes à moins de 4000 cellules/mm³, et la thrombocytopénie avec des plaquettes à moins de 100 000 cellules/mm³.

La neutropénie fébrile était définie par des neutrophiles moins de 1000/mm³ avec une mesure de température unique à $>38,3$ °C ou une température soutenue de ≥ 38 °C pendant plus d'une heure. Les patients traités avec le protocole TPF (docétaxel, cisplatine et 5FU) ont bénéficié d'une prophylaxie primaire par pegfilgrastim du 5^{ème} au 11^{ème} jour quelle que soit le médicament utilisé.

Les toxicités gastro-intestinales comprennent les nausées, les vomissements à plus de deux épisodes en 24 h, et de la diarrhée (plus de quatre selles par jour).

La neuropathie sensorielle périphérique était définie par des symptômes limitant l'activité quotidienne.

La toxicité cutanée comprend le syndrome mains-pieds limitant l'activité quotidienne.

Les toxicités cutanées inhabituelles sont définies comme étant des toxicités qui ne sont pas décrites dans le registre du médicament original comme un érythème localisé des extrémités (paume des mains et semelle des pieds) avec œdème, suivi d'une desquamation.

Les patients reçoivent régulièrement une prémédication avec des corticostéroïdes un jour avant la chimiothérapie et maintenue trois jours après (prednisolone 1 mg par kg), avec perfusion intraveineuse le jour de la chimiothérapie (méthylprednisolone 120 mg bolus 30 min avant le docétaxel).

Les critères d'exclusion sont : toxicité inférieure au grade II, l'absence de prémédication et les patients chez lesquels la molécule utilisée n'a pas été mentionnée.

2. Recueil de données

Les Informations concernant les caractéristiques démographiques et l'historique médical ont été recueillies à l'aide des dossiers cliniques avec détermination de l'âge, du sexe, du diagnostic de cancer, protocole de chimiothérapie, nombre de cures, médicament impliqués et le type de toxicité. Les toxicités cutanées inhabituelles sont retenues après une consultation dermatologique confirmant l'incrimination des drogues consommées et écartant d'autres causes possibles.

3. Analyse statistique

Toutes les analyses ont été effectuées avec le logiciel SPSS 18. Le nombre de patients et les pourcentages correspondants ont été fournis pour les variables catégoriques, les moyennes \pm l'écart type ont été rapportées pour décrire les variables continues normalement distribuées, et les médianes avec des quartiles ont été rapportées pour les variables continues avec des distributions asymétriques. Le test de Kolmogorov-Smirnov a été effectué sur toutes les mesures visant à évaluer la normalité des données. Chi² ou le test exact de Fisher ont été utilisés pour comparer les variables qualitatives selon le cas. Les moyennes ont été comparées en utilisant le t-test du student et les médianes ont été comparées en utilisant le test de Mann-whitney. L'analyse logistique univariée de regression a été effectuée pour comparer plusieurs toxicités entre le médicament original et les génériques. Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative.

II. Résultats :

Durant la période de cette étude, 282 cures de chimiothérapie à base du docétaxel ont été administrées à 81 patients. 38 ont reçu le médicament d'origine et 43 patients ont reçu une des trois génériques : 15 patients ont reçu le premier générique, 17 patients ont reçu le second générique, et 11 patients ont reçu le troisième générique. L'âge moyen des patients était de $48,3 \pm 9,2$ ans avec une prédominance féminine (79 %). Les Caractéristiques des patients sont résumées dans le tableau 1.

Tableau I : Caractéristiques de bases des patients

	Médicament d'origine (n=38)	Générique 1 (n=15)	Générique 2 (n=17)	Générique 3 (n=11)	Total (n=81)
Age(ans) ^a	46.2 ± 8.2	48.5 ± 8.7	53 ± 10.7	48.1 ± 9.2	48.3 ± 9.2
Sexe					
Homme	6 (15.8 %)	2 (13.3 %)	7 (41.2 %)	2 (18.2 %)	17 (21 %)
Femme	32 (84.2 %)	13 (86.7 %)	10 (58.8 %)	9 (81.8 %)	64 (79 %)
Diagnostic					
Kc du sein précoce	26 (68.4 %)	9 (60 %)	9 (52.9 %)	8 (72.7 %)	52 (64.2 %)
Kc du sein métastatique	6 (15.8 %)	4 (26.7 %)	1 (5.9 %)	1 (9.1 %)	12 (14.8 %)
Kc gastrique	2 (5.3 %)	0	2 (11.8 %)	0	4 (4.9 %)
Kc de la tête et du cou	1 (2.6 %)	2 (13.3 %)	1 (5.9 %)	0	4 (4.9 %)
Kc du poumon	1 (2.6 %)	0	2 (11.8 %)	0	3 (3.7 %)
Kc de la prostate	2 (5.3 %)	0	2 (11.8 %)	1 (9.1 %)	5 (6.2 %)
Sarcome	0 (0 %)	0	0	1 (9.1 %)	1 (1.2 %)
Protocole de chimiothérapie					
T	9 (23.7 %)	4 (26.7 %)	7 (41.2 %)	3 (27.3 %)	23 (28.4 %)
FEC-T	22 (57.9 %)	7 (46.7 %)	8 (47.1 %)	7 (63.6 %)	44 (54.3 %)
FEC-TH	4 (10.5 %)	2 (13.3 %)	1 (5.9 %)	1 (9.1 %)	8 (9.9 %)
TPF	1 (2.6 %)	2 (13.3 %)	1 (5.9 %)	0	4 (4.9 %)
TH	2 (5.3 %)	0	0	0	2 (2.5 %)
Nombre de cures de chimio ^b	3 [3, 5]	3 [2, 3]	3 [3, 4.5]	3 [2, 3]	3 [3, 4]

T taxotere,

FEC 5-fluorouracil + epirubicin + cyclophosphamide

TH docétaxel + trastuzumab

TPF docétaxel + cisplatine + 5-fluorouracil

Kc cancer

^a moyenne ± écart type

^b médiane [quartile]

Le diagnostic le plus fréquent était le cancer du sein (79 %), et les protocoles de chimiothérapie le plus souvent utilisés sont : 5-fluorouracil - épirubicine-cyclophosphamide (trois cycles) suivi du docétaxel (trois cycles) (schéma 3FEC100-3taxotere) (54,3%), combinaison docétaxel trastuzumab (12,4 %), et le docétaxel en monothérapie (28,4 %).

