

Néphrotoxicité des Sels de Platine

BENLAHRECH Z.B¹, OUALID .M¹, KHIREDINE.M²

1. Faculté de médecine, Département De Médecine, Université Amar Telidji Laghouat. Algérie
2. Etablissement Public Kouba Les Annassers .Alger .Algérie

Abstract :

Les sels de platine, essentiels en oncologie pour traiter divers cancers, présentent une efficacité thérapeutique notable, mais leur usage est souvent compromis par des effets secondaires, principalement la néphrotoxicité. Cette toxicité rénale constitue un obstacle majeur pour l'optimisation de ces agents chimiothérapeutiques. Cet article explore les mécanismes de la néphrotoxicité induite par les sels de platine, identifie les facteurs de risque associés et propose des stratégies de prévention et de gestion de cette complication. Le cisplatine, un sel de platine largement utilisé, s'accumule dans les cellules épithéliales des tubules proximaux des reins, induisant un stress oxydatif et des lésions de l'ADN, activant ainsi des voies apoptotiques et nécrotiques. Les facteurs de risque incluent des dosages élevés, des administrations fréquentes, des prédispositions génétiques et des comorbidités telles que le diabète et l'hypertension. Les stratégies de prévention incluent l'hydratation adéquate et l'utilisation d'agents protecteurs comme l'amifostine et des antioxydants. L'innovation dans les agents de platine et les systèmes d'administration ciblés, comme les nanoparticules, promet de réduire la néphrotoxicité et d'améliorer la qualité de vie des patients sous chimiothérapie.

Mots clés :

Sels de platines, néphrotoxicité, rein, insuffisance rénale, effets secondaires de la chimiothérapie.

Introduction :

Les sels de platine, largement utilisés en oncologie pour le traitement de divers cancers, sont reconnus pour leur efficacité thérapeutique. Cependant, leur utilisation est souvent limitée par des effets secondaires importants, parmi lesquels la néphrotoxicité est l'un des plus préoccupants. Cette toxicité rénale constitue un obstacle majeur à l'utilisation optimale de ces agents chimiothérapeutiques. Cet article examine les mécanismes de la néphrotoxicité induite par les sels de platine, les facteurs de risque associés, et les stratégies potentielles de prévention et de gestion de cette complication.

son potentiel néphrotoxique. La néphrotoxicité du cisplatine est principalement attribuée à son accumulation dans les cellules épithéliales des tubules proximaux des reins, conduisant à une dysfonction cellulaire et à une mort cellulaire [1]. Le cisplatine induit une production excessive de radicaux libres, causant un stress oxydatif et des lésions de l'ADN, qui, à leur tour, activent des voies apoptotiques et nécrotiques [2].

Mécanismes Moléculaires

Les mécanismes moléculaires impliqués dans la néphrotoxicité du cisplatine incluent l'activation des voies de signalisation pro-inflammatoires et apoptotiques. Le cisplatine active les récepteurs Toll-like (TLR), en particulier TLR4, qui déclenchent une réponse inflammatoire via la libération de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α et l'IL-6 [3]. De plus, la voie

Mécanismes de la Néphrotoxicité :

Cisplatine et Toxicité Rénale

Le cisplatine est l'un des sels de platine les plus couramment utilisés et est bien documenté pour

de la caspase est cruciale dans l'apoptose des cellules tubulaires, avec la caspase-3 jouant un rôle central dans la fragmentation de l'ADN et la mort cellulaire [4].

Facteurs de Risque :

Dosage et Administration

La dose cumulée et la fréquence d'administration du cisplatine sont des facteurs de risque majeurs pour le développement de la néphrotoxicité. Des doses élevées et des cycles fréquents augmentent significativement le risque de toxicité rénale [5].

Prédispositions Génétiques et Comorbidités

Les variations génétiques dans les enzymes de détoxification, telles que GSTP1, influencent la susceptibilité individuelle à la néphrotoxicité du cisplatine. De plus, des conditions préexistantes comme le diabète et l'hypertension augmentent le risque de dysfonction rénale chez les patients traités au cisplatine [6].

