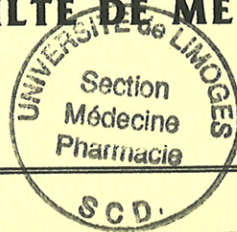


UNIVERSITE
DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

Année 1994



Thèse N° 161/1



**HYPOMAGNESEMIE ET HYPOKALIEMIE DE
REVELATION TARDIVE APRES UN TRAITEMENT
PAR LE CISPLATINE**

THESE

**POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le

21 OCTOBRE 1994

par

Florence WISSOCQ

Née le 22 Novembre 1966 à Toulouse

(Haute Garonne)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur LEROUX-ROBERT	-Président
Monsieur le Professeur ALDIGIER	-Juge
Monsieur le Professeur DE LUMLEY-WOODYEAR	-Juge
Monsieur le Professeur MERLE	-Juge
Monsieur le Docteur RINCE	-Membre invité

HYPOMAGNESEMIE ET HYPOKALIEMIE APRES UN TRAITEMENT PAR LE CISPLATINE

ex. 2

Sibil:

**UNIVERSITE
DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE**

Année 1994



Thèse N° 161

**HYPOMAGNESEMIE ET HYPOKALIEMIE DE
REVELATION TARDIVE APRES UN TRAITEMENT
PAR LE CISPLATINE**

THESE

**POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le

21 OCTOBRE 1994

par

Florence WISSOCQ

Née le 22 Novembre 1966 à Toulouse

(Haute Garonne)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur LEROUX-ROBERT	-Président
Monsieur le Professeur ALDIGIER	-Juge
Monsieur le Professeur DE LUMLEY-WOODYEAR	-Juge
Monsieur le Professeur MERLE	-Juge
Monsieur le Docteur RINCE	-Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

* **DOYEN de la FACULTE** : Monsieur le Professeur PIVA
* **Assesseurs** : Monsieur le Professeur VANDROUX
Monsieur le Professeur DENIS

PERSONNEL ENSEIGNANT

* PROFESSEURS DES UNIVERSITES

ADENIS Jean-Paul	Ophthalmologie
ALAIN Luc	Chirurgie infantile
ALDIGIER Jean-Claude	Néphrologie
ARCHAMBEAUD Françoise	Médecine Interne
ARNAUD Jean-Paul	Chirurgie orthopédique et traumatologie
BARTHE Dominique	Histologie, Embryologie, Cytogénétique
BAUDET Jean	Clinique obstétricale et Gynécologie
BENSAID Julien	Clinique médicale cardiologique
BERNARD Philippe	Dermatologie
BESSEDE Jean-Pierre	Oto Rhino Laryngologie
BONNAUD François	Pneumologie
BONNETBLANC Jean-Marie	Dermatologie
BORDESSOULE Dominique	Hématologie et transfusion
BOULESTEIX Jean	Pédiatrie
BOUQUIER Jean-José	Clinique de Pédiatrie
BOUTROS-TONI Fernand	Biostatistique et informatique médicale
BRETON Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
CAIX Michel	Anatomie
CATANZANO Gilbert	Anatomie pathologique
CHASSAIN Albert	Physiologie
CHRISTIDES Constantin	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
COLOMBEAU Pierre	Urologie
CUBERTAFOND Pierre	Clinique de chirurgie digestive
DARDE Marie-Laure	Parasitologie
DE LUMLEY-WOODYEAR Lionel	Pédiatrie
DENIS François	Bactériologie-Virologie
DESCOTTES Bernard	Anatomie
DUDOGNON Pierre	Rééducation Fonctionnelle
DUMAS Michel	Neurologie
DUMAS Jean-Philippe	Urologie
DUMONT Daniel	Médecine du travail
DUPUY Jean-Paul	Radiologie et Imagerie Médicale
FEISS Pierre	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
GAINANT Alain	Chirurgie digestive

GAROUX Roger	Pédopsychiatrie
GASTINNE Hervé	Réanimation médicale
GAY Roger	Réanimation médicale
GERMOUTY Jean	Pathologie Médicale et Respiratoire
HUGON Jacques	Histologie, Embryologie, Cytogénétique
LABADIE Michel	Biochimie et Biologie Moléculaire
LABROUSSE Claude	Rééducation Fonctionnelle
LABROUSSE François	Anatomie Pathologique
LASKAR Marc	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
LAUBIE Bernard	Endocrinologie et Maladies métaboliques
LEGER Jean-Marie	Psychiatrie d'adultes
LEROUX-ROBERT Claude	Néphrologie
LIOZON Frédéric	Clinique Médicale A
LOUBERT René	Anatomie Pathologique
MALINVAUD Gilbert	Hématologie et transfusion
MENIER Robert	Physiologie
MERLE Louis	Pharmacologie
MOREAU Jean-Jacques	Neurochirurgie
MOULIES Dominique	Chirurgie infantile
OUTREQUIN Gérard	Anatomie
PECOUT Claude	Chirurgie orthopédique et traumatologique
PERDRISOT Rémy	Biophysique et traitement de l'image
PESTRE-ALEXANDRE Madeleine	Parasitologie
PILLEGAND Bernard	Hépto-Gastro-Entérologie
PIVA Claude	Médecine légale
PRALORAN Vincent	Hématologie et transfusion
RAVON Robert	Neurochirurgie
RIGAUD Michel	Biochimie et Biologie Moléculaire
ROUSSEAU Jacques	Radiologie et Imagerie Médicale
SAUTEREAU Denis	Hépto-Gastro-Entérologie
SAUVAGE Jean-Pierre	Oto-Rhino-Laryngologie
TABASTE Jean-Louis	Gynécologie-Obstétrique
TREVES Richard	Thérapeutique
VALLAT Jean-Michel	Neurologie
VALLEIX Denis	Anatomie
VANDROUX Jean-Claude	Biophysique et traitement de l'image
WEINBRECK Pierre	Maladies infectieuses

MOULIN Jean-Louis

Professeur associé à mi-temps

*** SECRETARE GENERAL DE LA FACULTE**
CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A MES PARENTS,

Merci de m'avoir aidé et encouragé tout au long de mes études.

Trouvez ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.

A LAURENT

Avec tout mon amour.

A MA SOEUR EMMANUELLE

A MON FRERE MATHIEU

A TOUTE MA FAMILLE,

A MES AMIS,

A NOTRE MAÎTRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR C. LEROUX-ROBERT

Professeur des universités de Néphrologie.

Médecin des hôpitaux.

Chef des hôpitaux.

Chef de service.

*Vous nous avez enseigné la néphrologie et
nous avez fait l'honneur d'accepter la
présidence de ce jury.*

*Nous vous prions d'accepter ici le témoignage
de notre profond respect.*

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY

MONSIEUR J.C.ALDIGIER

Professeur des universités de Néphrologie,

Médecin des hôpitaux,

*Vous nous faites l'honneur de juger
ce travail,*

*Soyez assuré de notre respectueuse
gratitude.*

MONSIEUR L.DE LUMLEY-WOODYEAR

Professeur des universités de Pédiatrie.

Médecin des hôpitaux,

*C'est un honneur pour nous
que vous ayez accepté de juger
notre travail.*

*Nous vous assurons de notre
respectueuse reconnaissance.*

MONSIEUR L.MERLE

Professeur des universités de Pharmacologie Clinique,
Médecin des hôpitaux,

*Nous vous remercions d'avoir
accepté de juger ce travail.
Nous avons su apprécier votre
enseignement.
Que vous trouviez ici l'expression de
notre sincère reconnaissance.*

MONSIEUR M.RINCE

Praticien hospitalier en Néphrologie.

*Vous nous avez proposé le sujet de
ce travail.
Nous vous remercions pour l'aide et
la disponibilité dont vous avez fait
preuve.
Que votre présence dans ce jury,
soit la preuve de tout le respect et la
reconnaissance que nous vous
portons.*

PLAN

CHAPITRE I INTRODUCTION

CHAPITRE II PRESENTATION DE L'OBSERVATION

2.1 - HISTOIRE DE LA MALADIE

- 2.1.1 - Antécédents
- 2.1.2 - Examen clinique
- 2.1.3 - Bilan biologique
- 2.1.4 - Diagnostic étiologique
- 2.1.5 - Conduite thérapeutique et résultats

2.2 - RAPPEL DU PROTOCOLE DE CHIMIOOTHERAPIE

- 2.2.1 - Les doses
- 2.2.2 - Surveillance et dépistage des effets secondaires

CHAPITRE III - PRESENTATION DU CISPLATINE

3.1 - DECOUVERTE

3.2 - STRUCTURE

3.3 - MODE D'ACTION

3.4 - PHARMACOCINETIQUE

3.5 - ADMINISTRATION

3.6 - INDICATIONS

3.7 - TOXICITE

CHAPITRE IV - DISCUSSION

4.1 CONDUITE DIAGNOSTIQUE: DE L'ARRÊT CARDIAQUE A LA NEPHROTOXICITE DU CISPLATINE

4.1.1 - DIAGNOSTIC D'UNE HYPOKALIEMIE

4.1.1.1 - RAPPEL SUR LE METABOLISME DU POTASSIUM

4.1.1.2 - MANIFESTATIONS CLINIQUES ET PARA-CLINIQUES DE L'HYPOKALIEMIE

- a - Signes généraux*
- b - Signes neuro-musculaires*
- c - Signes cardio-vasculaires*

4.1.1.3 - LES ETIOLOGIES DES HYPOKALIEMIES

4.1.1.3.1 - causes extra-rénales

- a - Origine digestive*
- b - Déplétion potassique par suppression des apports exogènes*
- c - Transfert de potassium vers les cellules*

4.1.1.3.2 - Causes rénales

a - Hypokaliémie avec HTA

- ① *Hyperaldostéronisme primitif*
- ② *Hyperplasie congénitale des surrénales*
- ③ *Intoxication par la glycyrrhizine*
- ④ *Syndrome de Liddle*
- ⑤ *Syndrome de Cushing*
- ⑥ *Hyper sécrétion primitive de rénine*

b - Hypokaliémie sans HTA avec hyperaldostéronisme

- ① *Abus de diurétiques*
- ② *Syndrome de Bartter et Syndrome de Gitelman*
- ③ *Acidose métabolique et par surcharge exogène*

c - Hypokaliémie sans hyperaldostéronisme

- ① *Alcalose métabolique et respiratoire*
- ② *Hypomagnésémie et déplétion en magnésium*
- ③ *Reprise de diurèse et levée d'obstacle*
- ④ *Implantation digestive des uretères*
- ⑤ *Les médicaments*
- ⑥ *Les leucémies*

4.1.1.4 - CONCLUSION

4.1.2 - DIAGNOSTIC D'UNE HYPOMAGNESEMIE

4.1.2.1 - RAPPEL SUR LE METABOLISME DU MAGNESIUM

4.1.2.2 - MANIFESTATIONS CLINIQUES ET PARA-CLINIQUES DE L'HYPOMAGNESEMIE

4.1.2.3 - PRINCIPALES ETIOLOGIES DE L'HYPOMAGNESEMIE

4.1.2.3.1 Hypomagnésémie avec magnésurie appropriée, inférieure à 1 mmol/24H

a- Carence d'apport et pertes digestives

b- Transferts cellulaires de magnésium vers l'eau ou les cellules

4.1.2.3.2 Hypomagnésémie avec magnésurie inappropriée: perte rénale de magnésium

a - Déficit congénital de la réabsorption tubulaire

b - Syndrome de Bartter

c - Certaines endocrinopathies

d - Médicaments

4.1.2.3.3 Causes diverses

4.1.2.4 - Conclusion

4.2 - NEPHROTOXICITE DU CISPLATINE

4.2.1 ASPECTS CLINIQUES

4.2.1.1 - INSUFFISANCE RENALE AIGUË

4.2.1.2 - INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

4.2.1.3 - TROUBLES HYDROELECTROLYTIQUES

a - Hypomagnésémie

b - Hypokaliémie

c - Hyponatrémie

d - Hypocalcémie

e - Conclusion

4.2.2 MECANISMES DE LA NEPHROTOXICITE : ETUDES ANIMALES

CHAPITRE V - CONCLUSION

CHAPITRE VI - BIBLIOGRAPHIE

*HYPOMAGNESEMIE ET HYPOKALIEMIE
DE REVELATION TARDIVE APRES UN
TRAITEMENT PAR LE CISPLATINE*

INTRODUCTION

Nous avons observé une hypomagnésémie et une hypokaliémie suffisamment sévères pour entraîner un arrêt cardiaque lors d'une induction anesthésique chez une patiente de trente six ans, traitée quinze ans auparavant par le cisplatine.

Le cisplatine (dénomination chimique: cis-dichloro-diammino-platinum : CDDP) est un agent anticancéreux de la famille des sels de platine.

Sa grande activité dans le traitement de certains cancers est malheureusement limitée par de nombreux effets secondaires, dont les nausées, quasi constantes, la toxicité hématologique, neurologique et les phénomènes allergiques.

Un des problèmes majeurs est la toxicité rénale qui peut prendre plusieurs aspects:

- Insuffisance rénale aiguë
- Insuffisance rénale chronique
- Perte de sel avec déshydratation extracellulaire
- Hypomagnésémie, Hypokaliémie, Hypocalcémie

Dans ce travail, nous nous proposons de développer cette observation clinique. Nous en profiterons pour rappeler la conduite diagnostique en présence d'une hypokaliémie et d'une hypomagnésémie et nous ferons une revue de la littérature sur les complications induites par le cisplatine.

**PRESENTATION DE
L'OBSERVATION**

2.1- HISTOIRE DE LA MALADIE

Madame L. est une patiente de trente six ans qui a été adressée à la consultation du service de Néphrologie du centre hospitalier de Limoges par son médecin traitant pour le bilan d'une hypokaliémie découverte en urgence lors d'un arrêt cardiaque après une anesthésie générale.

Cette patiente présentait un lipome bénin dont l'exérèse chirurgicale devait se réaliser dans une clinique de Limoges. A la suite d'un collapsus lors de l'induction anesthésique, les examens réalisés en urgence retrouvaient une hypokaliémie sévère à 2.2 mmol/l (N: 3,5-5,1).

Par la suite, des examens plus complets ont retrouvé une hypomagnésémie associée à 0.37 mmol/l (N: 0,77-0,94).

