

Médicaments antitumoraux dérivés du Platine



Université Numérique Francophone des Sciences de la Santé et du Sport

ALAIN NUHRICH
UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES
UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

Table des matières

Introduction	4
1 - GÉNÉRALITÉS	5
1.1 Géométrie des complexes de platine.....	5
1.2 Ligands : classification, nomenclature.....	6
2 - DONNÉES STRUCTURALES	8
2.1 Dérivés utilisés en clinique.....	8
2.1.1 Cisplatine.....	8
2.1.2 Carboplatine.....	9
2.1.3 Oxaliplatine.....	10
2.2 Autres complexes.....	10
3 - PROPRIÉTÉS DES SOLUTIONS	12
3.1 Solubilité.....	12
3.2 Réactivité.....	13
3.2.1 Cisplatine.....	14
3.2.2 Carboplatine.....	14
3.2.3 Oxaliplatine.....	15
3.2.4 Conclusion.....	15
4 - INTERACTIONS AVEC LES BIOMOLÉCULES	17
4.1 Interactions avec les protéines circulantes.....	17
4.2 Interactions avec les transporteurs membranaires.....	18
4.2.1 Transporteur CTR1.....	18
4.2.2 Transporteurs OCT2 et MATE1.....	18
4.3 Interactions avec l'ADN.....	19
4.3.1 Formation d'adduits platine/ADN.....	20
4.3.2 Conséquences structurales.....	23
4.4 Réponse cellulaire.....	24
4.4.1 Mécanismes directs.....	24
4.4.2 Protéines de reconnaissance.....	25
5 - UTILISATION THÉRAPEUTIQUE	29
5.1 CISPLATINE.....	29
5.1.1 INDICATIONS.....	29
5.1.2 EFFETS INDÉSIRABLES.....	29
5.2 CARBOPLATINE.....	30
5.3 OXALIPLATINE.....	30
6 - TESTEZ VOS CONNAISSANCES...	32

6.1 Exercice : QUESTION 1.....	32
6.2 Exercice : QUESTION 2.....	32
6.3 Exercice : QUESTION 3.....	32
6.4 Exercice : QUESTION 4.....	33
6.5 Exercice : QUESTION 5.....	33
6.6 Exercice : QUESTION 6.....	34
7 - ANNEXES	35
7.1 Découverte des effets des complexes de platine sur la division bactérienne.....	35
7.2 Agents alkylants : généralités.....	35
7.3 Carboplatine : liaisons H intermoléculaires.....	36
7.4 Inertie du carboplatine en milieu aqueux neutre.....	37
7.5 Réactivité des divers complexes de platine à l'égard des chlorures.....	37
7.6 Stéréochimie des DACH-platines.....	39
7.7 À propos de l'inactivité de l'isomère cis de l'Oxaliplatine.....	40
7.8 Interactions cisplatine/sérum albumine.....	41
7.9 Glutathion et mécanismes de résistance.....	42
7.10 Néphrotoxicité du Cisplatine.....	43
7.11 Résistances croisées entre complexes de platine.....	45
7.12 Bibliographie.....	45
Solution des exercices	47
Glossaire	50
Index	51

Introduction

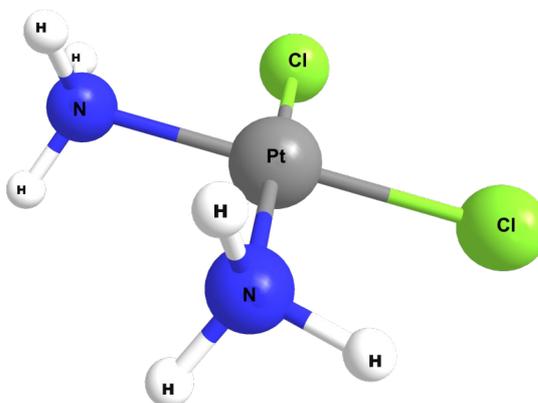
- Conception & Médiatisation : **Alain NUHRICH** (UFR des Sciences Pharmaceutiques, Université de Bordeaux)



- Télécharger la ressource au format PDF (cf. Médicaments antitumoraux dérivés du platine)

✧ Quelques dates historiques...

- **1845.** Le chimiste italien M. PEYRONE réalise la première synthèse du diamminedichloroplatine.
- **1893.** Les travaux du suisse A. WERNER permettent d'établir la structure chimique du "sel de PEYRONE"
- **1965.** Découverte fortuite des *propriétés cytotoxiques* (cf. Découverte des effets des complexes de platine sur la division bactérienne p 35) des complexes du Platine par l'équipe de B. ROSENBERG.
- **1970.** Mise en évidence de l'activité antiproliférative du *cis*-diamminedichloroplatine sur divers modèles tumoraux, chez le Rat et la Souris.



Le sel de PEYRONE

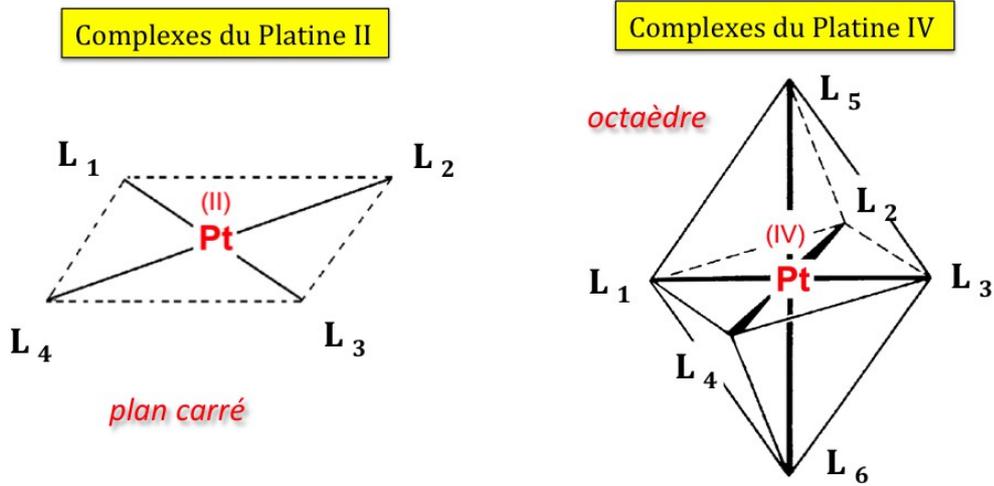
- **1978.** La FDA autorise la mise sur le marché aux USA du cisplatine (Platinol®) par la firme Bristol-Myers-Squibb. Il s'agit du premier dérivé du platine doté de propriétés antitumorales utilisé en clinique et possédant une efficacité remarquable dans le traitement des cancers testiculaires.

1.1 Géométrie des complexes de platine

Le platine est un métal de transition possédant plusieurs degrés d'oxydations dont les plus courants sont 0, +2 et +4. Les complexes se différencient par le nombre de ligands entourant le métal.

COMPLEXES DU PLATINE II

Ces complexes ont une géométrie plane : l'atome de platine central est entouré par **4 ligands** (L_1 à L_4), disposés selon un **plan carré**. C'est la structure rencontrée dans la plupart des complexes de platine utilisés en clinique.



Géométrie générale des complexes du Platine

COMPLEXES DU PLATINE IV

Ces complexes sont caractérisés par **6 ligands** et présentent une **structure octaédrique**. Par rapport aux complexes du Pt II, les deux ligands supplémentaires (**L₅** et **L₆**) sont disposés selon un axe perpendiculaire au plan carré défini par les 4 premiers ligands.

1.2 Ligands : classification, nomenclature

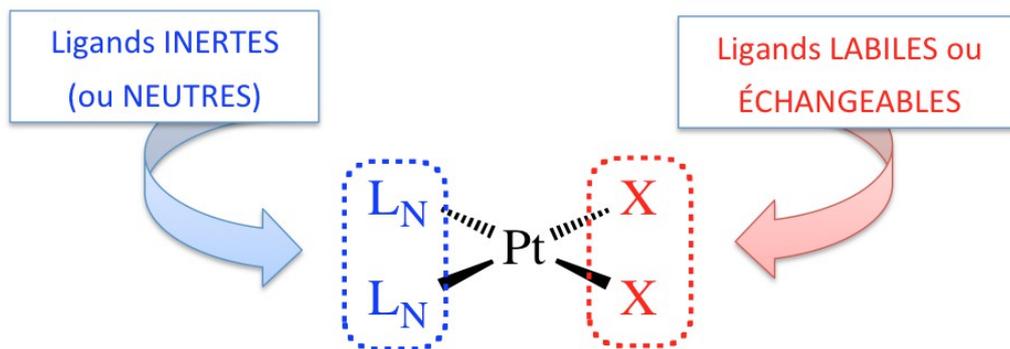
Les ligands constitutifs des complexes de platine utilisés en thérapeutique sont habituellement classés selon le niveau de stabilité de la liaison engagée avec le métal :

• **Ligands INERTES**

Également qualifiés de ligands vecteurs, ce sont essentiellement des motifs azotés possédant une grande inertie chimique : les liaisons platine-azote sont particulièrement stables dans les conditions physiologiques.

• **Ligands LABILES ou ÉCHANGEABLES**

Par leur capacité d'échange avec les nucléophiles, ces ligands interviennent dans les *propriétés physico-chimiques* (stabilité générale des complexes), dans les *propriétés pharmacocinétiques* (liaisons aux protéines plasmatiques), ainsi que dans le *mode d'action cytotoxique* des complexes de platine (formation d'adduits sur l'ADN).



Mobilité des ligands dans les platines antitumoraux

NOMENCLATURE

La nomenclature des ligands est conditionnée par l'existence ou non d'une charge électrique. Il convient de distinguer :

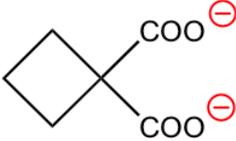
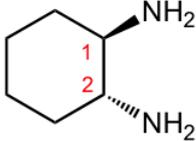
- **les ligands anioniques**
Leur nom se finit toujours en "o".

Exemple : l'ion OH^- désigne le ligand **HYDROXO**

- **les ligands neutres**

Ce sont des molécules (par conséquent, dépourvues de toute charge électrique).

Exemple : la molécule H_2O désigne le ligand **AQUA**

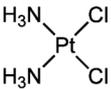
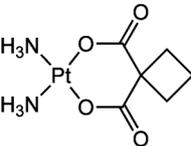
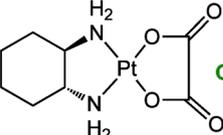
NOMENCLATURE DES LIGANDS			
Anions :	chloro Cl^-	oxalato $\begin{array}{c} \text{COO}^- \\ \\ \text{COO}^- \end{array}$	cyclobutane-1,1-dicarboxylato 
Molécules :	NH_3 = ligand ammine	H_2O = ligand aqua	diamino-1,2-cyclohexane 

Exemples de ligands

2.1 Dérivés utilisés en clinique

Les médicaments renfermant du platine actuellement utilisés en chimiothérapie anticancéreuse comprennent le **CISPLATINE**, le **CARBOPLATINE** et l'**OXALIPLATINE**. D'un point de vue structural, il convient de distinguer :

- d'une part, le CISPLATINE, qui représente le seul complexe **INORGANIQUE** (la formule brute montre l'absence de carbone),
- d'autre part, le CARBOPLATINE et l'OXALIPLATINE, qui sont des complexes contenant à la fois du carbone et de l'oxygène (ils sont parfois classés dans la famille des **ORGANOPLATINES**).

	Formule brute	Abréviations	Noms déposés
 <p style="text-align: center;">CISPLATINE</p>	H ₆ Cl ₂ N ₂ Pt (Mr = 300,0)	CDDP, DDP	Cisplatyl® (1978)
 <p style="text-align: center;">CARBOPLATINE</p>	C ₆ H ₁₂ N ₂ O ₄ Pt (Mr = 371,3)	CBDCA	Paraplatin® (1989)
 <p style="text-align: center;">OXALIPLATINE</p>	C ₈ H ₁₄ N ₂ O ₄ Pt (Mr = 397,3)	L-OHP	Eloxatine® (1996)

2.1.1 Cisplatine

Le **cisplatine** demeure l'un des médicaments les plus utilisés en chimiothérapie antitumorale en raison de son extraordinaire efficacité sur certaines tumeurs. La totale inactivité de son isomère, le **transplatine**, a suscité de nombreuses études en vue de comprendre ces différences pharmacologiques.

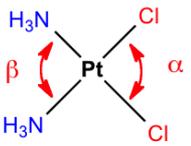
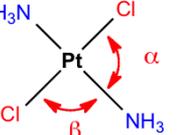
Complexes	Distances (Å)		Angles (°)
 <p style="text-align: center;">CISPLATINE</p>	Pt—N : 1,95 et 2,05	Pt—Cl : 2,33	α = 91,9 β = 87,0
 <p style="text-align: center;">TRANSPLATINE</p>	Pt—N : 2,05	Pt—Cl : 2,32	α = 91,5 β = 88,5

Tableau 1 Distances et angles interatomiques au voisinage du centre de coordination

Les valeurs des angles et distances interatomiques concernant les isomères *cis* et *trans* des diamminedichloroplatines montrent qu'il n'existe pas de différence significative entre les deux : les angles entre les ligands, proches de 90° , sont conformes à ceux d'un plan carré. Le caractère rigide de cette géométrie explique les déformations imposées par les adduits de platine sur l'ADN, au voisinage du centre de coordination.

2.1.2 Carboplatine

Le **CARBOPLATINE** est classé parmi les complexes de platine de seconde génération. Il a été conçu pour limiter certains inconvénients liés à la très grande réactivité chimique du CISPLATINE.