Le tableau 2 présente l'analyse comparative des toxicités observée dans les deux bras.

Tableau II : Analyse comparative de la toxicité du docétaxel : médicament d'origine versus génériques

Toxicités	Médicament d'origine (n=38)	Génériques (n=43)	P
Hypersensitivité	1 (2.6 %)	0 (0 %)	0.46
Neuropathie sensorielle périphérique	2 (5.3 %)	7 (16.3 %)	0.16
Toxicités hématologiques	5 (13.2 %)	14 (32.6 %)	0.04
Neutrophile fébrile	1 (2.6 %)	4 (9.3 %)	0.36
Toxicité gastro-intestinale	2 (5.3 %)	6 (14 %)	0.27
Toxicité cutanée	0 (0 %)	5 (11.6 %)	0.05
Hypermélanose extra onguulaire	0 (0 %)	1 (2.3 %)	1
Syndrome main-pied de grade III	0 (0 %)	3 (7 %)	0.24
Éruption de type ichtyose	0 (0 %)	1 (2.3 %)	1
Interruption du traitement	3 (7.9 %)	17 (39.5 %)	0.001

Les toxicités de chaque formulation ont été évaluées en comparaison avec le médicament original dans les tableaux 3, 4 et 5.

Tableau III : Analyse comparative de la toxicité du docétaxel : médicament d'origine versus générique no. 1

Toxicités	Médicament d'origine (n=38)	Générique no. 1 (n=15)	P
Hypersensitivité	1 (2.6 %)	0 (0 %)	1
Neuropathie sensoriel périphérique	2 (5.3 %)	2 (13.3 %)	0.56
Toxicités hématologiques	5 (13.2 %)	3 (20 %)	0.67
Neutrophile fébrile	1 (2.6 %)	1 (6.7 %)	0.49
Toxicité gastro-intestinale	2 (5.3 %)	2 (13.3 %)	0.56
Toxicité cutanée (Syndrome main-pied de grade III)	0 (0 %)	1 (6.7 %)	0.28
Interruption du traitement	3 (7.9 %)	4 (26.7 %)	0.09

Tableau IV : Analyse comparative de la toxicité du docétaxel : médicament d'origine versus générique no. 2

Toxicités	Médicament d'origine (n=38)	Générique no. 2 (n=17)	P
Hypersensitivité	1 (2.6 %)	0 (0 %)	1
Neuropathie sensoriel périphérique	2 (5.3 %)	2 (11.8 %)	0.58
Toxicités hématologiques	5 (13.2 %)	4 (23.5 %)	0.43
Neutrophile fébrile	1 (2.6 %)	1 (5.9 %)	0.52
Toxicité gastro-intestinale	2 (5.3 %)	3 (17.6 %)	0.16
Toxicité de cutanée	0 (0 %)	3 (17.6 %)	0.026
Syndrome main-pied de grade III	0 (0 %)	2 (11.8 %)	0.09
Éruption de type ichtyose	0 (0 %)	1 (5.9 %)	0.3
Interruption du traitement	3 (7.9 %)	5 (29.4 %)	0.09

Tableau V : Analyse comparative de la toxicité du docétaxel : médicament d'origine versus générique no. 3

Toxicités	Médicament d'origine (n=38)	Générique no. 3 (n=11)	P
Hypersensitivité	1 (2.6 %)	0 (0 %)	1
Neuropathie sensoriel périphérique	2 (5.3 %)	3 (27.3 %)	0.06
Toxicités hématologiques	5 (13.2 %)	7 (63.6 %)	0.002
Neutrophile fébrile	1 (2.6 %)	2 (18.2 %)	0.12
Toxicité gastro-intestinale	2 (5.3 %)	1 (9.1 %)	0.54
Toxicité de la peau (Hypermélanose extra onguulaire)	0 (0 %)	1 (9.1 %)	0.22
Interruption du traitement	3 (7.9 %)	8 (72.7 %)	<0.001

La toxicité hématologique était plus fréquente dans le cas des génériques par rapport au médicament original (32,6 contre 13,2 %, $p = 0.04$). En outre, un taux plus élevé d'abandon du traitement a été observé dans le groupe générique avec un taux de 39,5 % contre 7,9 % dans le cas du médicament original ($p = 0,001$) (Tableau 2).

En analyse univariée, la toxicité hématologique (OR 3,18 95% IC [1,02 ; 9,92] ; $p = 0,046$) et l'arrêt du traitement (OR 7,62 95% IC [2,02 ; 28,78] ; $p = 0,003$) étaient associés de manière significative à l'utilisation des génériques (tableau 6).