Malgré une supplémentation en magnésium (MAGNE-B6 comprimé: 6 par jour) et en potassium (KALEORID comprimé: 3 par jour) prescrite par son médecin traitant, il n'y a eu qu'une correction minime de ces anomalies biologiques.

Lors de la consultation en Néphrologie, il a été retrouvé divers antécédents dont les plus importants sont cités ci-dessous. Elle n'avait pas d'antécédents familiaux particuliers.

2.1.1-ANTECEDENTS

♦ *Avril 1977*: Madame L. a été hospitalisée à l'hôpital de Colmar devant l'apparition d'une douleur brutale de l'extrémité inférieure du fémur droit. Une radiographie osseuse a retrouvé des images de lacunes à ce niveau. Une biopsie a mis en évidence une tumeur à cellules géantes, stade II, selon la classification de Jaffe. Le 5 mai 1977, une greffe osseuse a été réalisée du fait d'une destruction de la corticale antérieure sur 3 cm.

♦ *Avril 1978*: Devant la réapparition d'une douleur à la marche et d'une lacune plus importante sur un cliché radiologique, Madame L. a été confiée à un chirurgien orthopédiste qui a pratiqué une nouvelle résection de la tumeur avec greffe de l'extrémité inférieure du fémur droit. Les suites opératoires ont été simples. La radiographie pulmonaire était normale.

♦ *Décembre 1978*: La patiente a de nouveau été adressée aux urgences, suite à un traumatisme au niveau du genou droit. L'étude du liquide de ponction a retrouvé la présence de cellules à myéloplaxes. La radiographie osseuse a alors montré une image suspecte sur le condyle interne.

♦ *Février 1979*: Le même chirurgien orthopédiste a réalisé une résection de l'extrémité inférieure du fémur avec mise

en place d'une prothèse totale du genou droit. L'examen anatomo-pathologique a montré un envahissement total de l'extrémité du fémur droit par une tumeur à myéloplaxe, type III, selon la classification de Lichtenstein. Sur la radiographie pulmonaire, il existait des opacités minimales au niveau des deux champs pulmonaires.

♦ *Avril 1979*: Madame L. a été de nouveau hospitalisée à la suite d'une altération de l'état général et d'une réapparition des douleurs au niveau de son genou droit. Lors du bilan d'extension, les tomographies pulmonaires ont montré une augmentation du volume des opacités pulmonaires bilatérales faisant évoquer des localisations secondaires. Cette patiente a alors été prise en charge par le service de radiothérapie du Centre Hospitalier Universitaire de Limoges.

Une première cure de chimiothérapie est décidée en Avril 1979, associant Adriamycine : 45 mg/m², Endoxan : 50 mg/m², CDDP : 100 mg/m². Au total, elle va recevoir huit cures de chimiothérapie d'avril à novembre 1979. L'évolution est marquée sur le plan clinique par une reprise de l'appétit, une prise de poids de cinq kilogrammes en huit mois, une très nette amélioration de l'état général. A signaler qu'il existait déjà une symptomatologie pulmonaire à type de toux et d'essoufflement à l'effort. On retrouvait une hypokaliémie à 3 mmol/l avec une traduction électrocardiographique en

Août 1979 (un espace QT allongé de 42 centièmes de seconde, alors qu'il devrait être à 38 centièmes de seconde pour un rythme sinusal à 63/minute). A cette époque, l'hypokaliémie chronique avait nécessité l'apport permanent de potassium sous forme de kaléorid : 2 comprimés par jour entre chaque cure, ainsi que du chlorure de potassium dans les perfusions pendant les cures. L'hypomagnésémie n'avait pas été recherchée.

L'évolution sur le plan radiologique, ne montrait pas de modifications osseuses sur les radiographies et les scintigraphies successives. Les tomographies pulmonaires mettaient en évidence une diminution d'un tiers du volume des métastases pulmonaires, par rapport aux tomographies pratiquées en avril et en novembre 1979.

Devant la mauvaise tolérance des cures de chimiothérapies, Madame L. avait volontairement et contre avis médical arrêté ses traitements de novembre 1979 à février 1981,

Les cures de chimiothérapie ont été reprises de février à juin 1981 au centre hospitalier de Limoges selon le même protocole, sans événement notable.

Pour des raisons personnelles, le traitement a ensuite été réalisé d'avril à décembre 1982 à l'hôpital de BOBIGNY avec Cisplatine, Bléomycine et Holoxan. L'échographie hépatique était normale. Une scintigraphie osseuse révélait plusieurs foyers d'hyperfixation au niveau

des arcs costaux postérieurs. Un cliché pulmonaire retrouvait de nombreuses formations nodulaires métastatiques dans les deux champs pulmonaires pour lesquels avait été proposé une thoracotomie gauche avec prélèvement de 3 nodules. L'étude histologique a montré des métastases d'un sarcome à myéloplaxe. L'exérèse curative n'a pas été possible.

De janvier 1983 à juillet 1985, Madame L. a reçu une chimiothérapie orale avec Hexastat, PurinétoI et Méthotrexate. Les chimiothérapies ont été définitivement arrêtées en juillet 1985.

Cette patiente n'a pas été suivie sur le plan carcinologique et n'a pas eu de bilan biologique de juillet 1985 à mars 1994.

En mars 1994, elle est donc hospitalisée dans une clinique chirurgicale à Limoges pour l'ablation d'un lipome, elle présente lors de l'anesthésie générale un arrêt cardiaque dû à une hypokaliémie jusque là inconnue.

Cette patiente est adressée à la consultation du service de Néphrologie pour un bilan complet devant une hypomagnésémie et une hypokaliémie sévère.

2.1.2 - L'EXAMEN CLINIQUE

L'examen de la patiente notait, lors de la première consultation, une asthénie, des crampes musculaires avec quelques fasciculations. La tension artérielle était à 105/65 mm de Hg avec un rythme cardiaque régulier à 80/min.

2.1.3 - LE BILAN BIOLOGIQUE

Les examens biologiques réalisés lors de la première consultation en Néphrologie retrouvent:

DANS LE SANG:

- une Kaliémie à 3,2 mmol/l (N: 3,5-5,1),
- une Magnésémie à 0,37 mmol/l (N: 0,77-0,94),
- un Calcium sérique à 2.4 mmol/l
(N: 2,10-2,70),
- des Protides totaux à 70 g/l (N: 60-83)
- des Bicarbonates à 25.9 mmol /l (N: 23-30)
- une Uricémie normale,
- la Rénine était à 29 ng/l au repos et 34 ng/l à l'effort (normales inférieures à 20 - 41),
- l'Aldostérone était à 228 pg/ml au repos et 451 pg/ml à l'effort (normales inférieures à 200-400).

DANS LES URINES:

- Recherche de diurétiques négative,
- Kaliurèse à 67 mmol/24 heures,
- Magnésurie à 4,68 mmol/24 heures,
- Natriurèse à 109 mmol/24 heures,
- Chlorurie à 118 mmol/24 heures,
- Dosage des protéines urinaires normal.

Au total, il existait une déplétion potassique et magnésienne d'origine rénale sans hypertension artérielle, sans hyperaldostéronisme primaire ou secondaire significatif.

2.1.4 - DIAGNOSTIQUE ETIOLOGIQUE

Devant cette d'hypokaliémie avec kaliurèse supérieure à 40 mmol/24 heures, en l'absence d'hypertension artérielle et de contraction du volume extracellulaire (absence d'hyperaldostéronisme). Le diagnostic étiologique retenu a été celui d'une néphrotoxicité du Cisplatine, se manifestant par une hypomagnésémie et une hypokaliémie de révélation tardive. La responsabilité des autres chimiothérapies a été éliminée dans cette observation, du fait de leur faible toxicité rénale.

La conduite du diagnostic étiologique sera détaillée dans la discussion.

2.1.5 - CONDUITE THERAPEUTIQUE ET RESULTATS

Le traitement proposé et les résultats d'examens biologiques de surveillance sont représentés dans le tableau 1. L'hypomagnésémie et l'hypokaliémie semblent bien corrigées par le traitement.

mmol / l	1 ^{er} Juin	24 Juin	29 Juin	5 Juillet
Na+	136	134	135	132
K+	3,2	3,3	3,5	3.8
Cl-	94	94	101	95
Mg++	0,37	0,43	0,54	0,70
Ca++	2,4	2,5	2,5	-
HCO3-	27,3	22,8	25,9	-
TRAITEMENT	KALEORID Cp 1/j MAGNE-SPASMYL 50 Cp 4/j	BICARBONATE DE NA+ 2Gr/J KALEORID Cp 2/J MAGNE-SPASMYL 50 Cp 6/J MODAMIDE Cp 1/J	BICARBONATE DE NA+ 2Gr/J KALEORID Cp 2/J MAGNE-SPASMYL 50 Cp 6/J MODAMIDE Cp 2/J	BICARBONATE DE NA+ 2Gr/J KALEORID Cp 2/J MAGNE-SPASMYL 50 Cp 6/J MODAMIDE Cp 2/
INCIDENTS		CRAMPES		

Tableau 1 Evolution biologique pendant le traitement

**2.2 - RAPPELS DU PROTOCOLE DE CHIMIOETHERAPIE
A LIMOGES D'AVRIL 1979 A JUIN 1981**

2.2.1 - LES DOSES

1^{er} jour : ADRIAMYCINE à la dose de 45 mg/m² en injection intra-tubulaire avec ENDOXAN à la dose de 500 mg/m² en injection intra-tubulaire.

2^{ème} jour : ENDOXAN à la dose de 500 mg/m² en injection intra-tubulaire avec CDDP à la dose de 100 mg/m² à passer en perfusion de 2 heures.

Cette perfusion de CDDP est encadrée par une perfusion de:

- MANNITOL : 500 ml avant et après.
- BICARBONATE DE SODIUM : 500 ml avant et après.
- SOLUTE PHYSIOLOGIQUE : 1500 ml avant et après.

Ces perfusions d'hydratation ont été étalées sur 18 heures.

Avant la perfusion de CDDP, il est nécessaire d'injecter lentement par voie intraveineuse du LASILIX à la dose de 20 mg en une demi-heure.

Ce protocole de traitement sur 48 heures doit être renouvelé environ tous les 28 jours.

Les constantes physiques de la patiente nécessaires pour calculer les posologies étaient alors de :

- Poids : 52 kilogrammes.
- Taille : 1 m 68.
- Surface corporelle : 1,58 m²

D'avril à novembre 1979, la patiente avait reçu à Limoges des doses de 150 mg de Cisplatine à chaque cure, soit une dose totale de 1200 mg en huit mois. La surveillance biologique de ce protocole de chimiothérapie a été résumée dans le tableau 2.

Ce même protocole a été repris pendant cinq mois de février à juin 1981 ce qui correspond à une dose supplémentaire de 750 mg. Au total, Madame L. a reçu à Limoges 1950 mg de Cisplatine sur une période de treize mois.

Elle a ensuite été suivie à sa demande par le service de l'hôpital de Bobigny et a reçu un nouveau traitement par Cisplatine pendant neuf mois d'avril à décembre 1982. Il nous est possible de supposer qu'elle ait reçu neuf cures supplémentaires à 150 mg soit une dose de 1350 mg de Cisplatine.

Au total, elle aurait donc reçu 3300 mg de Cisplatine d'Avril 1979 à Décembre 1982.

2.2.2 - SURVEILLANCE ET DEPISTAGE DES EFFETS SECONDAIRES

Avant chaque cure, il a été recherché systématiquement des manifestations indésirables traduisant la survenue d'effets secondaires.

Le bilan biologique réalisé avant chaque cure comprenait un hémogramme, une recherche d'une hypokaliémie, une étude de la fonction rénale.

Un électrocardiogramme était obligatoire avant chaque cure.

DATE	K+ sanguin mmol/l	K+ Urinaire mmol/l	Chlore mmol/l	Urée mmol/l	Créatinine mmol/l	Doses cumulatives de cisplatine
Avril 1979 1 ^o cure	3,9	38	106	3,6	75	150 mg
Mai 1979 2 ^o cure	3,4	20	102	5,5	50	300 mg
Juin 1979 3 ^o cure	3,4	19	100	3,3	58	450 mg
Juillet 79 4 ^o cure	3,2	41	98	3,9	80	600 mg
Août 1979 5 ^o cure	3,0	29	94	3,4	60	750 mg
Septembre 79 6 ^o cure	2,7	26	96	5,2	60	900 mg
Oct 79 7 ^o cure	2,8	45	98	5,2	68	1050 mg
Novembre 79 8 ^o cure	2,7	31	92	6,1	60	1200 mg

Tableau 2 Surveillance biologique à chaque cure

En analysant ces données, on note dès la 4^{ème} cure une diminution de la kaliémie alors que la fonction rénale reste stable.

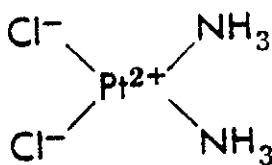
**PRÉSENTATION DU
CISPLATINE**

3.1 - DECOUVERTE.

L'activité anti-néoplasique a été découverte par B. ROSENBERG en 1965 qui notait une inhibition de la division cellulaire des E.Coli après exposition à une électrode de platine (in:9).

3.2 - STRUCTURE

Le diamminedichloroplatine est un complexe métallique lourd, constitué par un atome central de platine lié à deux atomes de chlore et à deux radicaux ammonium en position cis dans le plan horizontal (39).



PM : 300,1

Il s'agit d'un complexe inorganique qui présente une stéréoisomérisie cis-trans. L'isomère trans ne présente pas d'activité anti-tumorale.

3.3 - MODE D'ACTION

Le Cisplatine agit par inhibition de la synthèse de l'ADN en réalisant des liaisons de pontage entre les deux chaînes complémentaires rappelant le mode d'action des agents alkylants du type moutarde à l'azote. L'inhibition des synthèses de l'ARN et des protéines cellulaires n'intervient que secondairement (9).

3.4 - PHARMACOCINÉTIQUE

Dans le sang circulant, le cisplatine est fortement lié aux protéines (90%), non seulement à l'albumine, mais aussi aux gammaglobulines et à la transferrine (28).