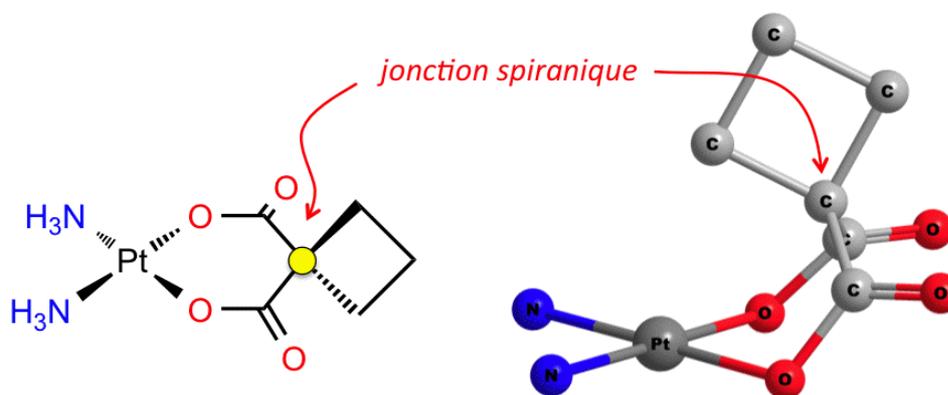
STRUCTURE

1. *Nature des ligands inertes azotés* : les ligands ammine (NH_3) présents dans le cisplatine ont été conservés.
2. *Nature des ligands échangeables* : les ligands chloro sont remplacés par des ligands oxygénés provenant d'un acide dicarboxylique en C3. Le carbone intermédiaire est porteur d'un petit cycle tétracarboné (cyclobutane).



COMMENTAIRES

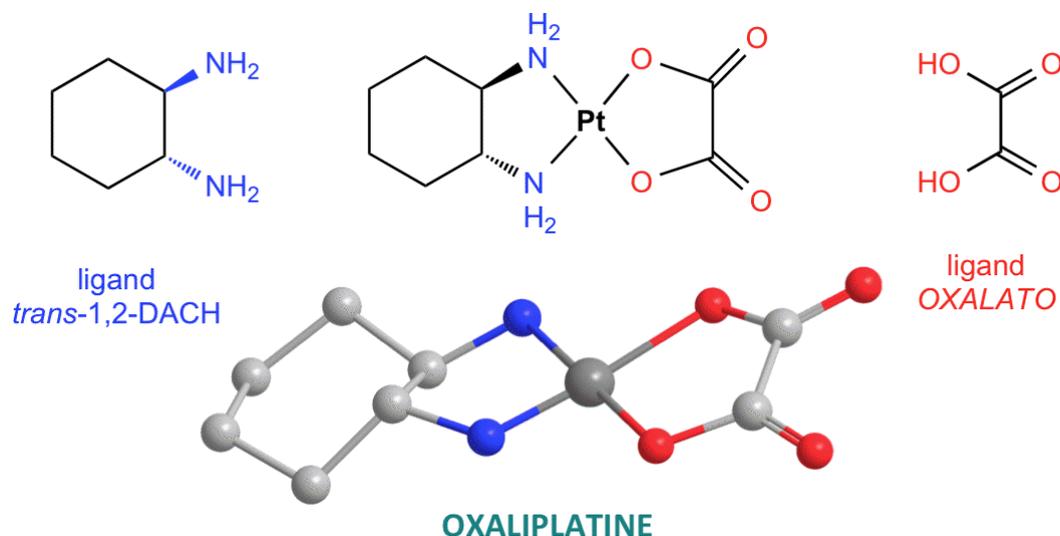
- Les ligands oxygénés (carboxylato) sont intégrés dans un cycle à 6 chaînons qui adopte une conformation de type *bateau*. Le complexe formé possède une structure bidentée ou chélatée, doté d'une grande stabilité.
- les deux systèmes cycliques sont unis entre eux par une jonction de type spiranique. La configuration sp^3 du carbone de jonction explique la géométrie tridimensionnelle particulière du CARBOPLATINE : les plans moyens du cyclobutane et du cycle hexagonal sont sensiblement perpendiculaires.



Structure du CARBOPLATINE

2.1.3 Oxaliplatine

L'OXALIPLATINE est issu de recherches réalisées par le groupe Sanofi-Aventis et constitue l'unique représentant de la classe des *DACH platines* (cf. Stéréochimie des DACH-platines p 39). Initialement commercialisé en France en 1996, ce composé a été par la suite autorisé aux États-Unis en 2002, puis au Japon en 2005. Il s'agit du (*trans-R,R*),1,2-diaminocyclohexaneoxalatoplatine(II) :



Structure de l'OXALIPLATINE

Nature des ligands INERTES

Les ligands azotés présents dans l'OXALIPLATINE sont en réalité des groupements NH_2 greffés sur un système hydrocarboné cyclique. En d'autres termes, L'OXALIPLATINE contient un motif **1,2-diaminocyclohexane** ce qui le distingue des autres complexes (cisplatine et carboplatine) qui correspondent à des **diammineplatines**.

L'oxaliplatine est le complexe *trans* de configuration *1R,2R*. Cette stéréochimie est d'une importance capitale pour l'activité pharmacologique.

Nature des ligands ÉCHANGEABLES

De même que le CARBOPLATINE, l'OXALIPLATINE possède des *ligands mobiles* de type **CARBOXYLATO**. Les ligands oxygénés sont ici inclus dans un chélate à 5 chaînons formé à partir d'une molécule d'acide oxalique ($\text{HOOC}-\text{COOH}$).

2.2 Autres complexes

De nombreux travaux ont été consacrés à la mise au point de nouveaux dérivés de platine possédant un meilleur profil pharmacocinétique ou permettant de contourner les phénomènes de résistance ou certains effets indésirables. À l'exception du NÉDAPLATINE, du LOBAPLATINE et du SATRAPLATINE, le développement de la plupart des autres produits a été interrompu.

NÉDAPLATINE, LOBAPLATINE

- Le Nédaplatine (Aqupla®) est un **glycolato** platine utilisé depuis 1995. Moins néphrotoxique que le cisplatine, le nédaplatine est actif sur des tumeurs ovariennes ou endométriales.
- Le Lobaplatine (Asta D-19466), est un chélate formé à partir de l'**acide lactique**. Il est expérimenté dans les tumeurs gastriques, pulmonaires, testiculaires et ovariennes (effet indésirable limitant : thrombocytopénie).

DCI	Structure	Ligand échangeable
NÉDAPLATINE		 glycolato (acide glycolique)
LOBAPLATINE		 lactato (acide lactique)

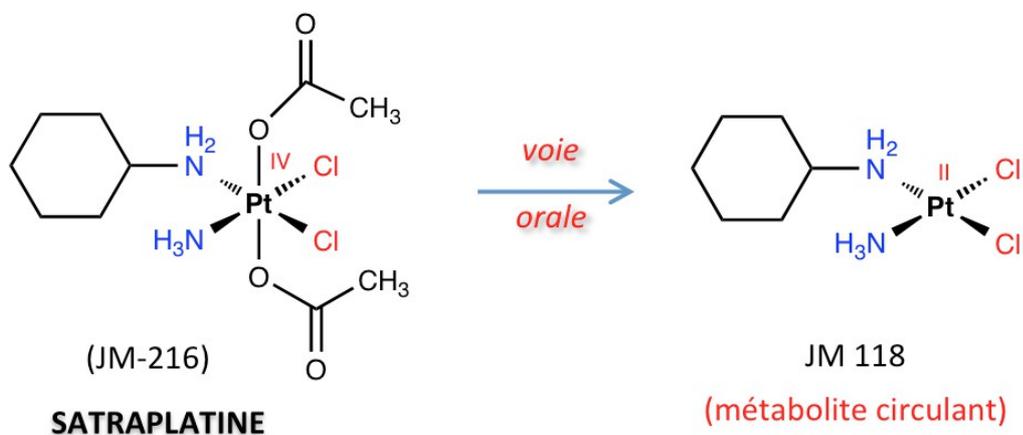
Complexes de platine mis sur le marché au Japon ou en Chine

SATRAPLATINE : complexe du Pt (IV)

L'intérêt des complexes du Pt(IV) réside dans la possibilité d'une administration par voie orale. Le Satraplatine se distingue des dérivés du Pt(II) par deux ligands ACÉTYLOXO situés en position axiale (c'est-à-dire perpendiculairement au plan carré contenant les autres ligands).

Le SATRAPLATINE peut être considéré comme une prodrogue :

- les ligands acétyloxo stabilisent le complexe à l'égard des attaques nucléophiles.
- après absorption digestive, ce complexe subit une réduction en Pt(II) *in vivo*, s'accompagnant de la perte des ligands acétyloxo.



Complexe de Pt(IV) actif par voie orale

3.1 Solubilité

Les complexes de platine antitumoraux se distinguent par leur hydrosolubilité variable d'un dérivé à l'autre. Paradoxalement, ce sont les complexes *organiques* qui présentent la *meilleure hydrosolubilité* comparativement au cisplatine.

	CISPLATINE	CARBOPLATINE	OXALIPLATINE
EAU (25 °C)	≈ 2 mg/mL	≈ 16 mg/mL	≈ 8 mg/mL
Alcool, acétone	—	< 0,4 mg/mL	—

Tableau 2 Solubilités des complexes de platine



CISPLATINE

Sa très faible solubilité dans l'eau (voisine de 1 mg/mL) constitue un problème pour la préparation des solutés injectables.



CARBOPLATINE

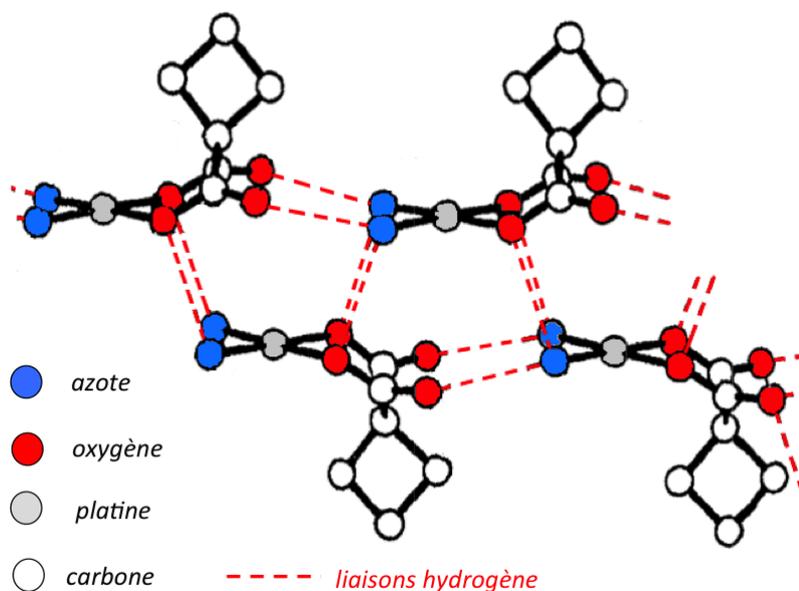
Le carboplatine est pratiquement dix fois plus hydrosoluble que le cisplatine : cette surprenante propriété est attribuée aux ligands CARBOXYLATO dont les atomes d'oxygène, riches en doublets libres, fonctionnent comme des accepteurs de liaisons hydrogène.

L'hypothèse de l'établissement de liaisons hydrogène entre le carboplatine et les molécules d'eau environnantes est étayée par deux observations :

Les travaux de NEIDLE sur le **carboplatine à l'état cristallin**, ont mis en évidence de nombreuses **liaisons H intermoléculaires**. Ces liaisons H se forment entre complexes inclus dans la maille cristalline et font intervenir :

- d'une part, les atomes d'oxygène des ligands carboxylato ;
- d'autre part, les hydrogènes des ligands ammine appartenant à un complexe adjacent.

D'autres travaux (DI PASQUA, 2011) sur des solutions aqueuses concentrées de carboplatine ont montré que des liaisons H du même type semblent également exister et sont à l'origine de la formation de dimères. Ces auto-associations pourraient expliquer, en partie, la grande stabilité du carboplatine en solution aqueuse.



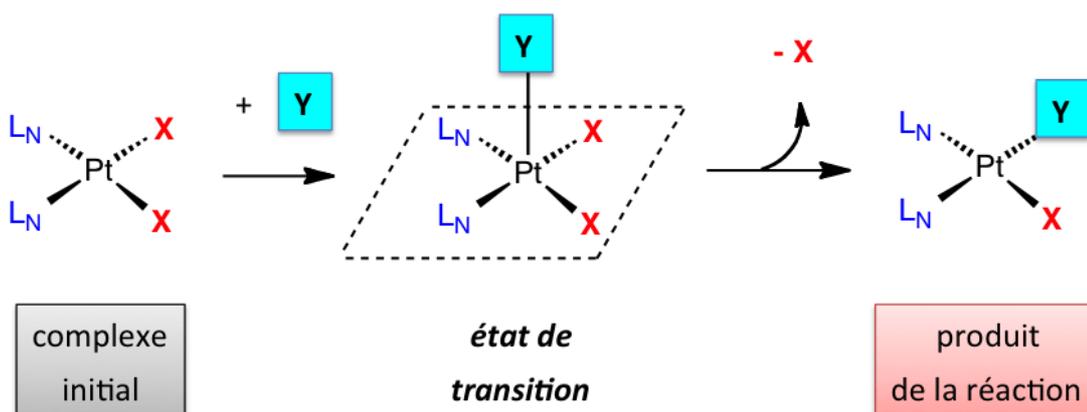
CARBOPLATINE : Liaisons H intermoléculaires (d'après NEIDLE S. et al., 1980)

OXALIPLATINE

Le motif cyclohexane, par son caractère hydrophobe, est un facteur limitant à l'égard de l'hydrosolubilité (la solubilité de l'oxaliplatine est environ deux fois plus faible que celle du carboplatine)

3.2 Réactivité

La disposition des 4 ligands entourant l'atome métallique selon un plan carré explique que les complexes du Pt(II) sont généralement très réactifs à l'égard des agents nucléophiles. Les réactions de substitution obéissent à un mécanisme du type associatif, avec formation d'un intermédiaire pentacoordiné.