Tableau VI : Régression logistique simple des toxicités associées au génériques

		Analyse univariée		
		OR	IC 95%	p
Neuropathie périphérique	sensoriel	3.5	0.68, 18	0.13
Toxicités hématologiques		3.18	1.02, 9.92	0.046
Neutrophile fébrile		3.8	0.4, 35.54	0.24
Toxicité gastro-intestinale		2.9	0.55, 15.42	0.2
Interruption du traitement		7.62	2.02, 28.78	0.003

Dans l'analyse des sous-groupes, seul le troisième générique était significativement associé à une augmentation de la toxicité hématologique (63,6 contre 13,2 % ; $p = 0,002$) et de l'arrêt du traitement (72,7 contre 7,9 % ; $p < 0,001$) (tableau 5).

Aucune leucopénie ou neutropénie n'a été signalée chez les patients qui ont reçu une prophylaxie primaire au pegfilgrastim. L'utilisation de cette prophylaxie n'a pas influencé les résultats obtenus [2,67 % dans le groupe initial contre 7 % dans le groupe générique, $p = 0,61$ (tableau 1)]. Une réaction d'hypersensibilité immédiate de grade II s'est produite chez un patient pendant la perfusion du premier cycle de docétaxel (médicament d'origine) nécessitant un arrêt du traitement (tableau 2). Les symptômes signalés étaient les suivants : éruption cutanée, bouffées vasomotrices, tachycardie, vertiges et hypotension. L'évolution a été favorable après correction hydro-électrolytique, perfusion intraveineuse de paracétamol, corticostéroïde et hydroxyzine. La réintroduction du docétaxel a été bien tolérée après diminution de doses. Aucune toxicité

cutanée n'a été observée chez les patients traités par la molécule d'origine (Tableau 2). Cependant, le syndrome mains-pieds grade III a été observé chez trois patients du groupe générique ayant nécessité un arrêt du traitement (Fig. 7).



Figure 7 : Syndrome main-pied de grade III chez un patient à qui l'on a prescrit le générique
No. 3

De plus, deux patients du même groupe ont développé une toxicité cutanée inhabituelle : hypermélanose de la paroi abdominale évoluant favorablement après l'administration de corticostéroïdes et des antihistaminiques chez un patient, et une éruption de type ichtyose des membres inférieurs chez l'autre (Fig. 8).



Figure 8 : Eruption type ichtyose des membres inférieurs chez un patient à qui l'on a prescrit le générique No.2

Les toxicités cutanées étaient nettement plus fréquentes chez les patients traités par le deuxième générique comparativement au médicament d'origine (17,6 contre 0 % ; $p = 0,026$) (tableau 4).

I. Discussion :

Notre étude montre une augmentation des toxicités hématologiques et cutanées, ainsi que l'augmentation du taux de l'arrêt du traitement dans le bras des génériques surtout dans le cas de deux des trois génériques utilisés. Il y a peu d'études dans la littérature qui ont étudié la toxicité des génériques du docétaxel. Siles-Garrido et al. Rapporte une augmentation significative de l'incidence des réactions aiguës liées à la perfusion et une toxicité cutanée irritative inhabituelle chez les patients traités par trois génériques du docétaxel (Garrido-Siles et al. 2015)[41]. Les lésions cutanées observées dans cette étude apparaissent précocement, avec un caractère inflammatoire rouge violacé, douloureuses avec une topographie péri veineuse adjacente au site d'administration du médicament. Ces lésions étaient similaires à une extravasation avec une réponse moins favorable aux corticostéroïdes. Cette toxicité a été constatée chez 9 % des patients, dont 1,5 % qui ont nécessité une adaptation des doses. Dans notre série, aucune réaction aiguë à la perfusion n'a été signalée avec les médicaments génériques. Cependant, la toxicité cutanée été observée dans 11,5 % des cas avec prédominance du syndrome mains-pieds de grade III. En outre, deux cas inhabituels de toxicité cutanée ont été observés : l'hypermélanose extra-ongulaire et l'éruption de type ichtyose. L'incidence des toxicités cutanées de grade III/IV décrites dans le cas médicament original varient de 0,8 à 5,9 % selon la dose utilisée (Chew et Chuen 2009)[42]. Les lésions élémentaires sont des lésions maculopapuleuses érythémateuses siégeant au niveau des extrémités, du visage, de la poitrine et des bras. Une étude rétrospective récente réalisée au Canada a comparé un seul générique (deuxième générique de notre étude) avec l'original chez 364 patients atteints d'un cancer

du sein et n'a constaté aucune différence du taux d'apparition des perforations intestinales, des thromboses, des syndromes main-pied, ni des décès liés au docétaxel entre les deux groupes. Le nombre des épisodes de neutropénie fébrile était similaire dans les deux groupes (original, 17,6 %, contre générique, 18,1 % ; $p = 0,89$ et $p = 0,71$) ceci après adaptation en fonction du contexte, de l'utilisation de G-CSF (facteur de stimulation des colonies de granulocytes), de la dose du docétaxel et de l'âge en utilisant un modèle de Poisson. Toutefois, le taux de neutropénie fébrile de grade IV était plus élevé dans le groupe du générique (original : 56,3 % contre générique : 78,8 % ; $p = 0,05$ et $p = 0,06$) après ajustement selon le contexte, l'utilisation du G-CSF, la dose du docétaxel et l'âge, en utilisant un modèle de Poisson (Poirier et al.2014)[43].

Deux facteurs pourraient contribuer à l'explication de ces résultats similaires : d'abord, on peut accuser certaines faiblesses à cette étude qui font que les patients dans le bras générique ont reçu plus de facteurs de croissance hématopoïétiques, en plus de ça, ce médicament est certainement de haute qualité, étant donné qu'il est sur le marché canadien, un marché qui a l'un des meilleurs régimes d'inspection de bioéquivalence au monde. Cependant, les patients qui ont reçu ce générique ont eu besoin d'une hospitalisation prolongée et d'une utilisation accrue de facteurs de croissance des granulocytes, suggérant la perte de l'avantage économique de l'utilisation des médicaments génériques (Poirier et al. 2014)[43].