Cette fixation protéique est lente à s'établir et explique l'existence d'une élimination biphasique (28) lorsque le cisplatine est administré en bolus ou en perfusion de courte durée. Le platine libre est éliminé par filtration glomérulaire proportionnellement à sa concentration plasmatique. Aux fortes concentrations initiales de platine libre correspond une importante élimination urinaire ; au contraire, lorsque la fixation protéique est établie, l'élimination devient beaucoup plus lente et les concentrations urinaires de cisplatine sont très faibles. Ainsi l'administration du cisplatine sur une courte

durée entraîne une élimination urinaire à concentration élevée et aboutit à une élimination plus importante du médicament d'où l'importance de l'hyperhydratation entraînant une diurèse forcée.

3.5 - MODE D' ADMINISTRATION

L'administration se fait en général par voie veineuse avec une posologie habituelle de 70 à 120 mg par mètre carré de surface corporelle par cure. On oppose les perfusions à dose unique élevée en soixante minutes ou sur vingt-quatre heures (16,35) et les perfusions répétées quatre à cinq jours de suite, à la dose de 15 à 30 mg par mètre carré par jour en perfusion rapide ou sur vingt quatre heures. Ces cures sont répétées toutes les trois à quatre semaines jusqu'à une dose cumulative d'environ 600 mg.

Les autres voies d'administration sont :(in: 37)

- Intra-artérielle (métastases hépatiques, tumeurs osseuses).
- Voie intra-péritonéale (carcinose péritonéale d'origine ovarienne).
- Voie intra-vésicale (néoplasie vésicale).

3.6 - INDICATIONS

Le Cisplatine est utilisé préférentiellement dans les carcinomes embryonnaires, les tératomes et les choriocarcinomes testiculaires (47) (associé avec Vinblastine et Bléomycine). Il est efficace également dans les cancers génitaux (cancer de l'ovaire). Par ailleurs, il est très actif dans les cancers épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures, des bronches, de l'oesophage et de l'estomac (27).

3.7 - TOXICITE (37)

1 - Toxicité digestive

Les nausées et les vomissements se retrouvent dans 100% des cas. Ils apparaissent une à six heures après l'administration de CDDP et peuvent persister de vingt-quatre heures à une semaine. Cela peut entraîner secondairement des perturbations hydroélectrolytiques (hyponatrémie de déplétion, hypokaliémie avec alcalose).

2 - Toxicité hématologique

Une anémie intense peut survenir après trois ou quatre cycles de traitement par toxicité médullaire directe.

3 - Toxicité neurologique

Dans 10% des cas, il est décrit une polynévrite sensitivo-motrice.

Le cisplatine possède dans 10% des cas une toxicité auditive de type cumulatif et irréversible.

4 - Phénomènes allergiques à type de rash cutané

5 - Toxicité rénale et troubles hydro-électrolytiques (30)

- Insuffisance rénale aiguë,
- Insuffisance rénale chronique,
- Perte de sel avec déshydratation extra-cellulaire,
- Hypomagnésémie,
- Hypokaliémie,
- Hypocalcémie.

La néphrotoxicité sera détaillée dans la discussion.

DISCUSSION

4.1 - CONDUITE DIAGNOSTIQUE: DE L'ARRET CARDIAQUE A LA NEPHROTOXICITE DU CISPLATINE

4.1.1 - DIAGNOSTIC D'UNE HYPOKALIEMIE

4.1.1.1 - rappel sur le métabolisme du potassium

Le potassium est le principal cation du secteur intracellulaire, dans lequel il se trouve à une concentration de 120 à 160 mmol/l. Il a un rôle capital dans le maintien de la tonicité du liquide intracellulaire. Il intervient encore dans de nombreux mécanismes enzymatiques.

Le potassium extracellulaire a une concentration de 4 à 5 mmol/l et ne représente que 1,5 p.cent du potassium total. Ce potassium extracellulaire, malgré sa faible proportion, a une importance biologique majeure car l'excitation neuro-musculaire dépend du rapport du potassium intracellulaire (K_i) sur le potassium extracellulaire (K_e). Ainsi de petites variations de la valeur du K_e entraînent de grandes variations de ce rapport.

Le potassium se trouve essentiellement dans les légumes secs, les fruits et les pommes de terre. L'apport alimentaire quotidien est de 50 à 150 mmol.

Il est absorbé au niveau du duodénum et de l'intestin grêle rapidement et presque totalement.

Il est éliminé par excrétion rénale pour 90 p. cent. Seulement 10 p. cent sont éliminés dans les selles mais de manière variable. Les éliminations sudorales physiologiques sont négligeables. L'élimination rénale est régulée par l'aldostérone. En effet, le potassium filtré par les glomérules est totalement réabsorbé au niveau des tubes proximaux et de l'anse de Henlé. Sous l'action de l'aldostérone, le potassium urinaire est sécrété par les cellules des tubes distaux.

Il se produit un phénomène d'échanges cationiques actifs du sodium contre du potassium et de l'hydrogène. L'aldostérone augmente l'élimination rénale du potassium et diminue son entrée dans la cellule.

L'élévation de la kaliémie est, après la diminution du volume intra-vasculaire, un des plus importants stimuli de la sécrétion d'aldostérone.

D'autres facteurs modifient les mouvements et la répartition du potassium dans l'organisme :

- L'abaissement du pH sanguin élève la kaliémie aux dépens de la concentration intracellulaire du

potassium et toute alcalose tend à diminuer la kaliémie.

- Le catabolisme protidique intense favorise l'hyperkaliémie.
- L'insuline, en favorisant la glycogénèse, entraîne une hypokaliémie.
- Toute souffrance cellulaire: anoxie, traumatisme, froid, choc, hyper ou hypo osmolalité entraîne une libération du potassium par les cellules lésées.

4.1.1.2 - Manifestations cliniques et para-cliniques de l'hypokaliémie

a - Signes généraux

L'asthénie est quasi constante : asthénie du matin avec syndrome dépressif à différencier de la psychasthénie. Toute asthénie sans cause évidente doit faire évoquer, surtout chez la femme jeune à tendance névropathe, une déplétion potassique.

b - Signes neuro-musculaires

Le rôle fondamental du potassium est lié à l'excitabilité neuro-musculaire qui dépend comme nous l'avons dit précédemment, du rapport du potassium intracellulaire sur le potassium extracellulaire.

L'asthénie est souvent associée à une faiblesse musculaire, une maladresse à la marche, voire une parésie. Dans les déplétions potassiques profondes, on peut retrouver de véritables paralysies d'apparition parfois brutale avec diminution ou abolition des réflexes ostéo-tendineux. Ce syndrome paralytique qui débute à la racine des membres est symétrique. Il touche souvent les membres inférieurs et reste parfaitement isolé. Il n'y a pas de troubles sphinctériens, pas de troubles de sensibilité, pas de modification du liquide céphalo-rachidien. Il y a une diminution du réflexe idiomusculaire et quelquefois même une abolition, qui signe l'origine musculaire de ce déficit moteur. Les crises de tétanie chez ces sujets, souvent en alcalose, ne sont pas exceptionnelles. Tous ces signes régressent rapidement et totalement lors de la recharge potassique.

L'atteinte de la musculature lisse entraîne une atonie intestinale avec constipation, parfois même un iléus paralytique avec occlusion qui peut se compliquer de vomissements et d'une aggravation de la situation clinique, pouvant aboutir à une intervention chirurgicale en urgence. L'atteinte de la musculature vésicale peut amener à une rétention d'urine.

c - Signes cardio-vasculaires

Les signes cardio-vasculaires sont de gravité variable et cette gravité n'est pas toujours proportionnelle à l'importance du déficit potassique.

Il peut s'agir d'une hypotension artérielle qui porte surtout sur la pression diastolique, entraînant un élargissement de la pression différentielle. Plus rarement, l'hypokaliémie peut entraîner une hypotension orthostatique et donc être responsable de sensations de malaises avec vertiges.

Les troubles du rythme cardiaque peuvent être cliniquement latents ou se traduire par des palpitations ou des syncopes à répétition.

Sur le plan électrocardiographique, on peut noter une diminution de l'onde T, une amplification de l'onde U, un sous-décalage du segment ST ainsi que des extrasystoles ventriculaires ou une tachycardie ventriculaire.

4.1.1.3 - Les étiologies des hypokaliémies (36)

Devant une hypokaliémie inférieure à 3,3 mmol/l, la distinction entre une origine rénale ou extra-rénale se fait schématiquement grâce à la kaliurèse. Elle est supérieure à

40 mmol/24 heures si l'origine est rénale et inférieure à 40 mmol/24 heures si l'origine est extra-rénale.

4.1.1.3.1-Causes extra-rénales

a - Origine digestive

- Dans une diarrhée aiguë, l'hypokaliémie est associée à une acidose métabolique hyperchlorémique par fuite dans les selles du potassium et des bicarbonates.

- Dans les diarrhées chroniques, les causes les plus fréquentes d'hypokaliémie sont dues à un abus de laxatifs souvent associé à la prise cachée de diurétiques ainsi qu'à des vomissements provoqués, expliquant la sévérité de la déplétion potassique et l'alcalose.

- Dans les tumeurs villosités, l'hypokaliémie est due à des pertes digestives riches en potassium et en bicarbonates.

- Dans les fistules digestives spontanées ou post-opératoires, la déplétion potassique est multi-factorielle :

- . fuites bilio-digestives,
- . dénutrition,
- . acidose métabolique chronique entraînant une perte rénale de potassium.

- Dans les vomissements répétés et l'aspiration gastrique, la déplétion potassique est multi-factorielle :

- . perte par voie digestive haute,
- . arrêt de l'alimentation,

. perte rénale due à l'alcalose métabolique (celle-ci résulte de la perte des ions H⁺ gastriques).

b - Déplétion potassique par suppression des apports exogènes

Elle ne s'observe que chez des sujets soumis à une alimentation artificielle entérale ou parentérale.

c - Transfert de potassium vers les cellules

- L'alcalose métabolique ou respiratoire entraîne une hypokaliémie par transfert. La kaliurèse peut s'élever du fait de la diminution de la réabsorption tubulaire liée à l'alcalose.

- Par excès d'insuline et dans les renutritions,

- La stimulation bêta adrénergique ,

- Le delirium tremens,

- La paralysie périodique familiale : c'est une maladie à transmission autosomique dominante. Elle se manifeste par l'apparition brutale de paralysie transitoire des membres inférieurs et du tronc favorisée par un repas riche en glucose et par l'exercice musculaire.

- Intoxication par le baryum et le toluène,

- Leucémies aiguës.

4.1.1.3.2 Causes rénales

Le diagnostic étiologique d'une hypokaliémie est d'abord orienté par l'association ou non d'une hypertension artérielle permanente (Schéma 1).

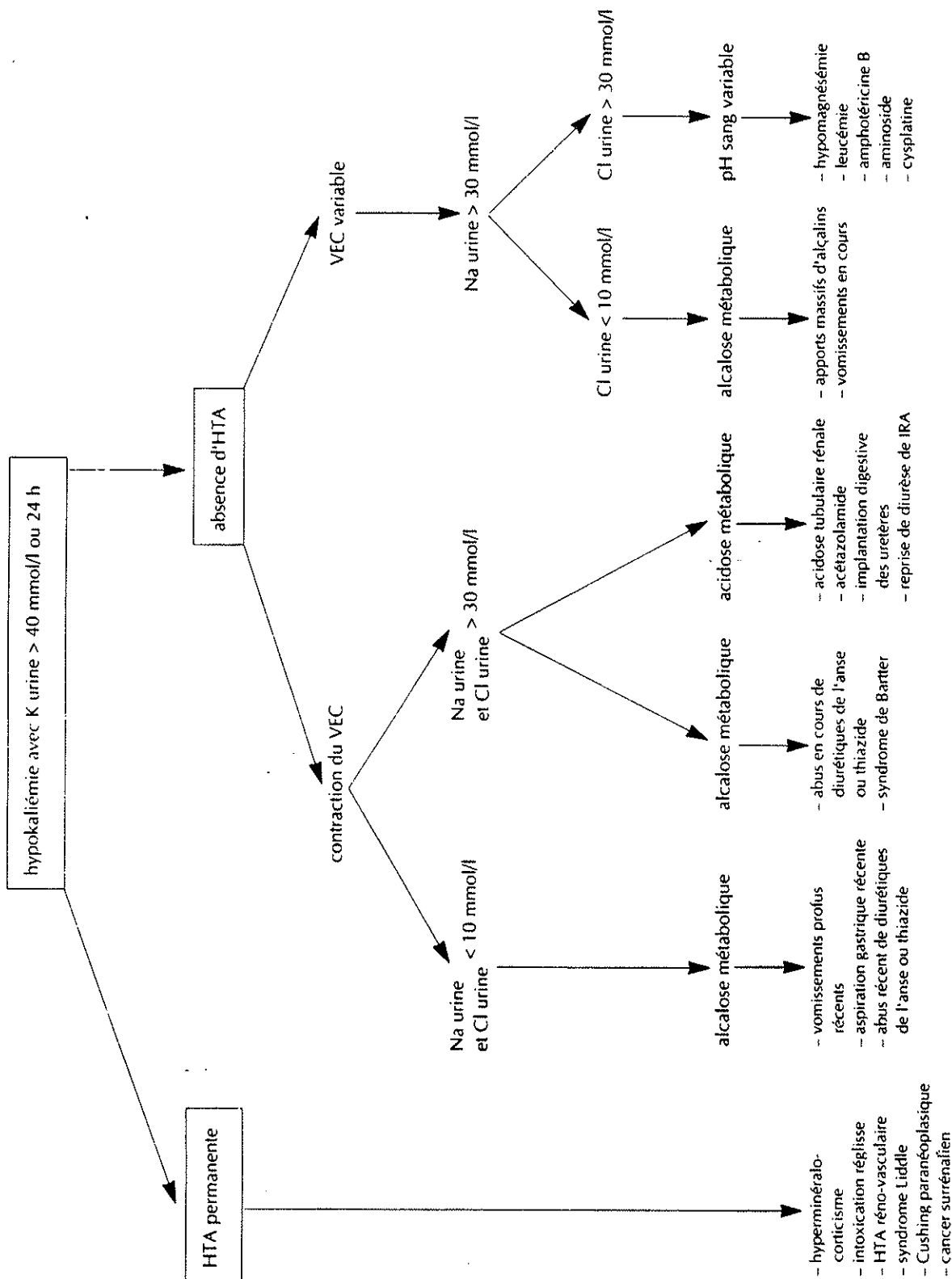


Schéma 1 : Arbre Décisionnel Aidant au Diagnostic Etiologique d'une Hypokaliémie d'Origine Rénale (36).

a - Hypokaliémie avec HTA

C'est le diagnostic d'affections associant une HTA permanente, une activité rénine plasmatique basse ou nulle avec une concentration plasmatique élevée d'aldostérone ou de substances ayant une activité minéralo-corticoïde. Dans toutes ces situations, l'hyperactivité minéralocorticoïde ne résulte pas d'une stimulation du système rénine angiotensine aldostérone, sauf dans des situations d'hypersecrétions primitives de rénine (sténose de l'artère rénale ou exceptionnellement une tumeur à rénine).