Stratégies de Prévention et de Gestion :

Hydratation et Diurèse Forcée

L'une des stratégies les plus efficaces pour prévenir la néphrotoxicité du cisplatine est l'hydratation adéquate des patients avant, pendant et après l'administration du médicament. L'administration de solutions salines et l'induction d'une diurèse forcée aident à réduire la concentration de cisplatine dans les reins, minimisant ainsi son accumulation et ses effets toxiques [7].

Agents Protecteurs

Plusieurs agents pharmacologiques ont été étudiés pour leur potentiel à atténuer la néphrotoxicité du cisplatine. L'amifostine, un thiol organique, a montré des effets protecteurs significatifs en neutralisant les radicaux libres et en réduisant les dommages oxydatifs [8]. De plus, l'administration d'antioxydants comme la vitamine E et la N-acétylcystéine a démontré

une réduction de la toxicité rénale induite par le cisplatine dans des études précliniques [9].

Perspectives Futures :

Développement de Nouveaux Agents

Le développement de nouveaux agents de platine avec une toxicité réduite est un domaine de recherche active. Les analogues du cisplatine tels que le carboplatine et l'oxaliplatine ont été développés pour offrir une efficacité comparable avec une toxicité rénale moindre [10]. Cependant, des efforts supplémentaires sont nécessaires pour améliorer leur profil thérapeutique et réduire encore leur néphrotoxicité.

Approches Thérapeutiques Ciblées

L'utilisation de nanotechnologies et de systèmes d'administration ciblés représente une avenue prometteuse pour réduire la toxicité systémique des sels de platine. Les nanoparticules peuvent être conçues pour délivrer le cisplatine directement aux cellules cancéreuses, limitant ainsi son exposition aux cellules rénales [11].

Conclusion :

Bien que connue depuis fort longtemps, la néphrotoxicité des sels de platine demeure un défi majeur dans le traitement oncologique vu que les sels de platines sont toujours largement utilisés par les oncologues. Une compréhension approfondie des mécanismes sous-jacents et des facteurs de risque associés est cruciale pour le développement de stratégies de prévention et de gestion efficaces. La recherche continue sur les agents protecteurs, les nouvelles formulations de médicaments et les systèmes d'administration ciblée promet de minimiser les effets secondaires rénaux et d'améliorer la qualité de vie des patients sous chimiothérapie.

Bibliographie :

1. Pabla, N., & Dong, Z. (2008). Cisplatin nephrotoxicity: mechanisms and renoprotective strategies. *Kidney International*, 73(9), 994-1007.
2. Miller, R. P., Tadagavadi, R. K., Ramesh, G., & Reeves, W. B. (2010). Mechanisms of Cisplatin nephrotoxicity. *Toxins*, 2(11), 2490-2518.
3. Zhang, B., Ramesh, G., Norbury, C. C., & Reeves, W. B. (2007). Cisplatin-induced nephrotoxicity is mediated by tumor necrosis factor- α produced by renal parenchymal cells. *Kidney International*, 72(1), 37-44.
4. Cummings, B. S., & Schnellmann, R. G. (2002). Cisplatin-induced renal cell apoptosis: caspase 3-dependent and -independent pathways. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 302(1), 8-17.
5. Yao, X., Panichpisal, K., Kurtzman, N., & Nugent, K. (2007). Cisplatin nephrotoxicity: a review. *The American Journal of the Medical Sciences*, 334(2), 115-124.
6. Ikarashi, N., Kaneko, M., Mizuguchi, K., Kusunoki, Y., & Sugiyama, K. (1999). Protective effects of glutathione S-transferase on cisplatin-induced renal damage in mice. *European Journal of Pharmacology*, 367(1), 41-47.
7. Arany, I., & Safirstein, R. L. (2003). Cisplatin nephrotoxicity. *Seminars in Nephrology*, 23(5), 460-464.
8. Dilruba, S., & Kalayda, G. V. (2016). Platinum-based drugs: past, present and future. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 77(6), 1103-1124.
9. Chirino, Y. I., & Pedraza-Chaverri, J. (2009). Role of oxidative and nitrosative stress in cisplatin-induced nephrotoxicity. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 61(3), 223-242.
10. Kelland, L. (2007). The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. *Nature Reviews Cancer*, 7(8), 573-584.
11. Perazella MA. *Onconephrology, Renal Toxicities of chemotherapeutic agents*. *climJamSocNephrol* 2012,7(10):1713-21