Plusieurs théories ont tenté d'expliquer les toxicités du générique du docétaxel en se basant sur les caractéristiques pharmacologiques. Les mécanismes impliqués étaient le sous-dosage du docétaxel, le niveau élevé d'impuretés et les excipients utilisés.

Les taux de docétaxel ont été évalués par Vial et al. Sur les formes génériques achetées dans 14 pays (Vial et al. 2008)[44]. Les résultats étaient surprenants, 21 génériques contenaient moins de 90 % de docétaxel, dont 11 avaient moins de que 80 % de ce qui était prévu. Seuls 10 d'entre eux étaient dans la fourchette acceptable de 90-110 %. En se référant à cette étude, le premier et troisième générique utilisés dans notre étude ne sont pas dans la fourchette acceptable. Le deuxième générique n'était pas disponible au moment de l'étude.

Les niveaux d'impuretés ont également été obtenus dans la même étude en utilisant la chromatographie liquide en phase inverse avec détection par ultraviolets fixant une limite prudente de 3 % (la référence était de 1,6 %). Ils ont constaté que 23 des génériques avaient des niveaux d'impuretés supérieurs à 3 % et un des génériques, de l'Inde, avait un taux d'impuretés à 20 %. Et surtout, 33 des impuretés n'ont pas été détectées du tout dans le médicament de référence dont nous ne connaissons ni le rôle physiologique ni les conséquences cliniques.

Dans notre étude, le premier et le troisième générique utilisé présentent des niveaux élevés d'impuretés (dont l'un a eu un taux supérieur à 6 %).

Le rôle des excipients est également signalé, le docétaxel est un médicament hydrophobe qui nécessite des solvants pour améliorer sa solubilité et permettre sa constitution. Le solvant utilisé est le polysorbate 80 (Tween 80), Un surfactant non ionique dont le principal composant est le polyoxyéthylène 20-sorbitanmonooleate qui est structurellement équivalent au polyéthylène glycols (PEG). Toutefois, le polysorbate 80 est un excipient pharmacologiquement et biologiquement actif associé aux effets secondaires tels que des réactions d'hypersensibilité, neuropathie périphérique (Tije et al. 2003)[45], toxicité vasculaire et la rétention hydrique (Drori et al. 1995 ; Mark et al. 2001)[46], [47].

L'autre excipient le plus souvent décrit dans la littérature est l'éthanol, une substance dont la présence doit être indiquée dans le médicament qui le contient. Des cas d'intoxication à l'alcool ont été signalés chez des patients recevant de fortes doses d'éthanol ou dans la population pédiatrique, qui sont plus sensibles aux effets de cette substance (Zuccotti et Fabiano 2011)[48].

La Food and Drug Administration (FDA) a lancé un avertissement concernant le docétaxel, un produit de chimiothérapie qui contient de l'éthanol également connu sous le nom d'alcool, qui peut provoquer chez les patients une intoxication ou ivresse pendant et après le traitement (U.S Food and Drug Administration 2014). L'avertissement a été publié après un examen de la base de données de la FDA et des données de la littérature médicale sur les effets indésirables, qui a identifié trois cas d'intoxication alcoolique associés à diverses présentations du docétaxel (Mirza et Mithal2011)[49]. Deux incidents se sont produits pendant la perfusion ; un patient a développé des symptômes dans les 24 heures.

Huit formules du docétaxel ont été identifiées par la FDA, y compris les produits génériques et le princeps, de plusieurs fabricants. La teneur en alcool de chaque dose de 200 mg varie entre un minimum de 2 g dans le médicament original à un maximum de 6,4 grammes dans les injections de docétaxel fabriquées par Pfizer (U.S. Food and Drug Administration 2014).

En Australie, la licence du docétaxel de Pfizer a été retirée avant une décision finale de l'autorité de régulation du pays. En revanche, le Royaume-Uni et les États-Unis ont tous les deux autorisé ce générique. La teneur en alcool d'une dose du docétaxel peut affecter le système nerveux central et devrait être prise en considération pour les patients chez qui la consommation d'alcool doit

être évitée ou minimisée, surtout pour les patients atteints d'insuffisance hépatique. La formule du docétaxel ayant le plus faible taux d'alcool possible devrait être envisagée pour les patients qui présentent des effets indésirables (U.S. Food and Drug Administration 2014). Le patient peut également avoir des objections d'ordre religieux.

Sur le plan clinique, l'étude Garrido-Siles (2015) suggère que certaines toxicités cutanées du docétaxel peuvent être causées par les excipients utilisés dans les différents génériques[41]. Il semble qu'il ait une relation entre le contenu inférieur du polysorbate 80 et la plus faible incidence de réaction d'hypersensibilité sévère. Toutefois, l'administration des présentations avec une teneur plus élevée en éthanol est associée à une incidence accrue de toxicité cutanée, parfois grave, à proximité du site d'injection du médicament.

On a également constaté une augmentation significative de l'incidence de la toxicité cutanée suite à l'administration du second générique (17,6 contre 0 % ; $p = 0,026$). De nouvelles toxicités cutanées ont été observées avec le docétaxel générique, mais des relations avec une teneur en éthanol ou en polysorbate 80 n'ont pas été évaluées.

Bien que les résultats de l'étude soient statistiquement significatifs, il est prématuré de tirer des conclusions définitives sur la qualité du docétaxel générique provenant de diverses sources. Néanmoins, les données soutiennent d'autres études suggérant que la formulation du docétaxel générique est importante à considérer, car certains semblent augmenter la toxicité de l'hôte dans une population de patients vulnérables.