Réaction de substitution dans les complexes de Pt(II)

L'attaque du métal par un nucléophile Y se traduit par une réaction d'échange : le remplacement d'un ligand labile X (ou groupe "partant") par le ligand "entrant" Y se fait avec rétention de configuration.

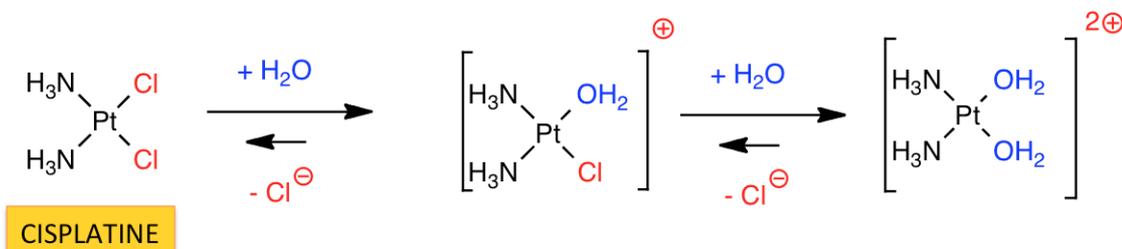
Le comportement des dérivés du platine antitumoraux en milieu aqueux est principalement conditionné par la nature des ligands échangeables. Divers facteurs extérieurs comme la concentration en ions Cl⁻, le pH ou la lumière ont également des rôles très importants dans la réactivité de ces complexes.

3.2.1 Cisplatine

Le CISPLATINE présente une grande **instabilité** en milieu aqueux : ce complexe étant non encombré en position axiale, il peut échanger facilement ses ligands chloro contre des molécules d'eau (= processus d'**aquation**). Le départ de chaque ligand chloro se traduit par l'élimination d'un ion chlorure : le complexe issu de l'échange est donc chargé positivement.

Le mécanisme d'aquation du cisplatine comprend deux étapes successives :

1. formation d'un *mono-aquacomplexe*, monocationique : $\text{cis-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})]^+$
2. formation d'un *di-aquacomplexe*, dicationique : $\text{cis-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$



Instabilité du cisplatine en milieu aqueux

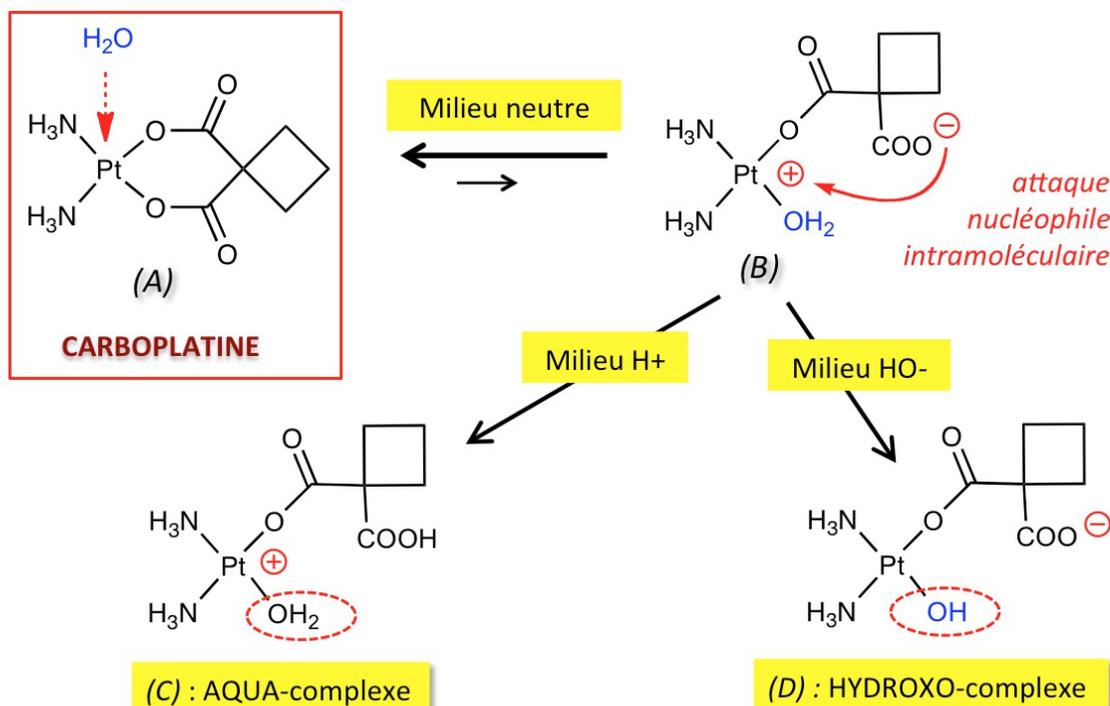


Attention

Les platines antitumorales ont des *réactivités différentes* (cf. Réactivité des divers complexes de platine à l'égard des chlorures p 37) en fonction de la **concentration en ions chlorure** dans les milieux biologiques.

3.2.2 Carboplatine

+ En milieu **NEUTRE** : le CARBOPLATINE se distingue des autres complexes de platine par une *exceptionnelle stabilité en milieu aqueux neutre*. En l'absence de tout autre nucléophile étranger, aucun échange n'est décelable, même après plusieurs mois à 25 °C. (cf. Inertie du carboplatine en milieu aqueux neutre p 37)



Réactivité du CARBOPLATINE en milieu aqueux

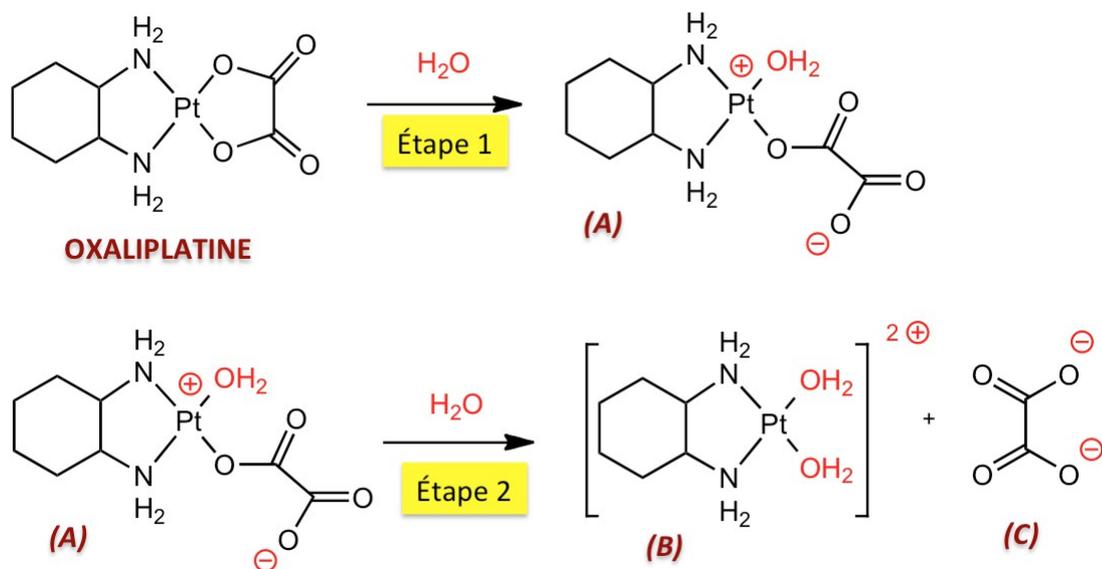
À pH neutre, l'échange entre un ligand carboxylato et une molécule d'eau conduit théoriquement à l'ouverture du cycle hexagonal du CARBOPLATINE (**A**). Le complexe ouvert (**B**) porte à la fois une charge positive au voisinage du métal et une charge négative sur le groupement carboxylate libéré. La proximité des deux sites chargés favorise une attaque nucléophile intramoléculaire et donc le retour vers (**A**). En d'autres termes, l'équilibre est très fortement déplacé vers la gauche (c'est-à-dire, en faveur du complexe "fermé" **A**).

 **En milieu ACIDE** : la protonation du groupement carboxylate de la forme **(B)** fait disparaître la charge négative. L'attaque nucléophile intramoléculaire n'est plus possible et la réaction évolue vers l'**AQUA-complexe (C)**.

 **En milieu BASIQUE** : le fort caractère nucléophile de l'anion hydroxyle favorise la formation de l'**HYDROXO-complexe (D)**.

3.2.3 Oxaliplatine

La réactivité de l'OXALIPLATINE en solution aqueuse se rapproche de celle du CARBOPLATINE. La dégradation de l'OXALIPLATINE peut être observée en milieu neutre ou acide. En milieu neutre, la réaction comporte deux étapes :



- ÉTAPE 1** : l'intervention d'une première molécule d'eau se traduit par la perte de la structure chélatée (ouverture du cycle oxygéné) : il se forme le **mono-aqua-complexe (A)**
- ÉTAPE 2** : la réaction avec une deuxième molécule d'eau entraîne la perte du dianion oxalate **(C)**, avec formation du **di-aqua-complexe (B)**

De façon générale, les complexes possédant des *ligands oxygénés chélatés réagissent plus lentement que les chloro-complexes correspondants*. L'ouverture du chélate lors de l'attaque par la 1ère molécule d'eau constitue l'*étape limitante* du processus d'aquation.

3.2.4 Conclusion

Attention aux incompatibilités...

Lors de la préparation des dilutions de complexes de platine, il est impératif de tenir compte des *paramètres physico-chimiques pouvant altérer la stabilité des solutions injectables*.

	INCOMPATIBILITÉS	COMMENTAIRES
	Les solutions de CISPLATINE ne sont stables qu'en présence de fortes concentrations en Cl ⁻	Les dilutions de CISPLATINE sont effectuées avec du NaCl 0,9%
	Les solutions de CARBOPLATINE ou d'OXALIPLATINE sont instables en présence de fortes concentrations en Cl ⁻	Une dilution de CARBOPLATINE avec du NaCl 0,9% dans la poche de perfusion entraîne un précipité de CISPLATINE. Les CARBOXYLATO-PLATINES sont dilués avec du GLUCOSÉ à 5%
	La lumière accélère la décomposition des complexes de platine	Protéger de la lumière si le produit doit être gardé pendant une longue période

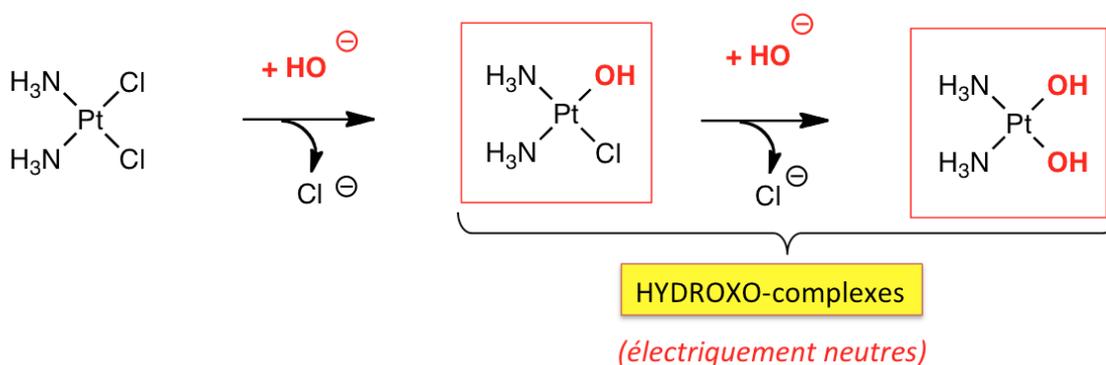
	INCOMPATIBILITÉS	COMMENTAIRES
	Tous les complexes de platine sont instables en milieu alcalin (→ hydroxo-complexes)	Attention aux mélanges contenant du NaHCO ₃
	L'ALUMINIUM réduit les cations des métaux lourds au degré de valence zéro (→ précipité noir)	Le matériel de perfusion doit être dépourvu d'ALUMINIUM

Tableau 3 Complexes de platine : Incompatibilités physico-chimiques



Remarque : À propos des hydroxo-complexes

L'ion hydroxyle (HO⁻) est un excellent nucléophile qui déplace les ligands mobiles des complexes de platine pour former des HYDROXO-complexes. Contrairement aux AQUA-complexes, les HYDROXO-complexes sont électriquement neutres et donc faiblement cytotoxiques (ils ne participent pratiquement pas à la formation d'adduits de platine sur l'ADN).



Formation d'hydroxo-complexes en milieu alcalin

Le mécanisme d'action pharmacologique des complexes de platine antitumoraux doit prendre en compte une succession d'événements se produisant dans les compartiments biologiques traversés par le médicament, avant d'atteindre sa cible :

- **Dans le COMPARTIMENT SANGUIN**, les complexes de platine peuvent interagir avec *divers nucléophiles* circulants ;
- **Au niveau des CELLULES CIBLES**, trois étapes successives sont classiquement admises :
 - le *passage transmembranaire* du dérivé de platine
 - l'*activation biologique* du médicament en espèces cytotoxiques
 - la *formation d'adduits covalents* sur l'ADN du noyau.