① Hyperaldostéronisme primitif

L'hypersecrétion d'aldostérone est due soit à une tumeur surrénale (60% des cas): syndrome de Conn, soit une hyperplasie bilatérale (40% des cas) exceptionnellement à un carcinome surrénalien.

Le diagnostic est évoqué en présence d'une HTA, devant l'association d'une hypokaliémie avec une kaliurèse inappropriée (supérieure à 40 mmol/24H), souvent associée à une alcalose métabolique. Ensuite, une concentration plasmatique élevée d'aldostérone, simultanément à une diminution de l'activité rénine, confirme le diagnostic.

② Hyperplasie congénitale des surrénales

Il s'agit d'un déficit congénital en 11 bêta hydroxylase ou 17 alpha hydroxylase, qui entraîne une diminution de la production de cortisol et donc une augmentation de la stimulation de l'ACTH et secondairement de désoxycorticostérone (DOC).

Le diagnostic est posé devant l'association d'une HTA de l'enfant, d'une hypokaliémie d'origine rénale, d'une alcalose métabolique, d'une concentration plasmatique élevée de DOC. L'aldostéronémie, la cortisolémie et le taux de rénine plasmatique sont bas.

③ Intoxication par la glycyrrhizine

Une consommation importante et prolongée de réglisse (la glycyrrhizine a une action minéralocorticoïde) entraîne une hypertension artérielle, une hypokaliémie d'origine rénale, une alcalose métabolique et une suppression secondaire de la production de rénine et d'aldostérone.

④ Syndrome de Liddle

C'est une maladie familiale rare qui se manifeste par une HTA, une hypokaliémie d'origine rénale, une alcalose métabolique modérée. L'activité rénine plasmatique et l'aldostérone sont basses. La substance minéralo-corticoïde circulante n'a pas été isolée.

⑤ Syndrome de Cushing

Il s'accompagne d'une hypokaliémie modérée due à l'activité minéralo-corticoïde du cortisol. L'activité rénine plasmatique est basse et on constate des taux circulants élevés de DOC et de corticostérone. L'hypokaliémie est par contre importante (inférieure à 3 mmol/l) dans les syndromes de cushing paranéoplasiques et dans les cancers surrenaliens.

⑥ Hyper sécrétion

primitive de rénine

La production de rénine est due le plus souvent à des situations où s'associent une ischémie rénale et une HTA permanente: HTA maligne essentielle, vascularite, sténose d'une artère rénale. Il s'agit exceptionnellement d'une tumeur rénale sécrétant de la rénine.

b - Hypokaliémie sans HTA avec hyperaldostéronisme

Lorsque l'hyperaldostéronisme est secondaire à une hypovolémie, il ne s'accompagne pas d'HTA.

Malgré la concentration plasmatique élevée d'aldostérone, l'hypokaliémie n'est pas habituelle dans ces situations. Comme il existe à l'origine une déplétion hydrosodée, il y a donc une réabsorption massive de Na⁺ dans le tube contourné proximal et il en résulte une faible

quantité de Na^+ délivrée au tube contourné distal. Les échanges Na^+/K^+ ne peuvent donc pas être quantitativement importants et limitent la fuite rénale. L'hypokaliémie rénale ne peut s'observer que si un apport suffisant de Na^+ est maintenu au tube contourné distal, c'est à dire par une diminution de la réabsorption de Na^+ en amont.

Tout ceci est observé lors d'un abus de diurétiques, dans le syndrome de Bartter et en cas d'acidose tubulaire ou d'acidose par surcharge exogène.

① Abus de diurétiques

Les diurétiques thiazidiques inhibent la réabsorption du Na^+ dans le tube contourné distal, mais pas dans la partie corticale du tube collecteur. Les diurétiques de l'anse comme le furosémide agissent sur la branche ascendante de l'anse de Henlé. Ces médicaments peuvent donc entraîner une hypokaliémie d'origine rénale et une alcalose métabolique par le biais de la déplétion hydrosodée.

Dans les situations où l'aldostéronémie et la volémie restent proches de la normale, la kaliémie ne s'abaisse qu'à une valeur comprise entre 3.2 et 3.5 mmol/l (exemple: HTA essentielle non maligne). Par contre, chez les patients ayant un hyperaldostéronisme secondaire majeur (insuffisance cardiaque congestive, cirrhose ascitique, syndrome néphrotique), ces médicaments

entraînent une augmentation importante de la quantité de Na^+ délivrée au tube contourné distal en raison de la rétention hydrosodée initiale. Ils peuvent donc être à l'origine d'une hypokaliémie majeure.

Une hypokaliémie peut aussi se rencontrer avec l'utilisation d'inhibiteur de l'anhydrase carbonique et dans des situations de diurèse osmotique.

② Syndrome de Bartter et
Syndrome de Gitelman

Le syndrome de Bartter est décrit chez l'enfant. Il associe une hypokaliémie d'origine rénale, une alcalose métabolique, une augmentation de la concentration de rénine et d'aldostérone avec une perte rénale de Na^+ sans déshydratation extracellulaire notable. Il est décrit une hyperplasie de l'appareil juxta-glomérulaire et une élévation des prostaglandines E urinaires. Plus rarement, il existe aussi une hypomagnésémie et une hyperuricémie. La pathogénie de ce syndrome serait une anomalie de la réabsorption du chlore au niveau de l'anse de Henlé..

Le tableau clinique et biologique est identique à celui qui résulte d'un abus de diurétiques thiazidiques ou de l'anse. L'abus de diurétique s'observe surtout chez l'adulte et la recherche de diurétiques dans les urines permet habituellement d'affirmer le diagnostic.



Le syndrome de Gitelman (7) à la différence du syndrome de Bartter, peut se révéler par des convulsions ou des crises de tétanie plus tard après l'âge scolaire.

③ Acidose métabolique et
par surcharge exogène

Dans les acidoses métaboliques chroniques, qu'elles résultent d'une charge acide exogène ou d'une acidose tubulaire, la diminution des bicarbonates plasmatiques (donc des bicarbonates filtrés au niveau du glomérule) entraîne une diminution des bicarbonates réabsorbés dans le tube contourné proximal et en conséquence une diminution simultanée de la réabsorption d'eau et de Na^+ . Il y a donc simultanément une perte de Na^+ et une augmentation du Na^+ délivré au tube contourné distal. Ceci peut expliquer la fuite rénale de potassium.

c - Hypokaliémie sans
hyperaldostéronisme

① Alcalose plasmatique et
respiratoire

- L'alcalose métabolique aiguë entraîne une fuite urinaire de potassium qui accompagne l'excrétion de bicarbonates. L'apport important de Na^+ au tube contourné distal et un éventuel hyperaldostéronisme secondaire à la fuite rénale de Na^+ augmentent encore la kaliurèse.

L'alcalose résulte parfois de vomissements cachés, on évoque le diagnostic devant une chlorurie inférieure à 10 mmol/24H (réponse rénale adaptée à la fuite gastrique de chlore) associée à une natriurèse supérieure à 30 mmol/24H.

- L'alcalose métabolique chronique est accompagnée d'une hypokaliémie modérée. La surcharge de bicarbonates de sodium entraîne une augmentation de la volémie et donc une diminution de l'aldostéronémie.

② Hypomagnésémie et déplétion en magnésium

Les hypomagnésémies s'accompagnent souvent d'une hypokaliémie d'origine rénale et d'une alcalose métabolique dont le mécanisme est incertain. Les apports de potassium ne corrigent l'hypokaliémie qu'après correction de la déplétion en magnésium.

③ Reprise de diurèse et levée d'obstacle

On observe parfois une hypokaliémie d'origine rénale et une acidose tubulaire .

④ Implantation digestive des uretères

Elle résulte de la sécrétion de potassium par le colon dans l'urine et s'associe à une acidose métabolique hyperchlorémique.

⑤ Les médicaments

On a décrit des hypokaliémies avec la prise de laxatifs, de diurétiques, l'administration parentérale d'amphotéricine B, d'aminosides et lors de l'administration de doses massives de bêta-lactamines. Le cisplatine entraîne souvent une fuite rénale de potassium et de magnésium avec une hypokaliémie et une hypomagnésémie. L'hypokaliémie peut persister après l'arrêt du cisplatine.

⑥ Les leucémies :

L'hypokaliémie est observée dans 25% des leucémies aiguës et parfois dans les leucémies myéloïdes chroniques. Le mécanisme est multifactoriel :

- Captation cellulaire de potassium par la tumeur,
- Augmentation de la kaliurèse par effet tubulaire direct de l'hyperlysosymurie.

4.1.1.4 Conclusion

L'hypokaliémie chez Mme L. s'est manifestée cliniquement par un arrêt cardiaque.

Puis à l'interrogatoire, on retrouve une asthénie intense qui pourrait être attribuée à l'hypokaliémie (3.2 mmol/l), bien qu'il ne soit pas possible de faire la part précise entre les symptômes liés à l'hypokaliémie et à l'hypomagnésémie que nous verrons ultérieurement. Sur l'ECG on retrouve un allongement de l'espace QT, correspondant à un signe d'hypokaliémie.

La patiente présente une tension artérielle à 105/65 mm Hg, un poids stable et l'absence de signes de déshydratation. L'aldostéronémie est à 228 pg/ml au repos et à 451 pg/ml à l'effort (normale < 200 pg/ml et 400 pg/ml). La rénine est à 29 ng/l au repos et 34 ng/l à l'effort (normale < 20 ng/l et 41 ng/l). On pouvait donc éliminer les hyperminéralocorticismes et les causes d'hypokaliémie avec hyperaldostéronisme mais sans HTA : en particulier le syndrome de Bartter et de Gitelman, mais aussi l'abus caché de diurétiques (dans notre observation, la recherche était d'ailleurs négative).

Comme le montre le schéma 1, une chlorurie à 118 mmol/24 heures et un taux de bicarbonates plasmatiques à 25,9 mmol/l ne laissent plus comme étiologie possible que: l'hypomagnésémie, les leucémies, l'amphotéricine B, les aminosides, le cisplatine.

Dans notre observation, la magnésémie est dosée à 0.37 mmol/l et les antécédents de notre patiente comportent effectivement un traitement prolongé par des doses importantes de cisplatine.

4.1.2 - DIAGNOSTIC D'UNE HYPOMAGNESEMIE**4.1.2.1 - Rappel sur le métabolisme du magnésium :(46).**

Le magnésium est un cation qui a un rôle très important dans l'organisme grâce à ses nombreuses fonctions biochimique (32).

Sur le plan moléculaire, il est cofacteur pour la phosphorylation oxydative et pour plusieurs systèmes enzymatiques, notamment ceux faisant intervenir l'ATP, l'utilisation cellulaire de glucose, la contraction musculaire, et, d'autres fonctions.

Sur le plan macromoléculaire, il est nécessaire pour activer des acides aminés, afin de stabiliser l'ADN, l'ARN et les ribosomes. Il favorise la liaison entre l'ARN messenger et les ribosomes 70-S contribuant à la synthèse protéique.

Le magnésium total de l'organisme humain représente environ 1000 mmol soit 25 g (schéma 2).

- Environ 65 % sont contenus dans le squelette sous forme cristalline, localisés à la surface du cristal osseux.

- Environ 34 % sont contenus dans les tissus mous (muscles).

- La plus grande partie du magnésium cellulaire est contenue dans les mitochondries.

Ce cation intracellulaire, quantitativement important (le deuxième après le potassium) est essentiellement sous forme inorganique.

Sa concentration plasmatique représente 1 % du magnésium total. Elle est de 0.85 ± 0.15 mmol/l.

L'apport alimentaire est de 12 mmol/ 24 h en moyenne. Il est contenu dans les viandes, les céréales et les légumes. Dans les conditions habituelles, l'absorption intestinale nette varie entre 40 et 45 p.cent de l'apport alimentaire. Les valeurs moyennes d'excrétion urinaire de magnésium par 24 heures sont chez l'homme de 4,2 mmol. Cette excrétion suit un cycle nyctéméral avec un taux qui est plus élevé le matin et qui diminue dans la soirée. A l'état stable, l'excrétion urinaire de magnésium est égale à l'absorption intestinale nette. A noter qu'il n'existe pas de régulation efficace de l'absorption intestinale contrairement à ce qui existe pour l'absorption digestive du calcium. En cas d'apports très faibles, inférieurs à 0,1 mmol par kilogramme et par jour, l'absorption absolue est nulle et il existe même une sécrétion digestive.