La présente étude présente quelques biais méthodologiques. Il s'agit de la petite taille de l'échantillon et le fait que l'étude soit rétrospective, ainsi que l'hétérogénéité des caractéristiques démographiques et de la maladie de référence. Ces caractéristiques comprennent l'âge, le sexe, le stade et le siège de la maladie et les comorbidités qui pourraient avoir induit un biais dans la sélection des cas et le rapport des évènements. En outre, différents schémas de chimiothérapie et de génériques ont été utilisés, avec une indisponibilité de l'information sur les niveaux d'impuretés, les niveaux de docétaxel et les excipients utilisés. Ces facteurs doivent être pris en compte dans les études ultérieures.



Les génériques jouent indéniablement un rôle majeur dans notre système de santé actuelle : leurs bénéfices économiques par rapport aux médicaments de références les rendent indispensable, et ils sont ainsi de plus en plus utilisés.

Néanmoins, cette hausse d'usage a engendré par conséquent une multiplication des firmes pharmaceutiques qui ont pour but une production massive des médicaments génériques induisant parfois des formulations ne respectant pas les normes requises. En effet, plusieurs études ont démontré une hausse de l'apparition des effets secondaires lors de l'utilisation des génériques.

En oncologie, le terrain fragile des patients fait que nous nous devons d'être plus prudent dans notre prise en charge. La toxicité des génériques devient alors un sujet critique qui devrait nécessiter notre attention constante.

Notre étude a pris le docétaxel comme exemple, comparant la toxicité de différents génériques par rapport à la molécule de référence.

Les données suggèrent une augmentation significative de l'apparition des effets secondaires hématologiques et cutanés ainsi qu'une hausse du taux d'arrêt du traitement associées à l'utilisation des génériques du docétaxel, rejoignant plusieurs autres études avec des résultats similaires dans la littérature.

Le mécanisme exact de cette augmentation reste inconnu avec plusieurs éléments mis en cause : Le sous dosage du docétaxel, le niveau d'impuretés présents dans le médicament, ainsi que l'excipient utilise notamment l'éthanol et le polysorbate 80.

Le problème reste que la survenue d'effets indésirables graves entraîne une hospitalisation prolongée et parfois même un changement thérapeutique ce qui fait perdre aux formulations génériques leurs avantages économiques et qui parfois impacte la survie des patients.

Le fait qu'une grande partie des formulations du docétaxel ne respectent pas la fourchette normale en terme de dosage devrait nous alerter et nous pousser à réviser les régulations de fabrication des génériques et réaliser des études plus approfondies afin de préserver une bonne qualité des médicaments génériques.



Résumés

Résumé

Titre : Toxicités des génériques en Oncologie : Exemple du docétaxel à travers 81 observations.

Auteur : Zekhnini Ayoub.

Mots clés : Toxicités, Génériques, Oncologie, Docétaxel.

Notre travail est une étude rétrospective concernant le Docétaxel, un médicament de chimiothérapie fréquemment prescrits en oncologie. De ce fait, il existe une variété de ses génériques manufacturées dont la toxicité élevée a été rapportée dans plusieurs études.

L'objectif de notre étude est de comparer la toxicité des génériques du docétaxel par rapport à celle de médicaments d'origine.

Nous avons inclus dans notre travail 81 patients traités avec le docétaxel au service d'oncologie de l'hôpital militaire de Rabat sur une période de 2 ans (du 1er janvier 2013 au 31 décembre 2014).

Le diagnostic d'admission était variable (sein, prostate, estomac, poumon ...), le cancer du sein étant le plus fréquent (79 %).

Puiseurs protocoles ont été utilisés, le chef de file étant : 5 Fluorouracile-épirubicine-cyclophosphamide suivi du docétaxel (54.3%).

Nous avons comparé la prévalence des réaction d'hypersensibilité, neutropénie fébrile, neuropathie périphérique, toxicités gastro-intestinales, cutanées et hématologiques, entre quatre présentations différentes du docétaxel, y compris le médicament original.

Seuls les effets secondaires grade II ou plus liés à la chimiothérapie ont été inclus. L'arrêt de traitement a été également comparé.

43 des patient ont reçus des génériques tandis que 38 ont reçus le médicament d'origine. La toxicité hématologique était plus fréquente dans le groupe des médicaments génériques que dans celui des médicaments originaux (32,6 contre 13,2%). De plus, un taux plus élevé d'abandon du traitement a été observé dans le groupe des médicaments génériques (39,5 contre 7,9%). L'utilisation de génériques augmentent significativement les toxicités cutanées (17,6 contre 0 %).

En conclusion, notre étude démontre une augmentation de la toxicité et de l'arrêt du traitement des médicaments génériques du docétaxel par rapport au médicament d'origine.

Abstract

Title: generics toxicities in oncology: Docetaxel as an example through 81 observations.

Author: Zekhnini Ayoub

Key words: Toxicities, Generics, Oncology, docetaxel.

Our work is a retrospective study of Docétaxel, a chemotherapy drug frequently prescribed in oncology. As a result, there are a variety of its manufactured generics whose high toxicity has been reported in several studies.

The objective of our study is to compare the toxicity of generic docetaxel to that of original drugs.

We included in our work 81 patients treated with docetaxel in the oncology department of the military hospital of Rabat over a period of 2 years (from January 1, 2013 to December 31, 2014).

The admission diagnosis was variable (breast, prostate, stomach, lung ...), breast cancer being the most frequent (79 %).

Numerous protocols were used, the leader being: 5 Fluorouracil-epirubicin-cyclophosphamide followed by docetaxel (54.3%).