4.1 Interactions avec les protéines circulantes

En raison de leur mauvaise biodisponibilité orale et leur forte toxicité digestive, les médicaments dérivés du platine sont administrés en perfusion intraveineuse. Dans la circulation, ces composés interagissent non seulement avec les protéines plasmatiques mais aussi avec les éléments figurés du sang (érythrocytes). Deux formes circulantes de platine sont habituellement décrites :

- **une fraction liée aux protéines** : les liaisons Pt-protéines s'apparentent aux liaisons covalentes et sont donc très stables. La fraction de platine fixée sur les protéines, dépourvue d'activité pharmacologique, est parfois considérée comme une forme d'élimination.
- **une fraction non liée aux protéines** (ou *platine ultrafiltrable*) : elle seule possède la capacité de diffuser vers les tissus ; c'est la forme biologiquement active et dont l'élimination se fait par voie rénale.

DCI	Fixation protéines plasmatiques	Élimination urinaire
CISPLATINE	Forte (90 %) et rapide	Lente 30 % dose → 24 h
CARBOPLATINE	Lente et progressive 25 % (4 h) - 40 % (24 h)	Rapide 80 % dose → 24 h
OXALIPLATINE	Forte (75-90 %)	<i>intermédiaire</i>

Tableau 4 Fixation protéique et élimination urinaire

- En raison de sa grande réactivité, le **CISPLATINE** est caractérisé par une fixation rapide et très importante sur les protéines plasmatiques. Cette forte fixation protéique explique une élimination rénale assez limitée (seulement 30 % de la dose administrée sont éliminés dans le 24 h qui suivent la perfusion)
- En revanche, l'inertie chimique du **CARBOPLATINE** se traduit par une fixation protéique beaucoup plus lente (40 % au bout de 24 h). L'élimination rénale du platine ultrafiltrable est donc très importante (80 % au bout de 24 h).
- L'**OXALIPLATINE** se fixe assez fortement sur les protéines plasmatiques ; la cinétique de son élimination urinaire se situe entre les deux cas précédents.



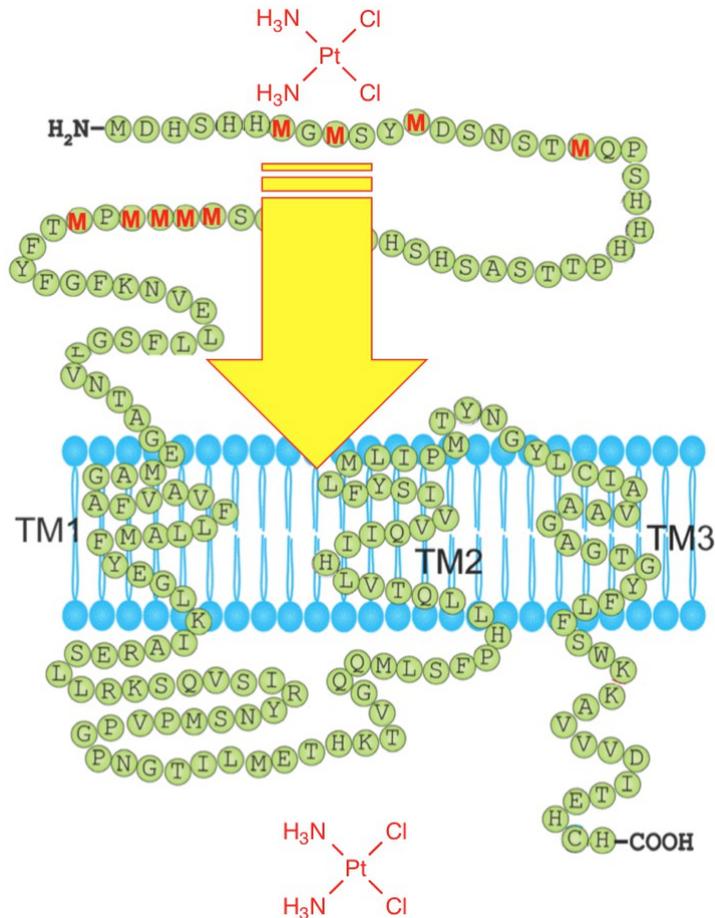
Remarque

Dans le compartiment sanguin, l'**OXALIPLATINE** a la particularité de s'accumuler progressivement dans les **érythrocytes** (40 % du platine sont retrouvés dans les globules rouges après une perfusion de 2 heures). L'**OXALIPLATINE** se fixe irréversiblement sur l'hémoglobine : *ceci explique que la fraction intra-érythrocytaire n'est pas relibérée dans le secteur plasmatique et ne participe pas à l'activité thérapeutique (le platine intra-érythrocytaire ne joue aucun rôle de réservoir).*

4.2 Interactions avec les transporteurs membranaires

4.2.1 Transporteur CTR1

La pénétration intracellulaire des complexes de platine a été pendant longtemps considérée comme résultant d'un phénomène passif. Des études réalisées au début des années 2000 ont mis en évidence la possibilité d'un influx cellulaire actif de ces dérivés *via* le transporteur du cuivre hCTR1 (*human Copper Transport Protein1*).



Représentation topologique de la protéine hCTR1 (d'après DU X. et al., 2012)

Le transporteur **hCTR1** est une protéine à 3 domaines transmembranaires dont la partie N terminale extracellulaire est caractérisée par de nombreux résidus méthionine (**M**). Ces résidus soufrés permettraient un transfert séquentiel des dérivés du platine vers l'extrémité cytoplasmique du transporteur

4.2.2 Transporteurs OCT2 et MATE1

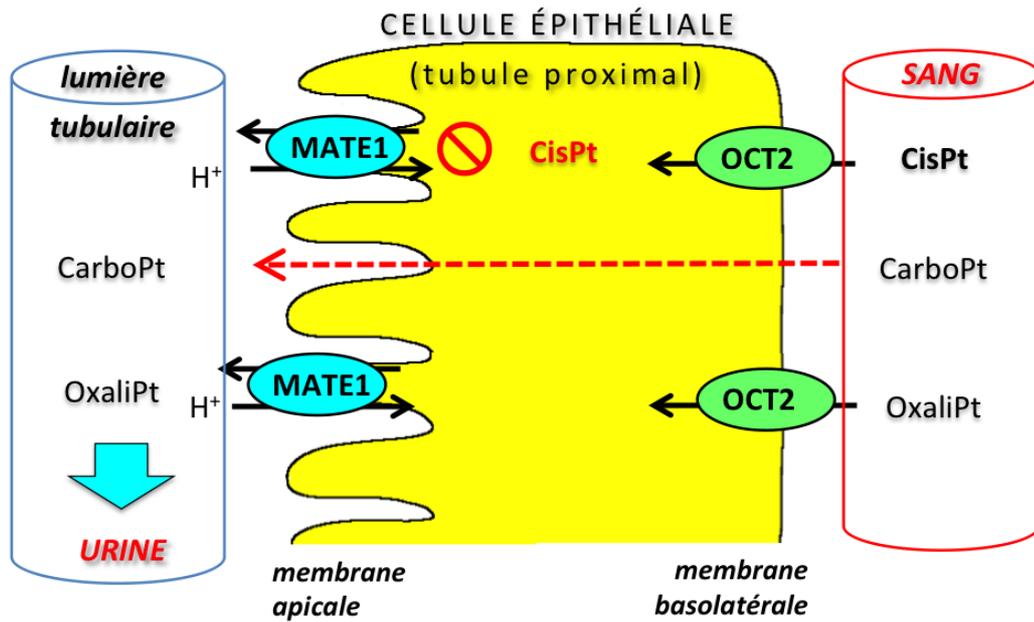
L'élimination rénale des complexes de platine est conditionnée par des transporteurs d'*influx* et d'*efflux* exprimés dans les cellules tubulaires rénales.



Protéine OCT2

OCT2 est une protéine de transport principalement localisée sur la membrane basolatérale des cellules épithéliales du tube contourné proximal : elle intervient dans le passage transmembranaire des formes cationiques de nombreux médicaments.

- le CISPLATINE et l'OXALIPLATINE sont des substrats reconnus par le transporteur OCT2 ;
- en revanche, le CARBOPLATINE n'est pas reconnu par OCT2 et traverse la membrane cellulaire de manière passive.



Transporteurs OCT2 & MATE1 (d'après YONEZAWA A., 2011)

Protéine MATE1

MATE1 est une protéine d'efflux située sur la membrane apicale et fonctionnant de manière coordonnée avec OCT2. Les complexes de platine ont des affinités différentes à l'égard de cette protéine (seul l'OXALIPLATINE semble être un substrat de MATE1).

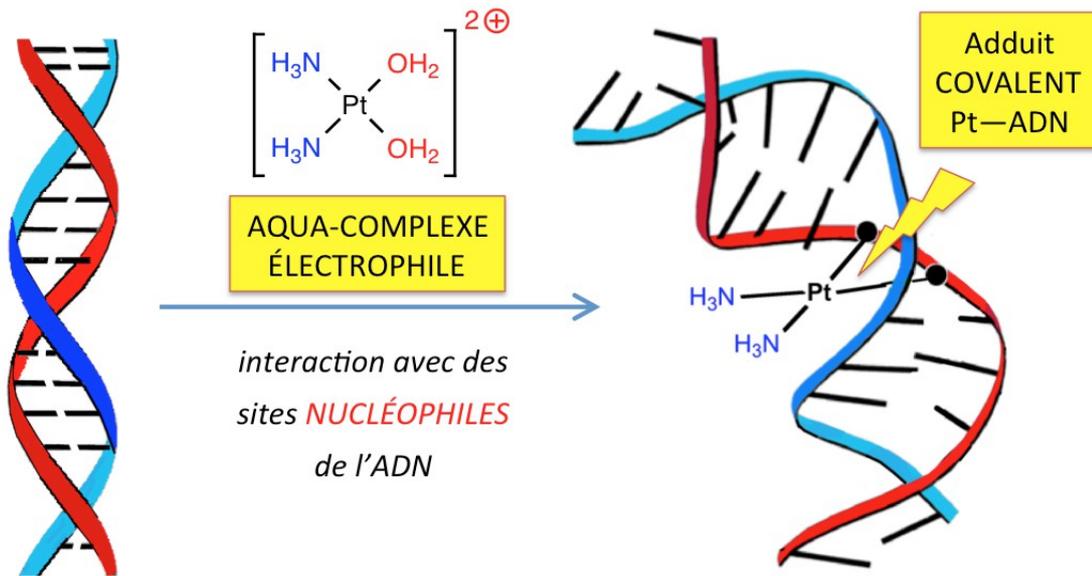
	CISPLATINE	CARBOPLATINE	OXALIPLATINE
Transporteur OCT2	OUI	NON	OUI
Transporteur MATE1	NON	NON	OUI

Tableau 5 Prise en charge des complexes de platine par les transporteurs OCT2 et MATE1

Ces transporteurs expliquent les différences pharmacocinétiques observées entre les dérivés du platine au niveau rénal. **Seul le cisplatine subit un phénomène d'accumulation** dans les cellules tubulaires proximales en raison d'un *influx cellulaire important* (médié par OCT2), et d'un *efflux très limité* (car non pris en charge par MATE1).

4.3 Interactions avec l'ADN

Les médicaments à base de platine utilisés en cancérologie sont des agents **CYTOTOXIQUES** : ces composés ont pour cible principale l'ADN et sont traditionnellement classés parmi les **agents ALKYLANTS**. Les complexes de platine antitumoraux se comportent comme des agents **ÉLECTROPHILES** : les ligands labiles sont facilement déplaçables par des espèces **NUCLÉOPHILES**.



Les complexes de platine se comportent comme des agents électrophiles

Les bases constitutives de l'ADN sont les principaux nucléophiles azotés impliqués dans l'établissement de liaisons covalentes fortes avec les complexes de platine. À la différence des agents alkylants classiques qui forment des liaisons [azote-carbone], ces médicaments sont responsables d'adduits de type [azote-métal].