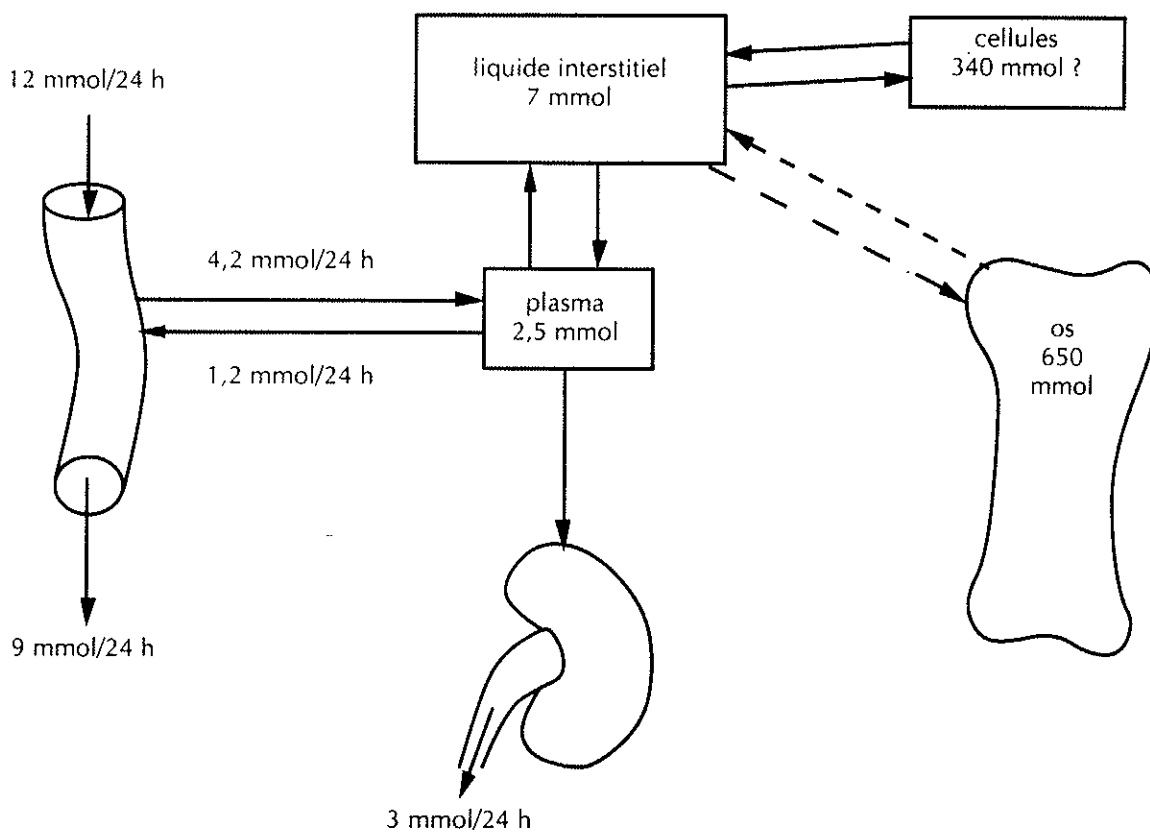


Schéma 2 : Répartition du magnésium dans l'organisme: flux externes et internes de magnésium chez un homme adulte pesant 70 Kg (11).

- Comportement rénal du magnésium

Dans des conditions normales, 65 p. cent du magnésium est ultra-filtrable, environ 4 mmol sont excrétées, ce qui implique une réabsorption tubulaire de 96 p. cent s'effectuant principalement dans le tube contourné proximal et la branche ascendante large de l'anse de Henlé. La réabsorption du magnésium peut être augmentée par un phénomène actif dans le tubule proximal en cas de déplétion. A ce moment, les pertes rénales peuvent devenir inférieures à 0,15 mmol/24 heures (44).

4.1.2.2 - Manifestations cliniques et para-cliniques de l'hypomagnésémie (33)

Les manifestations cliniques de l'hypomagnésémie sont variées, la manifestation clinique prédominante est la tétanie. SHILS retrouve 5 fois sur 7 le signe de Trousseau (44), moins constamment le signe de Chvostek et constamment des signes de tétanie à l'électromyogramme. Cette tétanie est identique à la tétanie hypocalcémique: tremblement, fasciculation musculaire, fatigabilité musculaire, convulsion. Dans les autres signes neuro-musculaires, nous trouvons des troubles du comportement, des états dépressifs, des mouvements choréoatétosiques, des fasciculation de la langue, une hypersudation, une hypo-acousie, une ataxie, des vertiges et une diminution de la force musculaire

Les manifestations cardio-vasculaires sont des troubles du rythme à type de tachycardie et fibrillation ventriculaire.

Sur le plan électrocardiographique, il existe un sous-décalage du segment ST et une inversion de l'onde T.

Il faut savoir qu'il existe des morts subites chez des patients ayant une ischémie coronaire chronique par vasoconstriction des muscles lisses vasculaires et vasoconstriction coronarienne (24).

Il est possible d'observer des manifestations de néphrocalcinose et de chondrocalcinose dans les hypomagnésémies chroniques dont l'origine est une perte rénale (11).

Les signes biologiques accompagnant l'hypomagnésémie sont :

- Une hypokaliémie d'origine rénale avec kaliurèse inappropriée.
- Une hypocalcémie avec hypocalciurie par diminution de la sécrétion de parathormone.
- Une alcalose métabolique.

4.1.2.3 - Principales étiologies de l'hypomagnésémie (11)

L'enquête étiologique est orientée par l'étude de la magnésurie qui, quand elle est inférieure à 1 mmol/24h indique une réponse appropriée et évoque une suppression des apports, une perte digestive ou un transfert vers l'os ou les cellules. Si la magnésurie est comprise entre 2 et 6 mmol/24H, cela évoque une perte d'origine rénale (schéma 3).

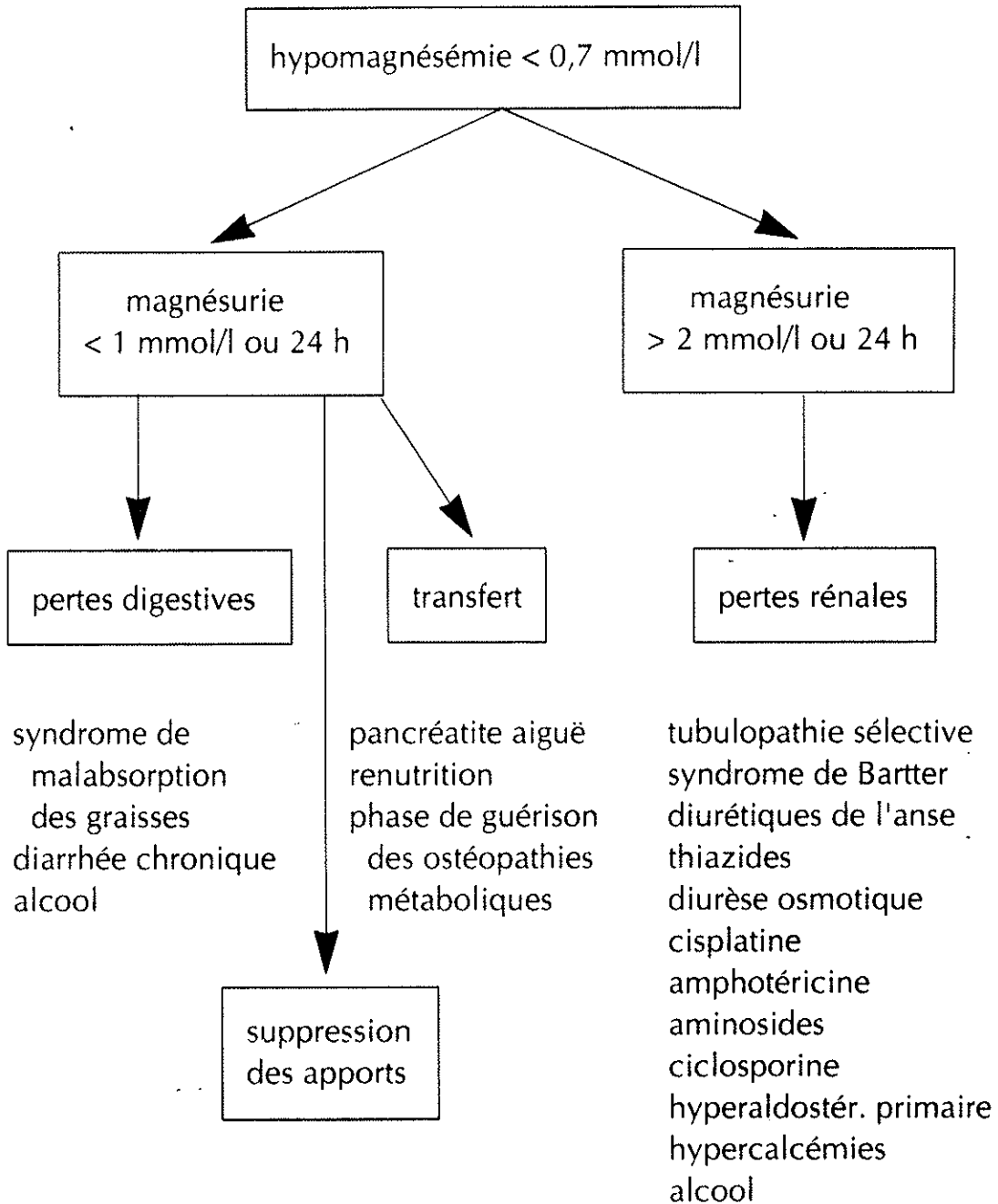


Schéma 3 : Arbre Décisionnel Pour Le Diagnostic D'une Hypomagnésémie (11).

4.1.2.3.1 Hypomagnésémie avec magnésurie appropriée, inférieure à 1 mmol/24H.

a - Carence d'apport et pertes digestives:

- suppression d'apports
- le jeûne prolongé
- les pertes digestives dans les syndromes de malabsorption et les diarrhées chroniques

Dans ces cas, les acides gras non absorbés dans la lumière intestinale forment des savons de magnésium et ce dernier est inabsorbable. D'autre part dans les diarrhées, il y a une perte d'eau importante et la concentration en magnésium dans le liquide fécal peut être supérieur à 15 mmol/l.

- hypomagnésémie primitive

c'est une maladie rare autosomique récessive qui se manifeste tôt dans l'enfance par des crises de tétanie, des convulsions et des troubles de la croissance (déficit du flux d'absorption digestif du magnésium).

- résection étendue du grêle

- fistule biliaire et intestinale

b - Transferts cellulaires de magnésium vers l'os ou les cellules

-pancréatite aiguë

entraînant une précipitation de savons insolubles de magnésium vers les tissus nécrosés.

- renutrition de patients dénutris

en particulier avec du glucose.

- correction d'une acidocétose avec de l'insuline.

- phase de guérison d'une ostéopathie métabolique après parathyroïdectomie.

4.1.2.3.2 Hypomagnésémie avec magnésurie inappropriée : perte rénale de magnésium

a - Déficit congénital de la réabsorption tubulaire

Il s'agit d'une maladie familiale rare ou l'hypomagnésémie avec une magnésurie inappropriée s'accompagne d'une hypokallémie d'origine rénale, d'une hyper ou d'une hypocalciurie et fréquemment d'une chondrocalcinoïse et d'une néphrocalcinoïse.

b - Syndrome de Bartter

Dans un certain nombre de cas, Il s'accompagne d'une hypomagnésémie par fuite rénale de magnésium et, dans ce cas, d'une néphrocalcinoase et d'une chondrocalcinoase.

c - Certaines endocrinopathies

- hyperaldostéronisme primaire
- hyperparathyroïdie primitive

La fuite rénale de magnésium est due à l'hypercalcémie et elle est compensée par une hyper sécrétion de PTH.

- intoxication à la vitamine D et hyperthyroïdie

le mécanisme est le même, dû à une hypercalcémie extra- parathyroïdienne.

d - Médicaments

- diurétiques de l'anse
- amphotéricine B
- aminosides
- ciclosporine
- cisplatine

Il s'accompagne très fréquemment d'une hypomagnésémie et celle-ci peut persister plusieurs années après l'arrêt de la thérapeutique.

4.1.2.3.3 Causes diverses

On retrouve l'intoxication éthylique chronique dont la cause est multifactorielle: absence d'apport alimentaire de magnésium, cétose du jeûne, vomissement, malabsorption de l'alcoolisme, perte

rénale par effet diurétique de l'alcool et le delirium tremens.

4.1.2.4 - conclusion :

Dans notre observation, l'hypomagnésémie s'est manifestée par des crampes musculaires avec des fasciculations, associées à une asthénie importante. Le bilan biologique retrouvait une hypomagnésémie à 0.37 mmol/l associée à une magnésurie inappropriée à 4.68 mmol/24 heures. Le magnésium érythrocytaire n'a pas été dosé. Cette hypomagnésémie avec magnésurie inappropriée, nous oriente vers une fuite rénale de magnésium.

Dans les étiologies possibles de perte rénale de magnésium, nous pouvons éliminer un déficit congénital de la réabsorption tubulaire de magnésium par l'absence d'antécédents familiaux, ainsi qu'un syndrome de Bartter apparaissant le plus souvent chez les enfants et par l'absence de néphrocalcinose et de chondrocalcinose. Le dosage de l'aldostérone et de la rénine plasmatique nous a permis d'éliminer certaines endocrinopathies comme l'hyperaldostéronisme primaire. Parmi les médicaments entraînant des hypomagnésémies, notre patiente a reçu de fortes doses de Cisplatine à l'âge de vingt ans (la dose cumulée est de l'ordre de 3300 mg).

Notre observation révèle une hypomagnésémie quinze ans après un traitement par cisplatine. SCHILSKY (42) a observé une durée moyenne de l'hypomagnésémie de 120 jours (extrêmes de 16 à 620 jours).

Dans notre observation, le dosage de la magnésémie n'avait pas été réalisé lors des cures de Cisplatine. Par contre, l'hypokaliémie a été retrouvée dès la quatrième cure en juillet 1979. L'hypokaliémie étant toujours associée à l'hypomagnésémie (3), nous pouvons supposer que l'hypomagnésémie était déjà présente à cette époque.

D'une manière générale, on constate que l'hypomagnésémie est une complication fréquente au cours des chimiothérapies contenant du cisplatine (fréquence variant de 40 à 100 %) (2). Par contre, notre patiente présente une hypomagnésémie de longue durée et de révélation tardive.

4.2 - NEPHROTOXICITE DU CDDP

4.2.1 ASPECTS CLINIQUES

La toxicité rénale du CDDP peut entraîner une insuffisance rénale aiguë, une insuffisance rénale chronique et des troubles hydroélectrolytiques, mais pas d'HTA à long terme (4).

4.2.1.1 - Insuffisance rénale aiguë (19)

Les études réalisées sur l'évolution de la fonction rénale, lors d'un traitement par Cisplatine, révèle d'une part l'absence de corrélation entre l'âge et l'atteinte rénale (22), mais par contre, il existe une relation dose-dépendante. Les effets néphrotoxiques sont nets pour des taux de 50 à 100 mg / m² de surface corporelle, et tout patient recevant une dose de 200 mg /m² de surface corporelle a une insuffisance rénale aiguë.