We compared the prevalence of hypersensitivity reactions, febrile neutropenia, peripheral neuropathy, gastrointestinal, cutaneous and hematological toxicities between four different presentations of docetaxel, including the original drug. Only grade II or worse adverse events related to chemotherapy were considered. Treatments discontinuations due to toxicity were also compared.

43 of the patients received generics while 38 received the original. Hematologic toxicity was more frequent in the generic arm than in the original drug (32.6 vs 13.2%). also, a higher discontinuation rate was observed in the generic drug group (39.5 vs. 7.9%). The use of generics significantly increases skin toxicities (17.6 vs 0%).

In conclusion, our study demonstrates an increase in toxicity and discontinuation of treatment of generic docetaxel drugs compared to the brand name drug.

ملخص

العنوان: سمية الأدوية الجنيسة في علم الأورام: مثال دوسيتاكسيل من خلال 81 ملاحظة.

الكاتب: أيوب الزخيني

الكلمات المفتاحية: السمية، الأدوية الجنيسة، الدوسيتاكسيل، علم الأورام.

عملنا هو دراسة بأثر رجعي عن الدوسيتاكسيل، وهو دواء علاج كيميائي يوصف كثيرًا في علم الأورام. نتيجة لذلك، هناك مجموعة متنوعة من الأدوية الجنيسة المصنعة التي تم الإبلاغ عن سمية عالية في العديد من الدراسات

الهدف من دراستنا هو مقارنة سمية الأدوية الجنيسة للدوسيتاكسيل مقابل سمية الدواء الأصلي.

أدرجنا في عملنا 81 مريضاً عولجوا باستخدام دوسيتاكسيل في قسم الأورام بالمستشفى العسكري بالرباط على مدى عامين (من 1 يناير 2013 إلى 31 ديسمبر 2014).

كان تشخيص القبول متغيراً (الثدي والبروستاتا والمعدة والرئة، وما إلى ذلك)، وكان سرطان الثدي هو الأكثر شيوعاً (79%).

تم استخدام بروتوكولات مختلفة، وكان القائد: 5 فلورويوراسيل-إبيروبيسين-سيكلوفوسفاميد يليه دوسيتاكسيل (54.3%).

قارنا انتشار تفاعلات فرط الحساسية، قلة العدلات الحموية، الاعتلال العصبي المحيطي، سمية الجهاز الهضمي، الجلد والدم، بين أربعة عروض مختلفة من دوسيتاكسيل، بما في ذلك الدواء الأصلي.

تم تضمين الآثار الجانبية من الدرجة الثانية المتعلقة أو أسوأ بالعلاج الكيميائي. كما تم مقارنة التوقف عن العلاج.

تلقي 43 من المرضى الأدوية الجنيسة بينما تلقى 38 من المرضى الدواء الأصلي. كانت السمية الدموية أكثر شيوعاً في مجموعة الأدوية العامة منها في العقار الأصلي (32.6 مقابل 13.2%). بالإضافة إلى ذلك، لوحظ ارتفاع معدل التوقف عن العلاج في المجموعة العامة (39.5 مقابل 7.9%). يزيد استخدام الأدوية الجنيسة بشكل كبير من سمية الجلد (17.6 مقابل 0%).

في الختام، توضح دراستنا زيادة السمية ووقف العلاج للأدوية الجنيسة للدوسيتاكسيل مقارنة بالعقار الأصلي.



Bibliographie

- [1]. « Le médicament générique au Maroc : Données chiffrées ». Consulté le: avr. 12, 2020. [En ligne]. Disponible sur: https://pharmacie.ma/uploads/pdfs/generiques_donnees_chiffrees.pdf.
- [2]. L. Lagarce, C. Lusson-Brisset, C. Bruhat, B. Diquet, et P. Lainé-Cessac, « [How practitioners view generic drugs: an opinion study from general practitioners in Maine-et-Loire (France)] », *Thérapie*, vol. 60, n° 1, p. 67-74, févr. 2005, doi: 10.2515/therapie:2005009.
- [3]. J. R. H. Wyoming PharmD, BCPS Clinical Assistant Professor of Pharmacy Practice University of Wyoming School of Pharmacy Laramie, « Generic Drugs: History, Approval Process, and Current Challenges ». <https://www.uspharmacist.com/article/generic-drugs-history-approval-process-and-current-challenges>.
- [4]. « Décret n° 2-12-198 du 21 reheb 1433 (12 juin 2012) relatif à la bioéquivalence des médicaments génériques ». <https://www.sante.gov.ma/Reglementation/MedPharma/Pages/default.aspx>.
- [5]. ansm (Agence national de sécurité des médicaments et produits de santé), « Qu'est-ce que la biodisponibilité et la bioéquivalence ? », [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/>.
- [6]. B. D. A. Prescr, « Biodisponibilité et bioéquivalence », [En ligne]. Disponible sur: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/What_Are_Bioavailability_and_Bioequivalence_f.pdf.

- [7]. L. A. Torre, R. L. Siegel, E. M. Ward, et A. Jemal, « Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update », *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, vol. 25, n° 1, p. 16-27, janv. 2016, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0578.
- [8]. B. Jönsson et N. Wilking, « A global comparison regarding patient access to cancer drugs », *Ann. Oncol.*, vol. 18 Suppl 3, p. iii1 -iii77, avr. 2007, doi: 10.1093/annonc/mdm095.
- [9]. H. Kantarjian et S. V. Rajkumar, « Why are cancer drugs so expensive in the United States, and what are the solutions? », *Mayo Clin. Proc.*, vol. 90, n° 4, p. 500-504, avr. 2015, doi: 10.1016/j.mayocp.2015.01.014.
- [10]. « Oncology/Cancer Drugs Market Size, Share: Global Forecast 2018-2025 », *Allied Market Research*.
<https://www.alliedmarketresearch.com/oncology-cancer-drugs-market>.
- [11]. « AAM-2019-Generic-Biosimilars-Access-and-Savings-US-Report-WEB.pdf ». [En ligne]. Disponible sur:
<https://accessiblemeds.org/sites/default/files/2019-09/AAM-2019-Generic-Biosimilars-Access-and-Savings-US-Report-WEB.pdf>.
- [12]. « Médicaments génériques : Beaucoup de bonnes intentions mais peu de résultats ». Disponible sur:
<https://pharmacie.ma/uploads/pdfs/dossier-generique-infosante-webmag-n11.pdf>.