4.3.1 Formation d'adduits platine/ADN

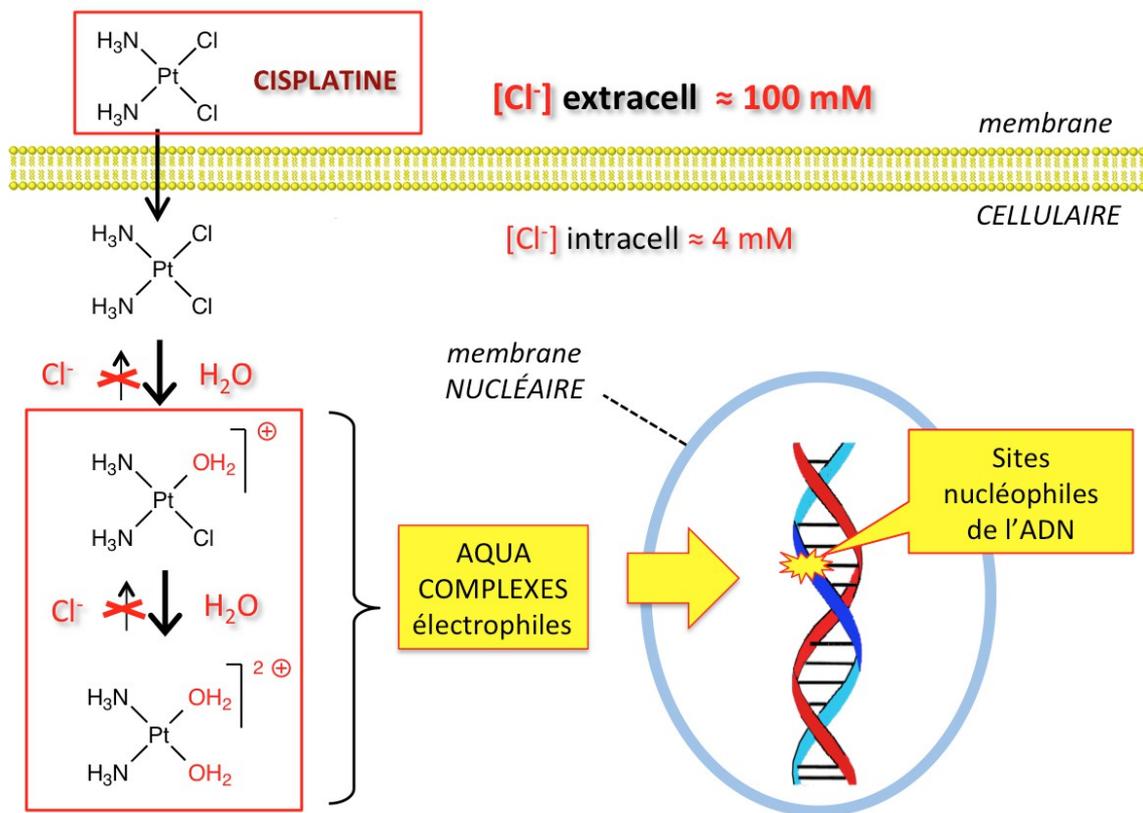
4.3.1.1 Bioactivation préalable

Tous les complexes de platine subissent une **bioactivation** dans le secteur intracellulaire. Celle-ci correspond à la formation d'aqua-complexes (= processus d'**aquation**). Ces aqua-complexes sont considérés comme les formes biologiquement actives : en raison de leur nature cationique, ils possèdent un fort caractère électrophile, expliquant leur réactivité à l'égard des nucléophiles cellulaires. Les sites nucléophiles présents sur l'ADN sont considérés comme la cible principale, intervenant dans l'effet thérapeutique.



CAS DU CISPLATINE

Pour le CISPLATINE, le processus d'aquation est directement gouverné par la **concentration en ions chlorure**. Dans le secteur plasmatique, la concentration élevée en Cl^- ($\approx 100 \text{ mM}$) assure la stabilité du cisplatine qui demeure inchangé dans ce compartiment. En revanche, dans le milieu intracellulaire la faible teneur en ions Cl^- ($\approx 4 \text{ mM}$) favorise la formation d'espèces hydratées, dont la demi-vie est voisine de deux heures.



Bioactivation du cisplatine en aqua-complexes électrophiles

CAS DES ORGANOPLATINES

Contrairement au cisplatine, le CARBOPLATINE et l'OXALIPLATINE sont sensibles à la forte concentration en chlorures plasmatiques.

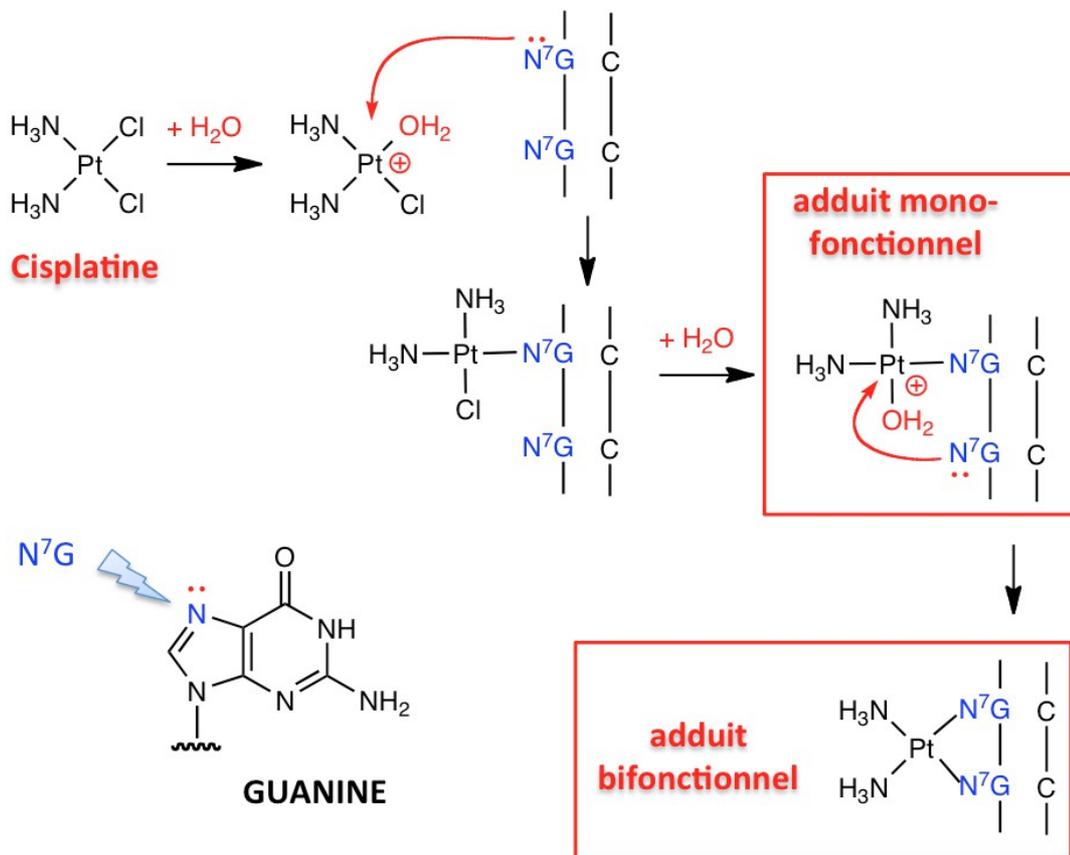
La bioactivation de ces dérivés comprend deux étapes successives :

1. Dans le compartiment sanguin, l'interaction avec les ions Cl⁻ circulants conduit à l'ouverture puis à la perte du cycle oxygéné. Ainsi, après administration IV, l'oxaliplatine est très rapidement activé en DACH-dichloroplatine, avec élimination du groupement oxalate.
2. Dans le secteur cellulaire, les chloro-complexes subissent un processus d'aquation comparable à celui décrit précédemment pour le cisplatine.

4.3.1.2 Mécanisme de formation des adduits

Les interactions entre le cisplatine et l'ADN peuvent être décomposées en deux étapes successives :

1. formation d'un **adduit monofonctionnel** par attaque nucléophile de l'azote en 7 appartenant à une guanine (en présence de deux guanines adjacentes, la monoaddition du côté 5' semble favorisée par rapport à celle en 3')
2. évolution vers un **adduit bifonctionnel**, après échange du second ligand chloro.



Formation d'adduits entre deux guanines adjacentes par le CISPLATINE

4.3.1.3 Proportions des divers adduits Pt/ADN

Les proportions relatives des adduits formés par les complexes de platine utilisés en clinique sont indiquées dans le tableau suivant.

	CISPLATINE	CARBOPLATINE	OXALIPLATINE
Adduits intrabrins	1,2-GG : 65 % 1,2-AG : 25 % 1,3-GXG : 5-10 %	1,2-GG : 30 % 1,2-AG : 16 % 1,3-GXG : 5-10 %	1,2-GG : 3-8 % 1,2-AG : 1-3 % 1,3-GXG : 4-11 %
Adduits interbrins + monoadduits	2 %	4 %	4-17 %

Tableau 6 Répartition des adduits

CISPLATINE

Les lésions les plus courantes induites par le cisplatine sont essentiellement des **pontages intrabrins** : les pontages entre deux Guanines adjacentes (**1,2-GG**), ou entre une Adénine et une Guanine (**1,2-AG**) représentent environ 90 % du platine lié. La préférence de formation des adduits 1,2-GG s'explique par la plus forte réactivité de la Guanine, comparativement à l'Adénine : la position **N⁷ de la guanine** est considérée comme **la plus nucléophile**.

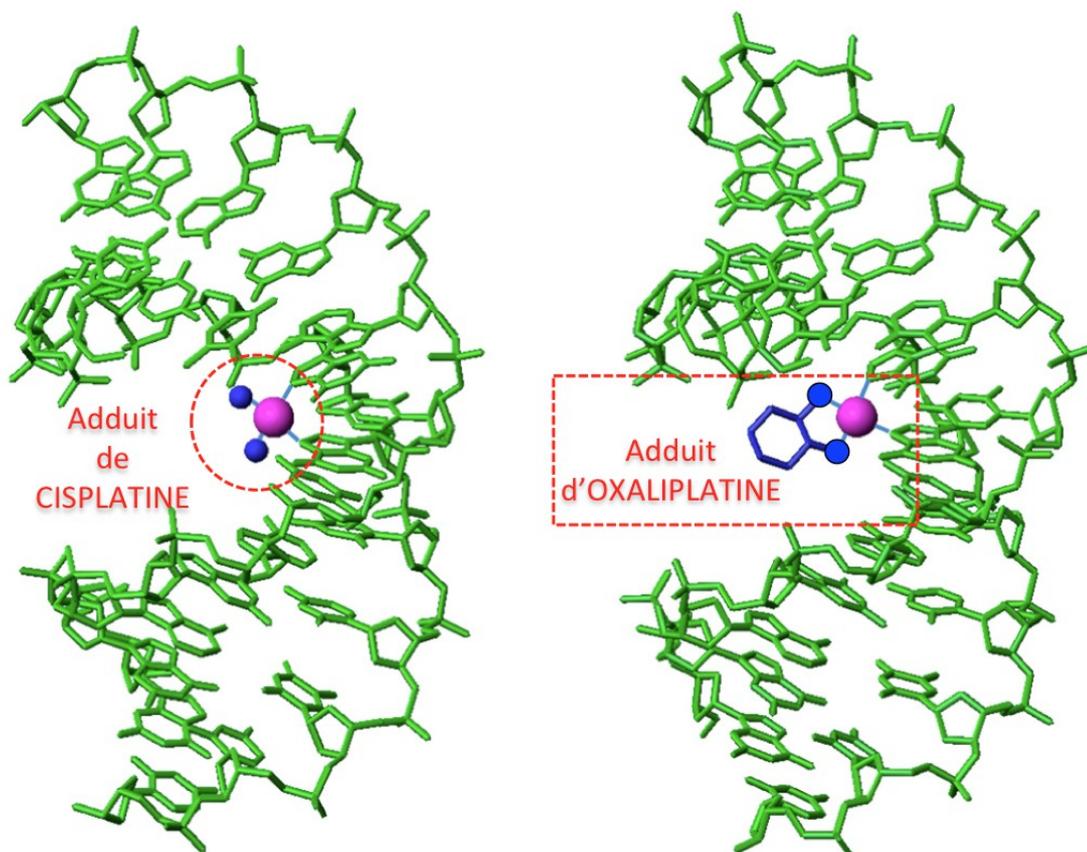
CARBOPLATINE

Il est à noter que le carboplatine forme les mêmes adduits que le cisplatine, mais dans des proportions différentes (les adduits de type 1,2-GG sont deux fois moins nombreux avec le carboplatine)

OXALIPLATINE

Les adduits formés par l'oxaliplatine se répartissent en divers pontages intra- et interbrins. Deux remarques concernent les adduits intrabrans entre deux guanines adjacentes (adduits de type 1,2-GG) :

- d'un point de vue quantitatif, ces adduits sont minoritaires dans le cas de l'oxaliplatine (< 8 %), contrairement au cisplatine.
- d'un point de vue qualitatif, les déformations de l'ADN sont pratiquement identiques à celles observées avec le CISPLATINE.

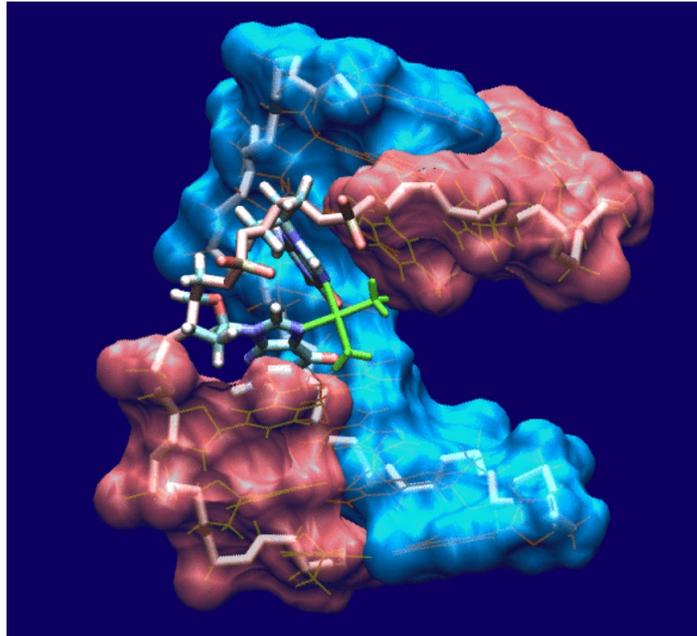


Déformations de l'ADN provoquées par des adduits de CISPLATINE et d'OXALIPLATINE (d'après ARNESANO F. et al., 2015)

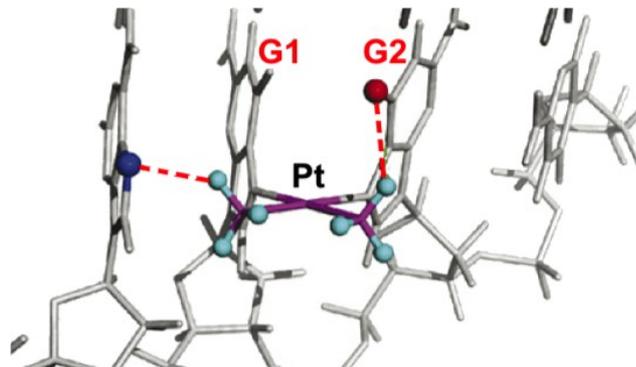
Bien que les adduits d'OXALIPLATINE soient **moins nombreux** que dans le cas du CISPLATINE, ils possèdent un **potentiel cytotoxique supérieur** à l'égard de nombreuses cellules tumorales. Ce profil pharmacologique particulier a été attribué au caractère hydrophobe ainsi qu'à l'effet stérique généré par le groupement DACH (ce motif réalise un remplissage du grand sillon de l'ADN) : en faisant saillie dans le grand sillon de l'ADN, le groupement DACH pourrait gêner l'approche de certaines macromolécules impliquées dans la reconnaissance des adduits d'OXALIPLATINE. Cette hypothèse a été avancée pour expliquer **l'inertie de l'OXALIPLATINE vis-à-vis du système de réparation des mésappariements (MMR)**.