L'insuffisance rénale est due à une nécrose tubulaire qui se manifeste trois à quinze jours après l'administration de CDDP (8), elle est d'autant plus grave que la dose délivrée est élevée. Dans ce cas, l'épuration extra-rénale est presque toujours nécessaire et la récupération de la fonction rénale est lente et incomplète.

Les études histologiques rénales précoces (4) ont montré des lésions de nécrose tubulaire focale avec dégénérescence hydropique de la majorité des cellules du

tube proximal surtout dans la partie S 3 (schéma 4). Au niveau des tubules proximaux, on note une vacuolisation cytoplasmique, des noyaux picnotiques, un oedème modéré du tissu interstitiel. Cette phase est suivie par une régénération partielle tubulaire. Les nécroses tubulaires aiguës d'origine toxique sont caractérisées par leur processus de régénération tissulaire et par l'augmentation des cellules épithéliales tubulaires et interstitielles (26).

A ce stade d'insuffisance rénale aiguë, il apparaît une enzymurie (N-Acetyl B Glucosaminidase, leucine amino peptidase) ainsi qu'une excrétion accrue de bêta 2 Microglobuline.

Le risque de toxicité rénale est accru en cas d'insuffisance rénale préexistante ou lorsque l'on utilise conjointement d'autres drogues néphrotoxiques (aminosides). Il est accru également par l'utilisation de diurétiques comme le furosémide qui possède une toxicité tubulaire propre.

Depuis la démonstration de l'efficacité préventive de l'hyperdiurèse, les accidents rénaux sévères sont devenus rare . Plus fréquemment, on retrouve une élévation modérée et transitoire du taux de créatinine sérique entre les cycles du traitement (in 19).

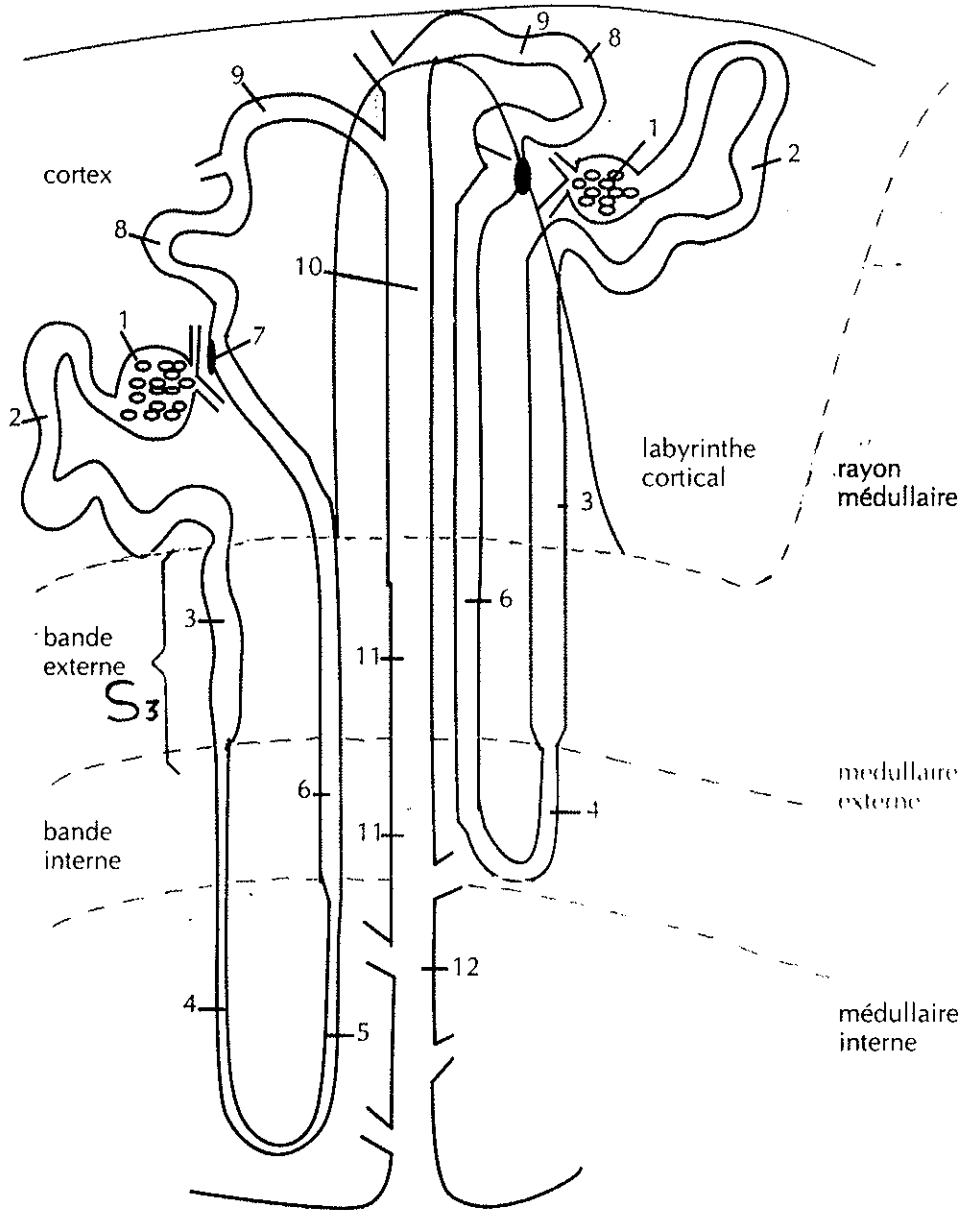


Schéma 4 : Répartition et Segmentation Des Deux

Types De Néphron:

1, glomérule; 2, tube contourné distal; 3, tube droit distal; 4, branche descendante fine; 5, branche ascendante fine; 6, branche ascendante large; 7, macula densa; 8, tube contourné distal; 9, tube connecteur et collecteur; 10, canal collecteur cortical; 11, canal collecteur médullaire externe; 12, canal collecteur médullaire interne.

4.2.1.2- Insuffisance rénale chronique(8)

Elle résulte de la persistance d'une altération de la fonction rénale, suite à une insuffisance rénale aiguë, ou bien elle s'installe insidieusement en fonction de l'accumulation du Cisplatine (15) .

Elle est due à la toxicité cumulative du CDDP, aboutissant à une insuffisance rénale chronique irréversible à diurèse conservée (1, 10). L'insuffisance rénale chronique se traduit par une augmentation de l'urée ou de la créatinine sérique et/ou une réduction de la clairance de la créatinine. Les différentes études ne précisent pas la dose pour laquelle la néphrotoxicité va débiter. Pour certains, le traitement doit être systématiquement interrompu pour une dose totale supérieure à 1000 mg/m² et pour d'autres, le traitement peut être poursuivi bien au-delà, tant que la fonction rénale reste correcte. Le dosage de certaines protéines urinaires (bêta 2 microglobuline) peut être aussi utilisé pour dépister précocement une insuffisance rénale et plus spécifiquement, une atteinte tubulaire (18).

Les études de DENTINO et col. (10) ont montré l'atteinte histologique chez des patients ayant reçu de fortes doses de cisplatine et ayant une diminution de la clairance de la créatinine. En microscopie optique, il a retrouvé cinq mois après le traitement, une fibrose

interstitielle focale, une atrophie tubulaire avec dilatation, des cellules aplaties avec des anomalies nucléaires. Les glomérules étaient intacts.

En microscopie électronique, il apparaît une dilatation du réticulum endoplasmique et des mitochondries, les nucléoles étaient riches en indentations suggérant une nécrose cellulaire toujours en évolution. Dans le cadre de l'insuffisance rénale chronique, seule la limitation des doses permet réellement de diminuer la néphrotoxicité.

4.2.1.3-Troubles hydroélectrolytiques(3)

a -Hypomagnésémie

L'hypomagnésémie est une complication fréquente des traitements par le CDDP (45). Son incidence varie de 40 à 100 % (in 2). Elle apparaît généralement après deux ou trois cures et peut persister plusieurs mois après l'arrêt du traitement. L'hypomagnésémie s'accompagne d'une excrétion inappropriée urinaire de magnésium traduisant la fuite rénale qui semble directement corrélée aux lésions tubulaires.

L'hypomagnésémie est fréquemment retrouvée. SCHILSKY ET ANDERSON (42) ont rapporté une étude portant sur 37 patients. La dose administrée était de 70 mg/m² de surface corporelle toutes les trois semaines,

accompagnée en prévention de la néphrotoxicité, d'une hyperhydratation, de mannitol et de furosémide. Vingt et un malades sur trente sept ont développé une hypomagnésémie (magnésium inférieur à 0.7 mmol/l) pendant le traitement, après 120 mg en moyenne de CDDP. La durée de l'hypomagnésémie a varié de deux semaines à vingt mois après l'arrêt de la chimiothérapie. Huit patients ont développé une hypomagnésémie après la fin du traitement. Deux malades ont eu une hypomagnésémie symptomatique (nausées, vomissements et signe de Chvostek). Il existait une perte urinaire inappropriée de magnésium chez deux malades sur sept étudiés, puisqu'avec respectivement 0.4 mmol/l et 0.55 mmol/l de magnésémie, on trouvait 3 à 6 mmol/l de magnésium dans les urines. Il n'y avait pas de facteurs prédisposant à une hypomagnésémie chez ces deux patients (fonction rénale normale, pas de maladie endocrinienne ni de malabsorption, pas de médicaments néphrotoxiques pendant l'étude).

HILL et col. (21) ont décrit une observation associant une hypomagnésémie importante (inférieure à 0.25 mmol/l), à une hypocalcémie (inférieure à 1.7 mmol/l) et à une hypokaliémie (inférieure à 2 mmol/l) pendant un traitement par le CDDP. Ces troubles électrolytiques étaient uniquement corrigés par une administration parentérale de magnésium. Le patient ne présentait aucun signe d'une diminution de la filtration glomérulaire, d'un

déséquilibre acido-basique ou d'une glycosurie. L'histologie rénale sur pièce autopsique, montrait des zones de nécrose tubulaire avec régénération dans le segment proximal et distal du néphron.

Dans l'étude d'ANDERSON et col. (1) , quatorze patients sur vingt-cinq ont développé une hypomagnésémie (magnésium inférieur à 0.7 mmol/l) pendant un traitement par cisplatine. Seulement quatre patients ont eu une élévation de l'urée et de la créatinine sanguine.

HAYES et GREEN (18) ont présenté une étude portant sur quatorze enfants recevant du cisplatine à la dose de 90 mg/m² avec hyperhydratation, mannitol et une complémentation orale en magnésium sous forme de gluconate à la dose de 3 g/m²/jour, ceci à partir du deuxième cycle du traitement. L'étude prospective a montré une excrétion urinaire de magnésium particulièrement élevée chez treize enfants sur quatorze. Tous les enfants sont devenus hypomagnésémiques, dix après le premier cycle, deux au cours du deuxième et deux encore au cours du troisième cycle. L'hypomagnésémie persistait deux à sept mois après l'arrêt de la chimiothérapie. La fonction rénale a été par ailleurs normale. Aucun enfant n'avait eu de manifestation de tétanie.

GONZALES et col. (12) ont publié le cas d'une patiente avec une hypomagnésémie sévère après sept cures de Cisplatine (50 mg/m²) et d'adriamycine avec des intervalles de quatre semaines. Elle a été réhospitalisée deux semaines après la fin de ce traitement, pour tétanie, mais le diagnostic d'hypomagnésémie n'a été porté que seulement six semaines plus tard. Les résultats biologiques montraient un magnésium à 0.30 mmol/l, un calcium à 1.6 mmol/l et un potassium à 3.2 mmol/l. L'administration parentérale de magnésium a permis de normaliser les taux de calcium, magnésium et potassium en quatre jours. Dès l'arrêt de la supplémentation, la magnésémie a chuté de 1.2 mmol/l à 0.52 mmol/l en deux jours et le magnésium urinaire s'est élevé à 10 mmol/24 heures. Avec un traitement par Maalox* aux doses de 30 millilitres (soit 480 mg de magnésium) quatre fois par jour, on a obtenu une stabilisation de la magnésémie à 0.48 mmol/l et de la calcémie à 1.8 mmol/l (sans apport de calcium). A douze semaines, les valeurs étaient de 0.41 mmol/l pour le magnésium sanguin et de 2.35 mmol/l pour le calcium sanguin.

Une deuxième étude réalisée par SCHILSKY (43) portant sur vingt neuf patients suivis pendant quatre ans, montrait que soixante-seize pour-cent devenaient hypomagnésémiques pendant un traitement par le cisplatine, et que cinquante pour cent le restaient jusqu'à trois ans après l'arrêt de cette thérapeutique. L'étude n'a

pas été réalisée au-delà de ces trois ans. Dans les autres cas, le taux sérique redevenait normal en deux mois à deux ans après la chimiothérapie. Huit patients sur neuf avaient une magnésurie élevée (environ 3 mmol/l) malgré leur taux plasmatique bas. Les symptômes cliniques attribuables à une hypomagnésémie, étaient rares (deux patients) sous forme de crampes musculaires sans tétanie franche. Dans cette étude, on note comme chez ANDERSON (1), l'absence d'insuffisance rénale (urée et créatinine plasmatique normales) et aucune relation entre les doses cumulatives de Cisplatine et la sévérité de l'hypomagnésémie.

HAYES (17) a publié les résultats d'une étude faite chez vingt-deux enfants atteints d'une tumeur dont huit étaient des neuroblastomes. Ils ont reçu du CDDP à la dose de 90 mg/m² toutes les trois semaines. Le CDDP était injecté par voie intraveineuse sur une durée de six heures. Une perfusion de mannitol était faite deux heures auparavant.

Chez les huit enfants atteints de neuroblastome, cinq avaient une magnésémie et une calcémie normale avant le début du traitement. Quatre de ces cinq enfants ont présenté une hypomagnésémie dès la première dose de CDDP.

Chez trois enfants, la magnésémie n'avait été dosée qu'à la sixième semaine en postcure. Chez tous, une hypomagnésémie avait été retrouvée. L'hypomagnésémie était toujours inférieure à 1 mmol/l. Chez quatre enfants, l'hypomagnésémie s'est accompagné d'une hypocalcémie.

KIBIRIGE (25) a réalisé une étude portant sur vingt huit enfants atteints de différents cancers et recevant du cisplatine selon leur protocole.