- [13]. V. Prasad et S. Mailankody, « How should we assess the value of innovative drugs in oncology? Lessons from cost-effectiveness analyses », *Blood*, vol. 126, n° 15, p. 1860-1861, oct. 2015, doi: 10.1182/blood-2015-07-657478.
- [14]. W. Y. Cheung *et al.*, « The economic impact of the transition from branded to generic oncology drugs », *Curr Oncol*, vol. 26, n° 2, p. 89-93, 2019, doi: 10.3747/co.26.4395.
- [15]. Y. T. Yang *et al.*, « Generic oncology drugs: are they all safe? », *Lancet Oncol.*, vol. 17, n° 11, p. e493-e501, nov. 2016, doi: 10.1016/S1470-2045(16)30384-9.
- [16]. D. Levêque, G. Becker, et B. Gourieux, « [Generic drugs controversy in oncology] », *Bull Cancer*, vol. 104, n° 6, p. 497-499, juin 2017, doi: 10.1016/j.bulcan.2017.04.002.
- [17]. T. Ratanajarusiri *et al.*, « A Difference in the Incidences of Hypersensitivity Reactions to Original and Generic Taxanes », *Chemotherapy*, vol. 62, n° 2, p. 134-139, 2017, doi: 10.1159/000450748.
- [18]. « Success Story: Taxol ».
https://dtp.cancer.gov/timeline/flash/success_stories/S2_Taxol.htm
(consulté le avr. 17, 2020).

- [19]. F. Guéritte-Voegelein, D. Guénard, J. Dubois, A. Wahl, et P. Potier, « [Chemical and biological studies on Taxol (Paclitaxel) and Taxotere (Docetaxel), new antineoplastic agents] », *J Pharm Belg*, vol. 49, n° 3, p. 193-205, juin 1994.
- [20]. A. Desai et T. J. Mitchison, « Microtubule polymerization dynamics », *Annu Rev Cell Dev Biol*, vol. 13, p. 83-117, 1997, doi: 10.1146/annurev.cellbio.13.1.83.
- [21]. E. Nogales, S. G. Wolf, et K. H. Downing, « Structure of the alpha beta tubulin dimer by electron crystallography », *Nature*, vol. 391, n° 6663, p. 199-203, janv. 1998, doi: 10.1038/34465.
- [22]. J. A. Tuszynski, E. J. Carpenter, J. T. Huzil, W. Malinski, T. Luchko, et R. F. Luduena, « The evolution of the structure of tubulin and its potential consequences for the role and function of microtubules in cells and embryos », *Int J Dev Biol*, vol. 50, n° 2-3, p. 341-358, 2006, doi: 10.1387/ijdb.052063jt.
- [23]. C. Conde et A. Cáceres, « Microtubule assembly, organization and dynamics in axons and dendrites », *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 10, n° 5, p. 319-332, mai 2009, doi: 10.1038/nrn2631.
- [24]. K. S. Burbank et T. J. Mitchison, « Microtubule dynamic instability », *Curr Biol*, vol. 16, n° 14, p. R516-517, juill. 2006, doi: 10.1016/j.cub.2006.06.044.

- [25]. I. Ringel et S. B. Horwitz, « Studies with RP 56976 (taxotere): a semisynthetic analogue of taxol », *J Natl Cancer Inst*, vol. 83, n° 4, p. 288-291, févr. 1991, doi: 10.1093/jnci/83.4.288.
- [26]. R. S. Herbst et F. R. Khuri, « Mode of action of docetaxel - a basis for combination with novel anticancer agents », *Cancer Treat. Rev.*, vol. 29, n° 5, p. 407-415, oct. 2003, doi: 10.1016/s0305-7372(03)00097-5.
- [27]. R. Schimming, K. A. Mason, N. Hunter, M. Weil, K. Kishi, et L. Milas, « Lack of correlation between mitotic arrest or apoptosis and antitumor effect of docetaxel », *Cancer Chemother. Pharmacol.*, vol. 43, n° 2, p. 165-172, 1999, doi: 10.1007/s002800050879.
- [28]. S. Haldar, A. Basu, et C. M. Croce, « Bcl2 is the guardian of microtubule integrity », *Cancer Res.*, vol. 57, n° 2, p. 229-233, janv. 1997.
- [29]. S. Liekens, E. De Clercq, et J. Neyts, « Angiogenesis: regulators and clinical applications », *Biochem. Pharmacol.*, vol. 61, n° 3, p. 253-270, févr. 2001, doi: 10.1016/s0006-2952(00)00529-3.
- [30]. M. Kirsch, G. Schackert, et P. M. Black, « Angiogenesis, metastasis, and endogenous inhibition », *J. Neurooncol.*, vol. 50, n° 1-2, p. 173-180, nov. 2000, doi: 10.1023/a:1006453428013.
- [31]. P. A. Netti *et al.*, « Enhancement of fluid filtration across tumor vessels: implication for delivery of macromolecules », *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, vol. 96, n° 6, p. 3137-3142, mars 1999, doi: 10.1073/pnas.96.6.3137.