4.3.2 Conséquences structurales

La formation des adduits de platine de type 1,2-GG n'affecte pas l'appariement selon Watson-Crick des deux brins complémentaires et l'ADN conserve une hélicité de type B. Les perturbations structurales s'observent au niveau du site de métallation et sont conditionnées par les paramètres de distances et d'angles interatomiques propres aux complexes plans carrés du Pt(II) : les sites porteurs des adduits sont rigides alors que le reste de la chaîne est flexible.



- **Effet sur la courbure de la chaîne nucléotidique** : les pontages intracaténaux de type 1,2-GG provoquent une forte déformation de l'ADN au niveau de l'adduit (l'angle de courbure est de l'ordre de 60 à 80°)
- **Effet sur le déroulement (ou torsion) de la double hélice** : l'angle de torsion provoqué par les adduits 1,2-GG est compris entre 20 et 25°. Il en résulte un élargissement et un aplatissement du petit sillon, alors que le grand sillon se trouve rétréci. Les ligands azotés (NH₃) participent à l'établissement de liaisons Hydrogène avec les bases entourant l'adduit.



Liaisons hydrogène entre les groupes NH₃ et les bases voisines d'un adduit de CISPLATINE (d'après SHARMA, 2007)

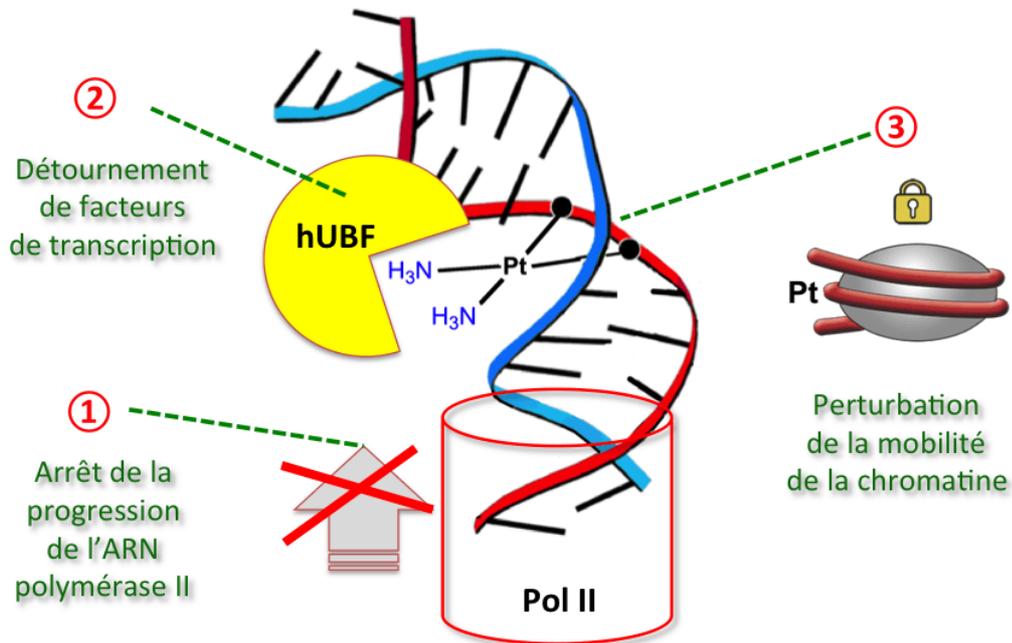
4.4 Réponse cellulaire

4.4.1 Mécanismes directs

Schématiquement, les adduits de platine provoquent une distorsion de la double hélice d'ADN : ils vont perturber à la fois les processus de **réplication** et de **transcription** de l'ADN.

1) EFFETS SUR LA TRANSCRIPTION

Les adduits de platine participent au blocage de la transcription selon trois principaux mécanismes :



Mécanismes participant à l'inhibition de la transcription par les adduits de platine

Inhibition de l'ARN polymérase II

La déformation de l'ADN provoquée par les adduits bifonctionnels est responsable d'une impossibilité pour la polymérase de progresser le long de l'ADN.

Détournement de facteurs de transcription

À titre d'exemple, le facteur **hUBF** impliqué dans la transcription des ARN ribosomaux, possède une forte affinité pour les adduits de platine : la séquestration de ce facteur par les adduits entraîne une diminution de sa disponibilité pour sa cible habituelle.

Augmentation de la rigidité du nucléosome

Les adduits de platine contribuent à diminuer la mobilité de la chromatine (indispensable à la transcription). Parmi les complexes utilisés en thérapeutique, l'OXALIPLATINE semble posséder la plus forte affinité pour la chromatine

2) EFFETS SUR LA RÉPLICATION

Tout comme l'ARN polymérase, les ADN polymérases peuvent être freinées par les adduits de platine. Deux éventualités :

- **Cas des ADN polymérases répliquatives** (Pol δ , ϵ) : le fonctionnement de ces enzymes est totalement bloqué par l'obstacle ;
- **Cas des ADN polymérases translésionnelles** (Pol β) : leur site actif, plus large que celui des précédentes, permet à ces enzymes de franchir des lésions même volumineuses. Si les polymérases translésionnelles sont capables de poursuivre la répllication de l'ADN au delà de l'adduit de platine, ces enzymes ne permettent pas d'assurer une copie rigoureuse du matériel nucléaire, ce qui peut être à l'origine de **mésappariements de bases** entre brins complémentaires.

4.4.2 Protéines de reconnaissance

De nombreux systèmes protéiques participent à la reconnaissance des adduits platine/ADN. Leur mise en oeuvre peut avoir des conséquences radicalement opposées.

i La fonctionnalité détaillée de ces systèmes ne sera pas abordée dans le cadre de ce module. Pour une meilleure compréhension des mécanismes, diverses revues générales peuvent être consultées : POURQUIER (2011),

LORD (2012), à titre d'exemples.

Nous nous limiterons ici à quelques notions générales concernant :

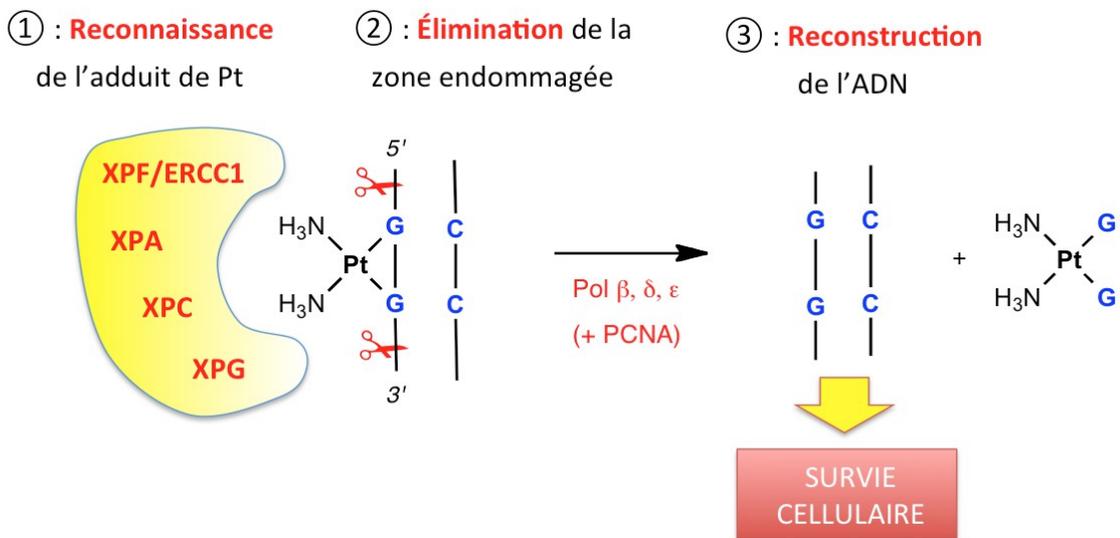
- le rôle des deux principaux **systèmes de réparation** impliqués dans le mécanisme d'action des complexes de platine : **système NER**, et **système MMR**.
- le rôle des **protéines à domaine HMG**.

4.4.2.1 Système NER (Réparation par Excision de Nucléotides)

PRINCIPE

Le système **NER** permet la réparation des lésions volumineuses à l'origine d'une distorsion de la double hélice de l'ADN : il s'agit de la principale voie de **réparation des ponts intrabrins** de platine. La mise en oeuvre du système NER fait intervenir de très nombreuses protéines et comprend schématiquement 3 étapes successives :

- une étape de **reconnaissance** de la lésion
- une étape d'**excision**
- une étape de **resynthèse** du fragment d'ADN éliminé.



Fonctionnement simplifié du système NER

COMMENTAIRES

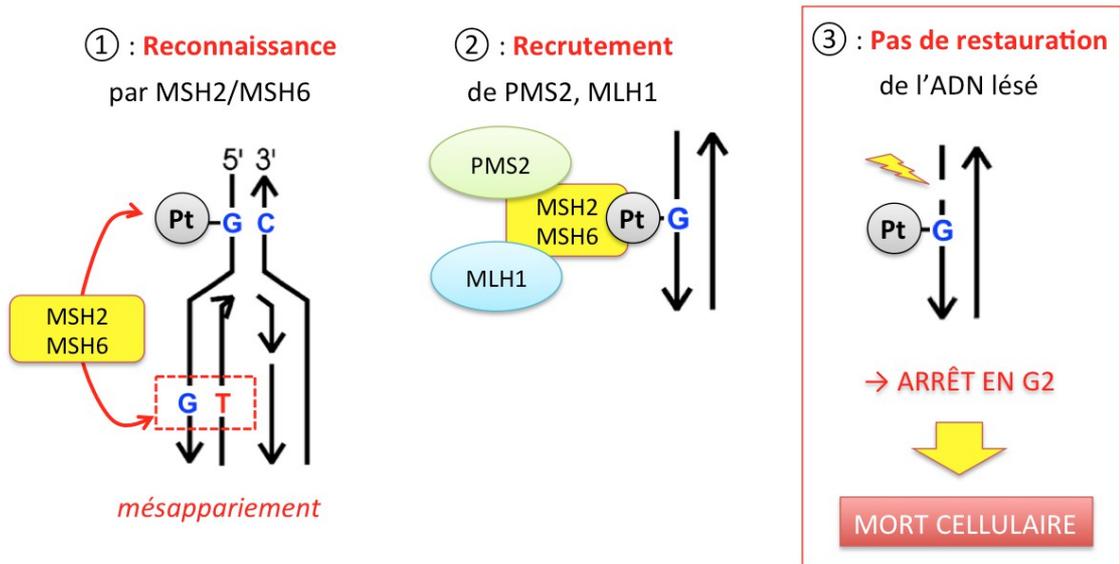
1. L'efficacité de la voie NER est équivalente pour tous les complexes utilisés en clinique (cisplatine, carboplatine et oxaliplatine)
2. L'augmentation de l'activité NER est une cause importante de résistance tumorale aux dérivés du platine. La protéine **ERCC1** (*Excision Repair Cross-Complementing 1*) est notamment *surexprimée* dans les *tumeurs ovariennes résistantes* au cisplatine.
3. À l'inverse, un déficit en système NER permet d'augmenter l'efficacité des traitements par les complexes de platine. (BOWDEN, 2014). Un *déficit en ERCC1* est fréquemment rencontré dans les tumeurs testiculaires : cela explique les très bons résultats obtenus avec le cisplatine dans ce type de cancer.

4.4.2.2 Système MMR (réparation des mésappariements de bases)

PRINCIPE

Cette voie est activée lorsque des bases mal appariées sont présentes sur les brins complémentaires d'ADN (exemple : G/T). Contrairement à la voie NER, qui répare les lésions sur l'ADN, la voie MMR contribue à la toxicité de ces dernières. Le fonctionnement normal du système MMR se décompose en 3 étapes successives :

- la **reconnaissance** du mésappariement par un complexe multiprotéique (**MSH2/MSH6**, assisté par les facteurs **MLH1** et **PMS2**)
- la **discrimination** entre brin néosynthétisé et brin parental
- la dernière étape comprend l'**excision** du fragment d'ADN portant l'anomalie, suivie d'une **resynthèse** et d'une **ligation** (permettant de rétablir la continuité du brin d'ADN).