- Seize (Groupe 1) ont reçu du magnésium par voie intraveineuse après l'administration de cisplatine.

- Douze (Groupe 2) ont reçu du magnésium par voie intraveineuse avant et après l'administration de cisplatine.

- Résultats :

mmol/l	Magnésémie avant traitement	Magnésémie 3 mois après traitement
Groupe 1	<i>0.84</i>	<i>0.58</i>
Groupe 2	<i>0.86</i>	<i>0.83</i>

Il existe une différence significative ($p < 0.01$) entre les deux groupes

b - Hypokaliémie (38)

Dans la littérature, nous n'avons retrouvé aucun cas d'hypokaliémie sans hypomagnésémie induite par le Cisplatine.

Plusieurs hypothèses peuvent être évoquées:

- Soit l'hypokaliémie est la conséquence de l'hypomagnésémie
- Soit lorsqu'il y a des lésions portant sur le transfert du potassium, il y a obligatoirement des lésions sur le transfert du magnésium.

Dans aucune observation, on ne peut corriger l'hypokaliémie par un apport de potassium seul (14). Une correction de la magnésémie est toujours nécessaire.

L'hypokaliémie dans les différentes études a une origine multifactorielle:

- Néphrotoxicité du Cisplatine,
- Néphrotoxicité des autres médicaments associés,
- Apport nutritionnel inadéquat et troubles digestifs,
- Hyperaldostéronisme résultant de pertes hydrosodées digestives.

c - Hyponatrémie

HUTCHINSON et col. (23) ont constaté , chez 7 des 17 patients traités par CDDP pendant dix-huit mois, une néphropathie avec perte de sel et une hypotension orthostatique. L'hypotension orthostatique est apparue 2 à 4 mois après le début du traitement. Elle s'accompagne d'une natriurèse comprise entre 85 et 145 mmol/l, d'une hyponatrémie (116 à 137 mmol/l) et d'une insuffisance rénale qui s'est corrigée après réhydratation. L'activité rénine plasmatique et l'aldostéronémie était basse malgré l'hypovolémie.

Les auteurs concluent que le CDDP peut entraîner une perte rénale de Na⁺ avec hypotension orthostatique, hyponatrémie et défaut de stimulation du système rénine angiotensine. C'est une complication assez fréquente qui apparaît dans 10% des cas. Plus rarement, il peut survenir une hyponatrémie de dilution consécutive à l'hyperhydratation préventive inappropriée.

d - Hypocalcémie

De même que l'hypokaliémie, l'hypocalcémie n'a jamais été retrouvée isolément sans hypomagnésémie et sa correction se fait par l'apport de magnésium (6, 29).

Dans l'étude de HAYES (17), huit enfants sur quatorze traités par Cisplatine ont présentés une parathormone sérique inférieure à la normale.

. Sur cinq enfants devenus hypocalcémiques pendant l'étude, quatre n'avaient pas d'augmentation significative de leur PTH.

Parmi ces enfants, quatre ont gardé une calcémie normale et n'ont pas présenté de tétanie au cours du traitement. Les quatre autres qui avaient une hypocalcémie ont présenté les signes cliniques d'une crise de tétanie. Les crises de tétanies ont cédé suite à l'administration parentérale de magnésium et de calcium. Chez trois enfants, une fois que la magnésémie est redevenue normale grâce à la supplémentation, les crises de tétanie ne se sont pas reproduites.

e - Conclusion

Dans l'observation de Mme L. la néphrotoxicité s'est manifestée par:

- Une hypokaliémie décelée après quatre mois de cisplatine,
- Une hypomagnésémie découverte quinze ans après son traitement par cisplatine. La date d'apparition de l'hypomagnésémie n'a pas été retrouvée, mais il est logique de penser qu'elle existait déjà en association avec l'hypokaliémie présente dès les premières cures.

On peut remarquer dans notre observation que la durée d'évolution de ces anomalies est la plus longue de toutes celles retrouvées dans la littérature (5, 31) et que la dose reçue a été très importante. Bien que dans la

littérature les troubles ne soient pas dépendants de la doses, il nous semble important de souligner l'importance de cette dose qui est de l'ordre de 3300 mg [(par comparaison dans la littérature, la dose la plus élevée ayant entraîné une hypomagnésémie est de l'ordre de 2000 mg (42)]. L'hypomagnésémie n'a été accompagnée que d'une hypokaliémie sans hypocalcémie, ni hyponatrémie, ni acidose ou alcalose métabolique. Il est trop tôt pour dire que seul les apports de magnésium corrigeront tous les troubles puisqu'actuellement la patiente reçoit du potassium, du magnésium et de l'amiloride et que nous prévoyons d'arrêter le potassium.

La néphrotoxicité du cisplatine chez Madame L n'a pas entraîné d'insuffisance rénale aiguë ou chronique, ni d'hypertension artérielle.

Les troubles hydroélectriques associés, comme l'hypocalcémie, l'hypokaliémie, et éventuellement une alcalose métabolique, peuvent être soit la conséquence de l'hypomagnésémie, soit la conséquence des troubles digestifs (vomissements, diarrhée) ou des deux à la fois. Ces études mettent en évidence, que la perte inappropriée de magnésium est le signe précoce d'une toxicité tubulaire du cisplatine et est nettement plus constant qu'une élévation du taux d'urée ou de créatinine plasmatique.

4.2.2 MECANISMES DE LA NEPHROTOXICITE:

ETUDES ANIMALES.

SAFIRSTEIN (40, 41) a étudié chez le rat le métabolisme du cisplatine et cherché la nature du platine intracellulaire. Il semblerait que le cisplatine et l'éthylènediamminedichloroplatine, des composés néphrotoxiques et antinéoplasiques liés au platine, soient cinq fois plus concentrés dans le cortex rénal que la concentration du plasma et des autres organes. La vulnérabilité du rein au platine proviendrait de sa plus grande capacité de l'accumuler et de le conserver par rapports aux autres organes.

A l'échelle de la cellule tubulaire rénale, on ne connaît pas avec précision la chaîne des événements qui aboutissent à l'insuffisance rénale et aux anomalies hydroélectrolytiques lors d'un traitement par le CDDP.

En 1985, MACHIVAK et col. (34) ont rapporté les résultats d'une étude expérimentale chez des rats, placés en cage métabolique, qui ont reçu 2.5 mg par kilogramme de CDDP par semaine pendant trois semaines. Les rats ont été observés pendant huit semaines et l'étude a comporté pour les rats traités et les rats contrôlés, un bilan métabolique du calcium, du potassium, du phosphore, du

magnésium ainsi que des mesures de la filtration glomérulaire, des études de microponctions, des mesures du contenu cellulaire (os et muscle) du calcium, du potassium, du phosphore, du magnésium et des biopsies rénales. Les auteurs ont ainsi pu montrer l'existence d'une fuite rénale de magnésium, qui s'est traduite par la persistance de l'excrétion urinaire du magnésium en présence d'une hypomagnésémie et d'un déficit du stock cellulaire du magnésium. Si l'on corrige l'hypomagnésémie on note l'augmentation de l'élimination urinaire du magnésium. Pendant le traitement, ils ont aussi constaté une diminution de l'absorption fractionnelle intestinale de magnésium. A la troisième semaine du traitement, la filtration glomérulaire était significativement abaissée chez les rats traités par rapport aux témoins. Enfin on a observé une diminution du contenu en phosphore des cellules musculaires.

Les études morphologiques ont montré des lésions rénales au niveau du segment S3 des néphrons profonds (schéma 4) , donc situés dans la médullaire externe. Il s'agit de lésions de nécrose focale, de débris cellulaires dans les lumières tubulaires, de tubes dilatés avec des anomalies cellulaires comme des noyaux hyperchromatiques ou une diminution du nombre ou de la taille des mitochondries. Ces lésions sont rares 24 heures après la première injection de CDDP, nettes 24 heures après la deuxième injection et ont disparu 48 heures après

la troisième injection, délai à partir duquel elles sont remplacées par des aspects de régénération.

HEYMANN et col. (20) ont étudié le rôle cytoprotecteur de la glycine face à la néphrotoxicité du CDDP chez des rats . Ils ont observé que de fortes concentrations plasmatiques et tissulaires de glycine obtenues pendant l'administration du CDDP prévenaient la néphrotoxicité. La perfusion de glycine après le CDDP était inefficace. La glycine agit sur le contenu en platine des cellules rénales dans les premières heures du traitement , elle n'a pas cet effet sur la concentration plasmatique ou urinaire , ni dans d'autres organes que le rein. Après l'injection de CDDP, il se forme probablement des composés du platine toxiques pour la cellule rénale et rapidement transformés en formes non toxiques. Cinq jours après l'injection de CDDP, les concentrations tissulaires rénales sont les mêmes chez les rats recevant la glycine et chez les témoins. Ceci reflète l'accumulation des composés de platine non toxiques pour la cellule. L'effet cytoprotecteur de la glycine doit donc reposer sur un événement précoce comme la captation du cisplatine.

Le CDDP est transporté activement dans le segment S3 du tube proximal (schéma 4) et il s'accumule surtout dans la région de la jonction cortico-médullaire. Il est donc absorbé au niveau du segment S3 des néphrons profonds, ce qui correspond au site étroitement sélectif

des lésions tubulaires constatées expérimentalement (13). L'absorption du cisplatine à travers la bordure basolatérale des cellules utilise probablement le système de transport des cations organiques. Ceci signifie que les substances qui inhibent ce transport préviennent la toxicité du CDDP. On ne sait pas si la glycine qui est absorbée activement par les cellules rénales utilise ce même système de transport.

En conclusion, on peut émettre l'hypothèse que le CDDP est transporté activement dans les cellules tubulaires proximales du segment S3 des néphrons profonds (schéma 4). Dans ces cellules, les formes chimiques précoces du CDDP ont un effet toxique, mais sont rapidement transformées en composés non toxiques. Toutefois, cette hypothèse n'explique pas toutes les anomalies rénales constatées et en particulier l'hypomagnésémie.

CONCLUSION

Nous avons présenté l'observation d'une patiente chez qui une hypokaliémie sévère a été découverte lors du bilan étiologique d'un arrêt cardiaque survenu lors d'une induction anesthésique.

Les examens réalisés à visée étiologique ont permis de trouver une hypomagnésémie associée à cette hypokaliémie.

Après avoir discuté toutes les étiologies à l'origine d'une hypokaliémie et d'une hypomagnésémie, l'unique cause retrouvée a été un traitement par de fortes doses de cisplatine reçu une quinzaine d'années auparavant.

Actuellement, cette patiente bénéficie d'une supplémentation en magnésium et en potassium ainsi que d'un traitement par amiloride. Le ionogramme sanguin pratiqué récemment est dans les limites de la normale, mais le traitement définitif reste à fixer.

La néphrotoxicité du cisplatine ne s'est manifestée que par ces anomalies biologiques. Il est intéressant de constater que dans notre observation, l'atteinte rénale liée à ce traitement n'a pas altéré la fonction rénale proprement dite, mais a entraîné des troubles électrolytiques importants qui ont donné une complication grave à long terme.

Ceci est très important car cela entraîne des objectifs nouveaux dans le suivi de tous les patients ayant reçu cette chimiothérapie. Ainsi il faut pratiquer régulièrement une surveillance ionique pendant et après le traitement, afin de traiter les éventuels troubles hydroélectrolytiques et ce suivi doit être continu à long terme.

Cette observation nous a permis de confirmer une nouvelle fois, la néphrotoxicité du cisplatine, et nous a montré que cette toxicité n'entraînait pas toujours une insuffisance rénale aiguë ou chronique, mais pouvait se révéler par des troubles ioniques à type d'hypomagnésémie associée à une hypokaliémie, à court, moyen et long terme.

La toxicité rénale est le facteur limitant majeur des administrations répétées de cisplatine. Les troubles électrolytiques que celui-ci a entraîné, sont secondaires à une atteinte tubulaire. On ne sait pas encore si elle est dose-dépendante et on ne connaît pas encore précisément les mécanismes d'atteinte cellulaires.

Parmi les principales molécules dérivées du platine, les chimiothérapeutes semblent préférer actuellement le Carboplatine. Ce produit serait en effet moins néphrotoxique. Mais une récente observation a révélé une toxicité hématologique importante qui semblerait être, en comparaison, plus dangereuse que celle induite par le cisplatine.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 **ANDERSON T. , JAVADPOUR N. , SCHILSKY R.**
Chemotherapy for Testicular Cancer : Current Status of the National Cancer Institute
Combined Modality Trial.
Cancer. Treat. Rep. (1979), 63:1687-1692
- 2 **BELLIN S. , SELIM M.**
Cisplatin Induced Hypomagnesemia with Seizures.
Gynecol. Oncol. (1988), 30:104-113
- 3 **BLACHLEY J D. , HILL J B.**
Renal and Electrolyte Disturbances Associated with Cisplatin.
Ann. Intern. Med. (1981), 95: 628-632
- 4 **BRILLET G. , DERAY G.**
Long-Term Renal Effect of Cisplatin in Man.
Am. J. Nephrol. (1994), 14: 81-84
- 5 **BUCKLEY J E. , CLARK V.**
Hypomagnesemia After Cisplatin Combinaison Chemotherapy.
Arch. Intern. Med. (1984), 144:2347-2348
- 6 **CHAUFFERT B. , CHEVET D. , CHANTEREAU M J.**
Hypocalcémie Induite par le Cisplatine , Réponse Parathyroïdienne Inappropriée Due à
l' Hypomagnésémie.
Presse. Méd. (1991), 27: 1288-1289
- 7 **COLUSSI G. , ROMBOLA G. , DE FERRARI M E. , MACALUSO M. , MINETTI L.**
Correction of Hypokaliemia with Antialdosterone Therapy in Gitelman' s Syndrome.
Am. J. Nephrol. (1994), 14:127-135
- 8 **CORDONNIER D. , ALIX J L. , SCHAEERER R. , SWIERCZ P. , VIALTEL P.**
Néphrotoxicité des Chimiotherapies Antitumorales.
Presse. Méd. (1984), 13: 1141-1145
- 9 **DECONTI R C. , TOFNESS B R. , LANGE R C. , CREASEY W A.**
Clinical and Pharmacological Studies with Cis-Diamminochloroplatinum.
Cancer. Res. (1973), 33: 1310-1315
- 10 **DENTINO M. , LUFT F C.**
Long Term Effect Of Cis-Diamminedichloride Platinum (CDDP) On Renal Function And
Structure In Man.
Cancer. (1978), 41:1274-1281