- [32]. C. J. Sweeney *et al.*, « The antiangiogenic property of docetaxel is synergistic with a recombinant humanized monoclonal antibody against vascular endothelial growth factor or 2-methoxyestradiol but antagonized by endothelial growth factors », *Cancer Res.*, vol. 61, n° 8, p. 3369-3372, avr. 2001.
- [33]. A. Saaristo, T. Karpanen, et K. Alitalo, « Mechanisms of angiogenesis and their use in the inhibition of tumor growth and metastasis », *Oncogene*, vol. 19, n° 53, p. 6122-6129, déc. 2000, doi: 10.1038/sj.onc.1203969.
- [34]. B. K. Linderholm *et al.*, « Prognostic correlation of basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor in 1307 primary breast cancers », *Clin. Breast Cancer*, vol. 4, n° 5, p. 340-347, déc. 2003, doi: 10.3816/cbc.2003.n.039.
- [35]. « VIDAL - TAXOTERE 80 mg/4 ml sol diluer p perf - Pharmacocinétique ». <https://www.vidal.fr/Medicament/taxotere-96959-pharmacocinetique.html>.
- [36]. « Résumé des caractéristiques du produit - DOCETAXEL HOSPIRA 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments ». <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69659914&ty pedoc=R>.

- [37]. « Taxotere (docetaxel) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more ». <https://reference.medscape.com/drug/taxotere-docetaxel-342192>.
- [38]. P. C. Barata et A. O. Sartor, « Metastatic castration-sensitive prostate cancer: Abiraterone, docetaxel, or... », *Cancer*, vol. 125, n° 11, p. 1777-1788, 01 2019, doi: 10.1002/cncr.32039.
- [39]. N. Penel, T. Ryckewaert, et E. Y. Amela, « [Docetaxel and prostate cancer: Early but not too early] », *Bull Cancer*, vol. 102, n° 9, p. 710-712, sept. 2015, doi: 10.1016/j.bulcan.2015.06.006.
- [40]. « Médicaments sur ordonnance - Sanofi in Canada ». <https://www.sanofi.ca/products-and-resources/prescription-products>.
- [41]. M. Garrido-Siles *et al.*, « New cutaneous toxicities with generic docetaxel: are the excipients guilty? », *Support Care Cancer*, vol. 23, n° 7, p. 1917-1923, juill. 2015, doi: 10.1007/s00520-014-2499-2.
- [42]. L. Chew et V. S. L. Chuen, « Cutaneous reaction associated with weekly docetaxel administration », *J Oncol Pharm Pract*, vol. 15, n° 1, p. 29-34, mars 2009, doi: 10.1177/1078155208096111.
- [43]. E. Poirier *et al.*, « Comparison of serious adverse events between the original and a generic docetaxel in breast cancer patients », *Ann Pharmacother*, vol. 48, n° 4, p. 447-455, avr. 2014, doi: 10.1177/1060028013514941.

- [44]. J. Vial, M. Cohen, P. Sassiati, et D. Thiébaud, « Pharmaceutical quality of docetaxel generics versus originator drug product: a comparative analysis », *Curr Med Res Opin*, vol. 24, n° 7, p. 2019-2033, juill. 2008, doi: 10.1185/03007990802207874.
- [45]. A. J. ten Tije, J. Verweij, W. J. Loos, et A. Sparreboom, « Pharmacological effects of formulation vehicles : implications for cancer chemotherapy », *Clin Pharmacokinet*, vol. 42, n° 7, p. 665-685, 2003, doi: 10.2165/00003088-200342070-00005.
- [46]. S. Drori, G. D. Eytan, et Y. G. Assaraf, « Potentiation of anticancer-drug cytotoxicity by multidrug-resistance chemosensitizers involves alterations in membrane fluidity leading to increased membrane permeability », *Eur. J. Biochem.*, vol. 228, n° 3, p. 1020-1029, mars 1995, doi: 10.1111/j.1432-1033.1995.tb20352.x.
- [47]. M. Mark, R. Walter, D. O. Meredith, et W. H. Reinhart, « Commercial taxane formulations induce stomatocytosis and increase blood viscosity », *Br. J. Pharmacol.*, vol. 134, n° 6, p. 1207-1214, nov. 2001, doi: 10.1038/sj.bjp.0704387.
- [48]. G. V. Zuccotti et V. Fabiano, « Safety issues with ethanol as an excipient in drugs intended for pediatric use », *Expert Opin Drug Saf*, vol. 10, n° 4, p. 499-502, juill. 2011, doi: 10.1517/14740338.2011.565328.
- [49]. A. Mirza et N. Mithal, « Alcohol intoxication with the new formulation of docetaxel », *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, vol. 23, n° 8, p. 560-561, oct. 2011, doi: 10.1016/j.clon.2011.04.010.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضواً في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - ◀ وأن أحترم أسانذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - ◀ وأن أمارس مهنتي بوانع من ضميري وشرعي في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
 - ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في.
- والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 273

سنة : 2020

سميات الأدوية الجنيصة في علم الأورام: مثال الدوسيتاكسيل من خلال 81 ملاحظة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2020

من طرف

السيد أيوب الزخيني

المزاد في 03 يونيو 1995

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : السمية؛ الأدوية الجنيصة؛ الدوسيتاكسيل؛ علم الأورام

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد محمد إيشو

أستاذ في علم الأورام الطبية

مشرف

السيد رشيد الطنز

أستاذ في علم الأورام الطبية

عضو

السيد ابراهيم الغيساسي

أستاذ في علم الأورام الطبية

عضو

السيدة خولة علوي سليمان

أستاذة مساعدة في علم الأورام الطبية