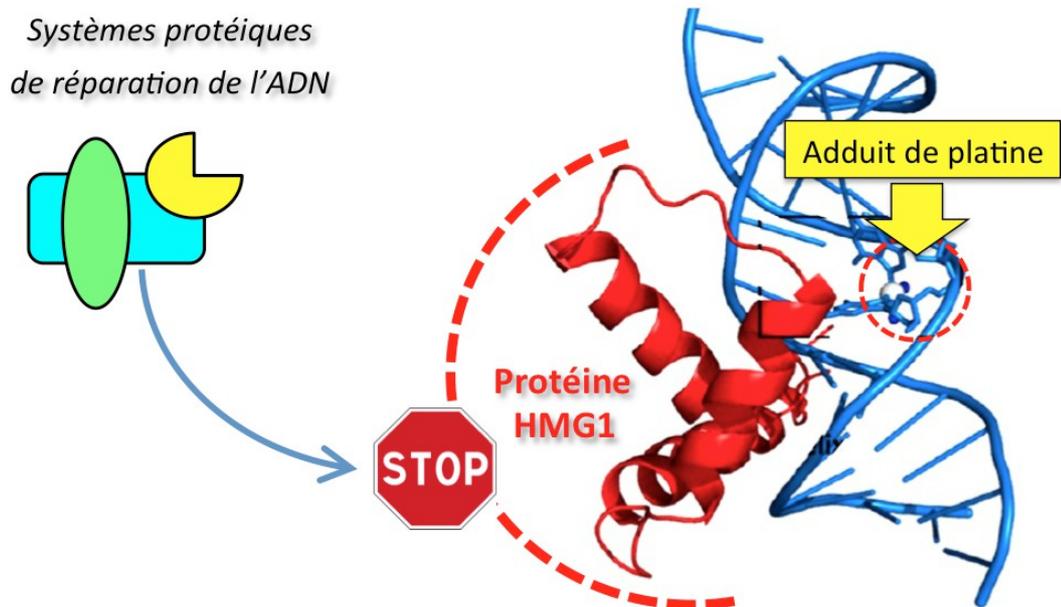
Fonctionnement simplifié du système MMR

COMMENTAIRES

1. Contrairement à la voie NER, la voie **MMR** n'a *aucun effet sur l'élimination des adduits* de platine.
2. Le système MMR intervient exclusivement dans la reconnaissance des adduits de **diammineplatine**. Les adduits d'**OXALIPLATINE** ne sont pas reconnus par le système MMR
3. La voie MMR contribue à *potentialiser la cytotoxicité* du **CISPLATINE** et du **CARBOPLATINE** : l'absence de réparation conduit à un arrêt en phase G2 du cycle cellulaire et à l'induction de l'apoptose.

4.4.2.3 Protéines à domaine HMG

Les protéines de la famille HMG (*High Mobility Group*) ont un **rôle modulateur** dans la réparation des adduits de platine. Elles possèdent une forte affinité pour les adduits et sont capables d'exercer un "effet protecteur" vis-à-vis de ces adduits. Les protéines HMG bloquent l'action des systèmes de réparation de l'ADN et contribuent à prolonger les effets inhibiteurs des adduits de platine à l'égard de la transcription et de la réplication (blocage de la synthèse translésionnelle).



Rôle des protéines à domaine HMG dans la protection des adduits Pt/ADN

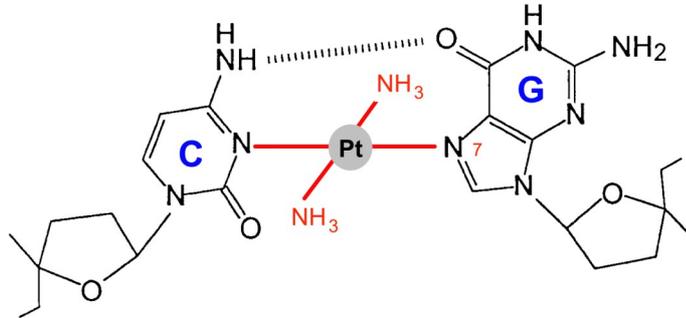
De nombreuses protéines à domaine HMG ont été identifiées dans les tumeurs testiculaires, ce qui explique la sensibilité de ces tumeurs aux dérivés du platine. La protéine HMGB1 présente la particularité de se fixer sur les ponts entre deux guanines consécutives (de type 1,2-GG) : cette protéine reconnaît les adduits formés par le

CISPLATINE et le **CARBOPLATINE**, mais ne se fixe pas sur ceux du **TRANSPLATINE**. Ces derniers sont donc plus facilement réparables et cela permet de comprendre la faible activité cytotoxique du TRANSPLATINE.



Complément

Le TRANSPLATINE possède une faible cytotoxicité, comparativement au CISPLATINE. La géométrie de ce complexe est incompatible avec la formation d'adduits intrabrins entre bases adjacentes. Le transplatine établit principalement des pontages interbrins :



Adduits TRANSPLATINE/ADN (d'après ERXLEBEN A. et al, 2002)

La faible activité cytotoxique du TRANSPLATINE peut s'expliquer par une réparation plus facile des adduits entre brins complémentaires.

5.1 CISPLATINE

5.1.1 INDICATIONS

INDICATIONS DU CISPLATINE

Le CISPLATINE est principalement utilisé dans le traitement des tumeurs solides affectant les organes génito-urinaires et les voies respiratoires :

- cancers du testicule (tumeurs séminomateuses métastasiées)
- cancers de l'ovaire et du col de l'utérus,
- cancers de la vessie et de l'uretère,
- cancers O. R. L. (tumeurs épidermoïdes) et bronchiques.

DCI, ND, Présentation	Administration	Posologie
cisplatine (Cisplatyl) Flacons de 10 mg, 25 mg et 50 mg	Hyperhydratation OBLIGATOIRE <ul style="list-style-type: none"> • Voie IV • Voie intrapéritonéale 	20 mg/m ² /j pendant 5 jours en perfusion continue sur 24 h 50 à 100 mg/m ² en une seule injection (cycles répétés toutes les 3 ou 4 semaines)

Tableau 7 ADMINISTRATION ET POSOLOGIE



Attention : À PROPOS DE L'HYPERHYDRATATION OBLIGATOIRE LORS D'UNE CHIMIOTHÉRAPIE AU CISPLATINE

Elle est indispensable pour prévenir la NÉPHROTOXICITÉ très importante du CISPLATINE.

1. Patient hospitalisé

Le but est de maintenir une diurèse abondante (au moins de 100 mL/h).

L'hyperhydratation doit être réalisée à l'aide de sérum salé isotonique et doit être débutée au moins 12 h avant l'administration de cisplatine et maintenue pendant les 24 h qui suivent.

Le volume du sérum salé à perfuser est généralement de 500 à 1000 mL, par tranche de 2 à 4 h.

2. Patient non-hospitalisé (chimiothérapie en hôpital de jour)

L'hydratation se fait *per os*, la veille et le lendemain de la chimiothérapie : 2 à 3 litres d'eau riche en sodium par jour.

5.1.2 EFFETS INDÉSIRABLES

Les inconvénients majeurs du CISPLATINE concernent l'atteinte **rénale** et la toxicité **auditive**, toutes deux étant *doses-dépendantes, avec effet cumulatif*.

TOXICITÉ RÉNALE

Le cisplatine est responsable, dans 25 à 75 % des cas, de lésions tubulaires se traduisant d'abord par une polyurie, puis par une réduction du débit de filtration glomérulaire. Une atteinte chronique conduit à l'insuffisance rénale, généralement réversible.

L'explication de la très forte néphrotoxicité du cisplatine demeure à ce jour incomplètement élucidée. Elle pourrait résulter d'un *épuiement cellulaire en glutathion à l'origine d'une surproduction intracellulaire d'espèces réactives oxygénées* (cf. Néphrotoxicité du Cisplatine p 43) (ROS), responsables des dommages cellulaires rénaux.



Prudence en cas d'association avec d'autres **médicaments néphrotoxiques** (AINS, ...)

TOXICITÉ AUDITIVE

Une ototoxicité est observée chez 1/3 des patients ayant reçu une dose unique de cisplatine de 50 mg/m². Elle se manifeste par :

- des acouphènes[⊗] ;
- une diminution de l'acuité auditive aux hautes fréquences (4000 à 8000 Hz), pouvant être unilatérale ou bilatérale.
- la toxicité auditive du cisplatine peut se traduire par une *surdité irréversible*. Les mécanismes responsables de l'ototoxicité sont comparables à ceux décrits pour la néphrotoxicité (hyperproduction d'espèces radicalaires, activation de la voie des caspases et apoptose cellulaire).



Prudence en cas d'association avec d'autres **médicaments ototoxiques** (aminosides antibactériens, ...)

AUTRES TOXICITÉS

- **Réactions gastro-intestinales** Le CISPLATINE figure parmi les produits **les plus  m tissants** de la chimiothérapie anticancéreuse. Des nausées et des vomissements marqués se manifestent chez presque tous les patients traités avec le cisplatine. Leur gravité impose parfois l'arrêt du traitement.
- **Réactions hématologiques** Dépression médullaire avec leucopénie, thrombocytopénie, anémie.
- **Neurotoxicité** Le cisplatine peut entraîner des neuropathies périphériques dont le mécanisme semble diff rent de celles provoquées par l'OXALIPLATINE.

5.2 CARBOPLATINE

INDICATIONS

Le CARBOPLATINE est classé parmi les complexe de platine de deuxième génération. Il possède globalement les mêmes indications que le CISPLATINE : traitement des cancers pulmonaires, gynécologiques, uro-génitaux, des VADS[⊗], les cancers du sein.

- *Avantage* : marge thérapeutique élargie comparativement au CISPLATINE (toxicité rénale très diminuée)
- *Inconvénient* : existence de résistances croisées avec le CISPLATINE (s'expliquant par la structure commune des adduits formés par les deux platines)

DCI, ND, Présentation	Administration	Posologie
carboplatine (Paraplatine) Flacons de 50 mg, 150 mg et 450 mg	Voie IV (en perfusion lente de 30 min).	300 � 400 mg/m ² (toutes les 4 semaines)

Tableau 8 Administration, posologie

EFFETS INDÉSIRABLES

- **TOXICITÉ HÉMATOLOGIQUE**
Il s'agit de la toxicité **limitante**. Le CARBOPLATINE est plus toxique du point de vue hématologique que le CISPLATINE. La fréquence des neutropénies est importante, mais la toxicité la plus spectaculaire est la thrombocytopénie, qui peut être profonde et prolongée, à l'origine d'un risque hémorragique.
- **AUTRES TOXICITÉS**
Les autres complications sont moindres que dans le cas du cisplatine, en particulier au niveau neurologique (y compris auditif), au niveau de la fonction rénale et en termes de toxicité digestive (nausées et vomissements). Le CARBOPLATINE n'est pas considéré comme neurotoxique.

5.3 OXALIPLATINE

INDICATIONS

La principale est le traitement des cancers colorectaux réfractaires au 5-FU (5-fluorouracile).

Le cancer colorectal héréditaire non polyposique est un exemple d'atteinte liée à une voie MMR défectueuse. L'intérêt de l'OXALIPLATINE réside dans son efficacité cytotoxique indépendante du système MMR.

DCI, ND, Présentation	Administration	Posologie
oxaliplatine (Eloxatine) Flacons de 50 mg et 100 mg	Voie IV (en perfusion de 2 à 6 heures dans 250 à 500 mL de glucose isotonique) Sans hyperhydratation préalable	130 mg/m ² de surface corporelle (toutes les 3 semaines)

Tableau 9 Administration, posologie



EFFETS INDÉSIRABLES

Contrairement au CISPLATINE, l'OXALIPLATINE en monothérapie est relativement bien toléré et présente une faible toxicité rénale. Il est peu émétisant et les réactions hématologiques sont modestes.

- **TOXICITÉ NEUROLOGIQUE**

La toxicité **limitante** est le développement d'une neurotoxicité, principalement sous forme de neuropathies périphériques.

- **Neurotoxicité aiguë** Elle concerne près de 80 % des patients traités : elle est dose-dépendante et régresse dans les mois qui suivent le traitement. Ce sont des dysesthésies= des paresthésies= des extrémités (mains, pieds), ou des manifestations neuro-musculaires (crampe de la mâchoire)
- **Neurotoxicité cumulative** Il s'agit d'une toxicité chronique apparaissant pour une dose cumulée de 800 mg/m² d'OXALIPLATINE. Le mécanisme semble différent des neuropathies induites par le CISPLATINE. L'OXALIPLATINE pourrait interagir avec les canaux sodium voltage dépendants sensibles au Ca⁺⁺ (à l'origine d'une augmentation de l'influx cellulaire de Na⁺). Un mécanisme hypothétique suggère l'implication du fragment oxalate libéré lors de l'activation de l'OXALIPLATINE : l'ion oxalate est un chélateur du Ca⁺⁺ et pourrait masquer la forme ionisée. Le déficit en Ca⁺⁺ libre intracellulaire serait responsable de l'ouverture des canaux sodiques, à l'origine des neuropathies.