- 11 **GARDIN JP. , PAILLARD M.**
Bilan de magnésium et magnésémie. in: PAILLARD M.(Ed) Physiologie et Désordres Hydroélectrolytiques. *Ed Hermann Paris 1992 p 273-283*

- 12 **GONZALEZ-VITALE. J. C, HAYES. D . M**
The Renal Pathology in Clinical Trials of Cisplatinum II Diamminodichloride
Cancer (1977), 39: 1362-1371

- 13 **GUINEE D. , VAN ZEE B.**
Clinically Silent Progressive Renal Tubulointerstitial Disease during Cisplatin Chemotherapy.
Cancer. (1993), 71:4050-4054

- 14 **HALL R C W. , HOFFMAN R S. , BERESFORD T P. , WOOLEY B**
Refractory Hypokaliemia Secondary to Hypomagnesemia in Eating-Disorder Patients.
Psychosomatics. (1988), 29: 435-438

- 15 **HARDAKER W T. , STONE R A. , Mc COY R.**
Platinum Nephrotoxicity.
Cancer. (1974), 34: 1030-1032

- 16 **HARTMANN O. , PINKERTON C.**
Very-High-Dose Cisplatin and Etoposide in Children with Untreated Advanced Neuroblastoma.
J. Clin. Oncol. (1988), 6:44-50

- 17 **HAYES F A. , GREEN A.**
Tetany : A Complication of Cis-Dichlorodiammineplatinum(II) Therapy.
Cancer. Treat. Rep. (1979), 63:547-548

- 18 **HAYES F A. , GREEN A A. , CASPER J. , CORNET J. , EVANS W E.**
Clinic Evaluation of Sequentially Scheduled Cisplatin and VM26 in Neublasmoma: response and toxicity.
Cancer. (1981), 48: 1715-1718

- 19 **HERODY M.**
Néphrotoxicité du cisplatine.
Ann. Urol. (1992), 26: 128-131

- 20 **HEYMAN S N. , SPOKES K.**
Glycine Reduces Early Renal Parenchymal Uptake of Cisplatin.
Kidney. Int. (1993), 43: 1226-1228

- 21 **HILL J B. , RUSSO A.**
Cisplatyl-Induced Hypomagnesemia Hypocalcemia.
Arch. Intern. Med. (1981), 141: 1100

- 22 **HRUSHESKY W J. , SHIMP W.**
Lack of Age-Dependent Cisplatin Nephrotoxicity.
Am. J. Med. (1984), 76:579-584

- 23 **HUTCHINSON F N. , PEREZ E A.**
Renal Salt Wasting in Patients treated with Cisplatin.
Ann. Intern. Med. (1988), 108:21-25

- 24 **ISERI L T. , FREED J. , BURES A S.**
Magnesium Deficiency and Cardiac Disorders.
Am. J. Med. (1975), 58: 837-846

- 25 **KIBIRIGE M S. , MORRIS-JONES P. , ADDISON M.**
Prevention of Cisplatin- Induced Hypomagnesemia.
Pediatr. Hemat. Oncol. (1988), 5:1-6

- 26 **LAURENT G. , YERNAUX V. , NONCLERCQ D. , TOUBEAU. G**
Tissue Injury and Proliferative Response in Rat Kidney by Cis- Diamminodichloroplatinum(II).
Virchows. Archiv. B. Cell. Pathol. (1980), 55:129-145

- 27 **LEICHMAN L. , McDONALD B.**
Cisplatyl: An Active Drug in the Treatment of Disseminated Gastric Cancer.
Cancer. (1984), 53:18-22

- 28 **LITTERST C L. , GRAM T E. , DEDRICK R L. , LEROY A F. , GUARINO A M.**
Distribution and Disposition of Platinum Following Intravenous Administration of Cis-
Diamminedichloroplatinum(II) (NSC 119875) to Dogs.
Cancer. Res. (1976), 36: 2340-2344

- 29 **LYMAN N W. , VISCUSO R L. , JACOBS M G.**
Cisplatyl-Induced Hypocalcemia and Hypomagnesemia.
Arch. Intern. Med. (1980), 140 : 1513-1514

- 30 **MADIAS N. , HARRINGTON J.**
Platinum Nephrotoxicity.
Am. J. Med.(1978), 65:307-314

- 31 **MARKMAN M. , ROTHMAN R.**
Persistent Hypomagnesemia Following Cisplatin Chemotherapy in Patients with Ovarian Cancer.
J. Cancer. Res. Clin. Oncol.(1991), 117:89-90
- 32 **MASSRY S G.**
Pharmacology of Magnesium.
Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.(1977), 17:67-82
- 33 **MASSRY S G. , SEELIG M S.**
Hypomagnesemia and Hypermagnesemia.
Clinical. Nephrology. (1977), 7: 147-153
- 34 **MAVICHAK V. , WONG N. , QUAMME G.**
Studies on the Pathogenesis of Cisplatin-Induced Hypomagnesemia in Rats.
Kidney. Int.(1985), 28:914-921
- 35 **OZOLS R F. , CORDEN B J. , JACOB J. , WESLEY M N.**
High-Dose Cisplatin in Hypertonic Saline.
Ann. Intern. Med. (1984), 100: 19-24
- 36 **PAILLARD M, HOUILLIER P.**
Bilan de potassium et kaliémie in: PAILLARD M. (Ed) Physiologie et Désordres Hydroélectrolytiques. *Ed Hermann Paris 1992 p 153-183*
- 37 **RAOUL Y. , COLBERT N. , ESTESO A. , IZRAEL V. .**
Savoir Prescrire et Surveiller un Traitement par le cisplatine .
Rev. Prat . , (1984), 40 : 2145-2152
- 38 **RODRIGUEZ M. , SOLANSKI D L.**
Refractory Potassium Repletion due to Cisplatin - Induced Magnesium Depletion
Arch. Intern. Med.(1989), 149:2592-2594
- 39 **ROZENCWEIG M. , VON HOFF D.**
Cis-Diamminedichloroplatinum (II): A New Anticancer Drug.
Ann. Intern. Med. (1977), 86:803-812
- 40 **SAFIRSTEIN R. , WINSTON J. , GOLDSTEIN M. , MOEL D.**
Cisplatin Nephrotoxicity.
Am. J. Kidney. Dis. (1986), 8:356-367
- 41 **SAFIRSTEIN R. , MILLER P.**
Uptake and Metabolism of Cisplatin by Rat Kidney.
Kidney. Int. (1984), 25:753-758

- 42 **SCHILSKY R L. , ANDERSON T.**
Hypomagnesemia and Renal Magnesium Wasting in Patients Receiving Cisplatin.
Ann. Intern. Med. (1979), 90:929-931
- 43 **SCHILSKY R L. , BARLOCK A. , OZOLS R.**
Persistent Hypomagnesemia Following Cisplatin Chemotherapy for Testicular Cancer.
Cancer. Treat. Rep. (1982), 66:1767-1769
- 44 **SHILS M E.**
Experimental Human Magnesium Depletion.
Medicine. (1969), 48: 61-85
- 45 **STEWART A F. , KEATING T. , SCHWARTZ P E.**
Magnesium Homeostasis Following Chemotherapy with Cisplatin: A Prospective Study.
Am. J. Obstet. Gynecol. (1985), 153: 660-665
- 46 **WACKER W. , PARISI A.**
Magnesium Metabolism.
N. Engl. J. Med. (1968), 278:658-663
- 47 **WETTLAUFER J N. , FEINER A S. , ROBINSON W A.**
Vincristine, Cisplatin, and Bleomycin with Surgery in the Management of Advanced Metastatic Nonseminomatous Testis Tumors.
Cancer. (1984), 53 : 203-209



TABLE DES MATIERES

<u>PLAN</u>	1
<u>CHAPITRE I INTRODUCTION</u>	6
<u>CHAPITRE II PRESENTATION DE L' OBSERVATION</u>	8
2.1 - HISTOIRE DE LA MALADIE	9
2.1.1 - Antécédents	10
2.1.2 - Examen clinique	14
2.1.3 - Bilan biologique	14
2.1.4 - Diagnostic étiologique	15
2.1.5 - Conduite thérapeutique et résultats	16
2.2 - RAPPEL DU PROTOCOLE DE CHIMIOTHERAPIE	17
2.2.1 - Les doses	17
2.2.2 - Surveillance et dépistage des effets secondaires	19
<u>CHAPITRE III - PRESENTATION DU CISPLATINE</u>	21
3.1 - DECOUVERTE	22
3.2 - STRUCTURE	22
3.3 - MODE D'ACTION	23
3.4 - PHARMACOCINETIQUE	23
3.5 - ADMINISTRATION	24
3.6 - INDICATIONS	25
3.7 - TOXICITE	25
<u>CHAPITRE IV - DISCUSSION</u>	27

4.1 CONDUITE DIAGNOSTIQUE : DE L'ARRET CARDIAQUE A LA NEPHROTOXICITE DU

CISPLATINE	28
4.1.1 - DIAGNOSTIC D'UNE HYPOKALIEMIE :	28
4.1.1.1 - RAPPEL SUR LE METABOLISME DU POTASSIUM :	28
4.1.1.2 - MANIFESTATIONS CLINIQUES ET PARA-CLINIQUES DE L'HYPOKALIEMIE	30
<i>a - Signes généraux</i>	30
<i>b - Signes neuro-musculaires:</i>	30
<i>c - Signes cardio-vasculaires</i>	32
4.1.1.3 - LES ETIOLOGIES DES HYPOKALIEMIES	32
4.1.1.3.1 - Causes extra-rénales	33
<i>a - Origine digestive</i>	33
<i>b - Déplétion potassique par suppression des apports exogènes</i>	34
<i>c - Transfert de potassium vers les cellules</i>	34
4.1.1.3.2 Causes rénales :	35
a - Hypokaliémie avec HTA	37
① <i>Hyperaldostéronisme primitif :</i>	37
② <i>Hyperplasie congénitale des surrénales</i>	38
③ <i>Intoxication par la glycyrrhizine :</i>	38
④ <i>Syndrome de Liddle :</i>	38
⑤ <i>Syndrome de Cushing :</i>	39
⑥ <i>Hyper sécrétion primitive de rénine :</i>	39
b - Hypokaliémie sans HTA avec hyperaldostéronisme	39
① <i>Abus de diurétiques :</i>	40
② <i>Syndrome de Bartter et de Gitelman</i>	41
③ <i>Acidose métabolique et par surcharge exogène</i>	42
c - Hypokaliémie sans hyperaldostéronisme	42
① <i>Alcalose métabolique et respiratoire</i>	42
② <i>Hypomagnésémie et déplétion en magnésium</i>	43

③ <i>Reprise de diurèse et levée d'obstacle</i>	43
④ <i>Implantation digestive des uretères</i>	43
⑤ <i>Les médicaments</i>	44
⑥ <i>Les leucémies</i>	44
4.1.1.4 - CONCLUSION	44
4.1.2 - DIAGNOSTIC D'UNE HYPOMAGNESEMIE	46
4.1.2.1 - RAPPEL SUR LE METABOLISME DU MAGNESIUM	46
4.1.2.2 - MANIFESTATIONS CLINIQUES ET PARA-CLINIQUES L'HYPOMAGNESEMIE	49
4.1.2.3 - PRINCIPALES ETIOLOGIES DE L'HYPOMAGNESEMIE	51
4.1.2.3.1 Hypomagnésémie avec magnésurie appropriée, inférieure à 1 mmol/24H.	53
a - Carence d'apport et pertes digestives	53
b - Transferts cellulaires de magnésium vers l'os ou les cellules	54
4.1.2.3.2 Hypomagnésémie avec magnésurie inappropriée : perte rénale de magnésium	54
a- <i>Déficit congénital de la réabsorption tubulaire</i>	54
b- <i>Syndrome de Bartter</i>	55
c- <i>Certaines endocrinopathies</i>	55
d- <i>Médicaments</i>	55
4.1.2.3.3 Causes diverses	55
4.1.2.4 - Conclusion	56
4.2 - NEPHROTOXICITE DU CISPLATINE	58

4.2.1 ASPECTS CLINIQUES :	58
4.2.1.1 - INSUFFISANCE RENALE AIGUE	58
4.2.1.2 - INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE	61
4.2.1.3 - TROUBLES HYDROELECTROLYTIQUES	62
a - Hypomagnésémie	62
b - Hypokaliémie	68
c - Hyponatrémie	69
d - Hypocalcémie	69
e - Conclusion	70
4.2.2 MECANISMES DE LA NEPHROTOXICITE : ETUDES ANIMALES.	72
<u>CHAPITRE V - CONCLUSION</u>	76
<u>CHAPITRE VI - BIBLIOGRAPHIE</u>	79
<u>TABLE DES MATIERES</u>	85
<u>SERMENT D'HIPPOCRATE</u>	90

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me sont confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 61

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

WISSOCQ (Florence). Hypomagnésémie et hypokaliémie de révélation tardive après un traitement par le cisplatine.
Thèse Médecine-Limoges-1994

RESUME :

L'auteur propose dans ce travail un rappel de la néphrotoxicité du cisplatine qui est le facteur limitant majeur de cette chimiothérapie.

Cette toxicité rénale se manifeste par une insuffisance rénale aiguë, une insuffisance rénale chronique et des troubles hydroélectrolytiques.

Dans ce travail, l'auteur a développé plus particulièrement l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie à partir d'une observation où la révélation clinique de la néphrotoxicité a été tardive.

L'auteur insiste sur la conduite diagnostique devant une hypokaliémie et une hypomagnésémie d'étiologies inconnues.

MOTS-CLES :

- Cisplatine
- Hypomagnésémie
- Hypokaliémie
- Néphrotoxicité



JURY :

Président : Monsieur C.LEROUX-ROBERT. Professeur
Juges : Monsieur J.C.ALDIGIER. Professeur
Monsieur L.DE LUMLEY-WOODYEAR. Professeur
Monsieur L.MERLE. Professeur
Membre invité : Monsieur M.RINCE. Docteur

ADRESSE DE L'AUTEUR :

WISSOCQ Florence
182 rue Nationale
36400 LA CHATRE