- **AUTRES TOXICITÉS**Elles apparaissent le plus souvent lorsque l'OXALIPLATINE est associé avec d'autres agents cytotoxiques :en association avec le 5-FU, les toxicités gastro-intestinales et hématologiques augmentent (les mucites= semblent résulter surtout de la présence de 5-FU dans le protocole)

6.1 Exercice : QUESTION 1

[Solution n°1 p 47]

QCM

Concernant la solubilité des complexes de platine, donnez la (ou les) proposition(s) exacte(s) :

- | | |
|--------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | A- Le carboplatine est plus hydrosoluble que le cisplatine |
| <input type="checkbox"/> | B- L'oxaliplatine est moins hydrosoluble que le cisplatine |
| <input type="checkbox"/> | C- le cisplatine est le plus hydrosoluble des complexes utilisés en thérapeutique |

6.2 Exercice : QUESTION 2

[Solution n°2 p 47]

QCM

Concernant la réactivité des complexes de platine, quelles sont les affirmations exactes :

- | | |
|--------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | A- En milieu aqueux riche en chlorures, le cisplatine donne des aqua-complexes |
| <input type="checkbox"/> | B- Les carboxylato-platines sont instables en présence d'une forte concentration en chlorures |
| <input type="checkbox"/> | C- Le cisplatine est instable en milieu alcalin |
| <input type="checkbox"/> | D- Le carboplatine est stable en milieu neutre |

6.3 Exercice : QUESTION 3

[Solution n°3 p 48]

QCM

À propos des incompatibilités physico-chimiques, cochez les affirmations exactes :

- | | |
|--------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | A- L'ajout d'un soluté de NaCl 0,9% dans une perfusion de carboplatine entraîne un précipité noir |
| <input type="checkbox"/> | B- L'ajout d'un soluté de NaCl 0,9% dans une perfusion de carboplatine entraîne un précipité de cisplatine |
| <input type="checkbox"/> | C- un milieu aqueux basique favorise la formation d'aqua-complexes |
| <input type="checkbox"/> | D- Les aqua-complexes sont plus toxiques que les hydroxo-complexes |
| <input type="checkbox"/> | E- L'oxaliplatine ne peut pas être dilué avec un soluté de NaCl 0,9% |

6.4 Exercice : QUESTION 4

[Solution n°4 p 48]

QCM

Cochez la (ou les) affirmation(s) exacte(s) au sujet du mécanisme d'action cytotoxique des complexes du platine :

- | | |
|--------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | A- il met en jeu leurs propriétés nucléophiles |
| <input type="checkbox"/> | B- il résulte de leurs propriétés électrophiles |
| <input type="checkbox"/> | C- il correspond à un processus d'intercalation dans l'ADN |
| <input type="checkbox"/> | D- il est identique à celui des agents alkylants |

6.5 Exercice : QUESTION 5

[Solution n°5 p 49]

QCM

Quelles sont les propositions exactes concernant les résistances tumorales à l'égard des complexes de platine ?

- | | |
|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | A- Il existe des résistances croisées entre le cisplatine et le carboplatine |
| <input type="checkbox"/> | B- Le système NER ne reconnaît que les adduits oxaliplatine/ADN |
| <input type="checkbox"/> | C- Les résistances au CISPLATINE peuvent résulter d'une déficience du système NER |
| <input type="checkbox"/> | D- Le système MMR potentialise la toxicité du cisplatine et du carboplatine |
| <input type="checkbox"/> | E- Les adduits oxaliplatine/ADN ne sont pas reconnaissables par le système MMR |

6.6 Exercice : QUESTION 6

[Solution n°6 p 49]

QCM

Quelles sont les propositions exactes concernant les effets indésirables des complexes de platine ?

- | | |
|--------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | A- Le cisplatine et l'oxaliplatine sont neurotoxiques |
| <input type="checkbox"/> | B- Une hyperhydratation du patient est obligatoire pour tous les complexes de platine |
| <input type="checkbox"/> | C- Le cisplatine est le dérivé le plus émétisant |
| <input type="checkbox"/> | D- L'inconvénient majeur du carboplatine est une toxicité hématologique |
| <input type="checkbox"/> | E- Le cisplatine peut entraîner une surdité irréversible |

7.1 Découverte des effets des complexes de platine sur la division bactérienne

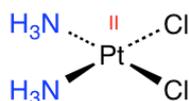
Barnett ROSENBERG et al., Nature, 1965, Vol. 205, p. 698-699

L'application d'un courant électrique entre deux électrodes de platine placées dans un milieu nutritif contenant une culture d'*Escherichia coli* a permis d'observer une inhibition de la division du micro-organisme.

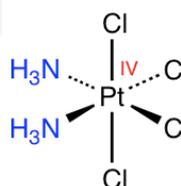
L'analyse du système a révélé la présence de divers complexes de platine formés à partir des sels d'ammonium apportés par le milieu nutritif.

- **complexes du platine (II)** : *cis* et *trans*-[PtCl₂(NH₃)₂]
- **complexes du platine (IV)** : *cis* et *trans*-[PtCl₄(NH₃)₂]

COMPLEXES « CIS »



cis-diamminedichloroplatine(II)

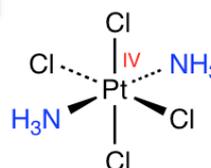


cis-diamminetétrachloroplatine(IV)

COMPLEXES « TRANS »



trans-diamminedichloroplatine (II)



trans-diamminetétrachloroplatine (IV)

Complexes de platine identifiés dans l'expérience de ROSENBERG

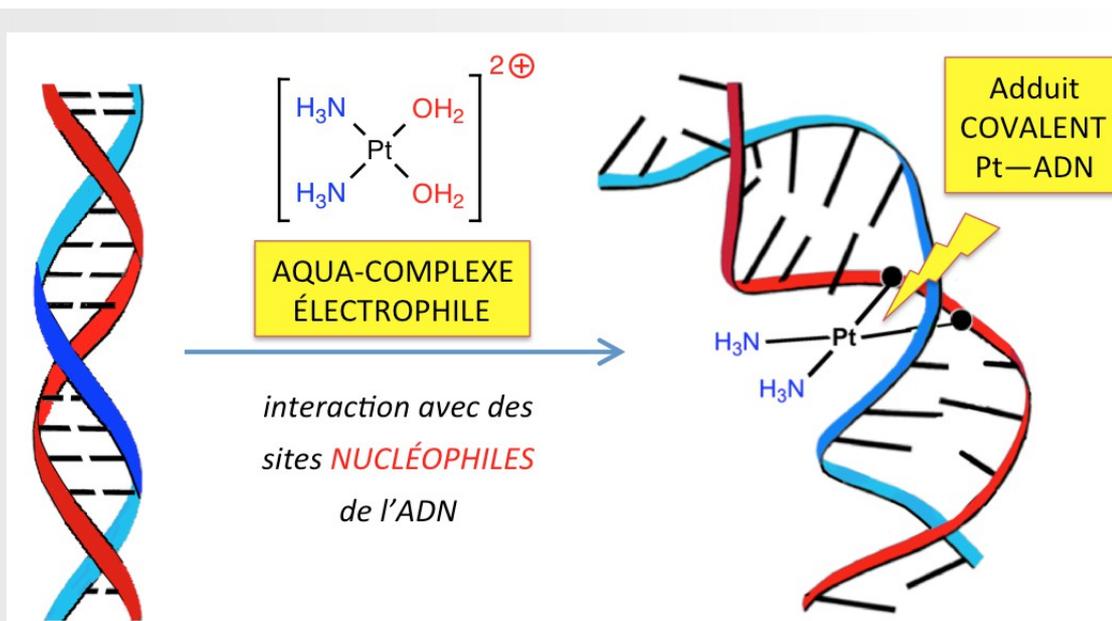
L'origine de l'effet cytostatique fut principalement expliquée par les complexes possédant une géométrie "*cis*". Les isomères *trans* n'ont révélé qu'une très faible activité inhibitrice sur la division cellulaire d'*E. coli*.

7.2 Agents alkylants : généralités



Fondamental

Les médicaments à base de platine utilisés en cancérologie sont des agents **CYTOTOXIQUES** : ces composés ont pour cible principale l'ADN et sont traditionnellement classés parmi les **agents ALKYLANTS**. Les complexes de platine antitumoraux se comportent comme des agents **ÉLECTROPHILES** : les ligands labiles sont facilement déplaçables par des espèces **NUCLÉOPHILES**.



Les complexes de platine se comportent comme des agents électrophiles

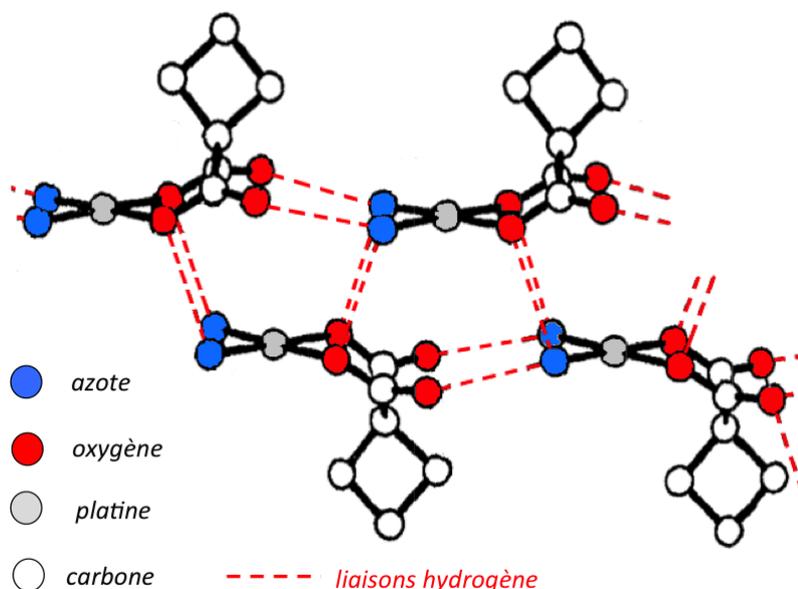
Les bases constitutives de l'ADN sont les principaux nucléophiles azotés impliqués dans l'établissement de liaisons covalentes fortes avec les complexes de platine. À la différence des agents alkylants classiques qui forment des liaisons [azote-carbone], ces médicaments sont responsables d'adduits de type [azote-métal].

7.3 Carboplatine : liaisons H intermoléculaires

L'établissement de liaisons hydrogène entre le carboplatine et les molécules d'eau environnantes n'a pas été formellement démontré.

✚ À l'état cristallin, on a mis en évidence de nombreuses **liaisons H intermoléculaires** (entre complexes inclus dans la maille cristalline). Ces liaisons H faisant intervenir :

- d'une part, les atomes d'oxygène des ligands carboxylato ;
- d'autre part, les hydrogènes des ligands ammine appartenant à un complexe adjacent.



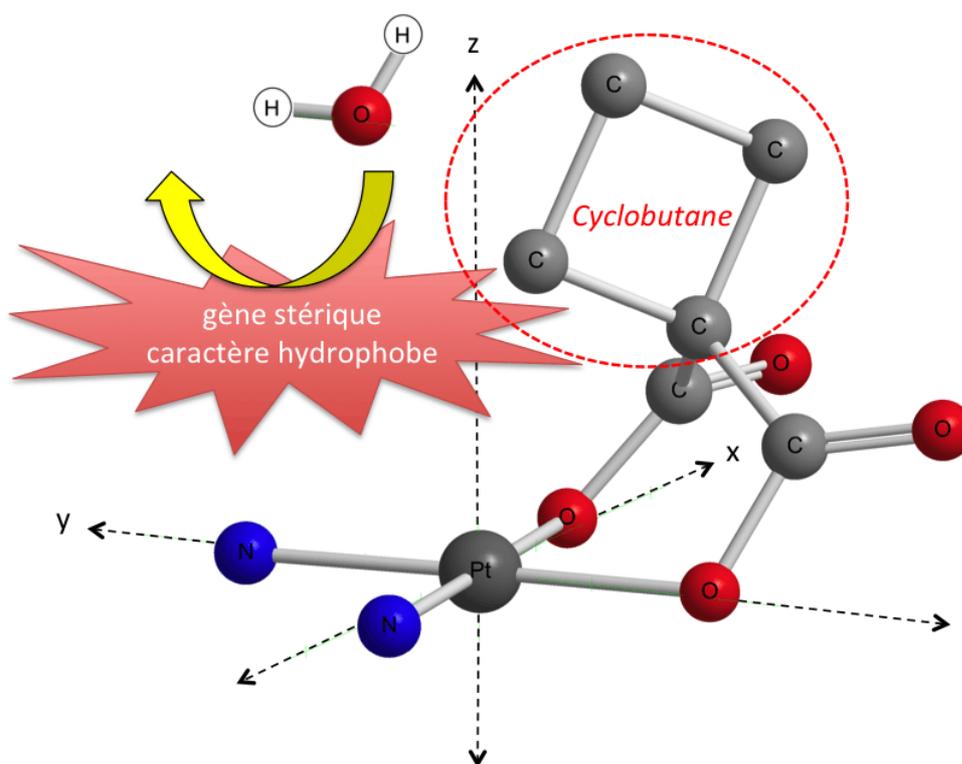
CARBOPLATINE : Liaisons H intermoléculaires (d'après NEIDLE S. et al., 1980)

Des études sur des **solutions aqueuses concentrées de carboplatine** ont montré que des **liaisons H** du même type peuvent également exister et sont à l'origine de la **formation de dimères**. Ces auto-associations pourraient expliquer, en partie, la grande stabilité du carboplatine en solution aqueuse.

7.4 Inertie du carboplatine en milieu aqueux neutre

Plusieurs arguments permettent d'expliquer la grande inertie du CARBOPLATINE à l'égard de l'hydrolyse.

- La structure bidentée du ligand dicarboxylato possède une **structure rigide** résultant de l'effet chélate : cet effet participe à la stabilisation du cycle oxygéné.
- L'analyse radiocristallographique du CARBOPLATINE montre que l'un des groupes méthylènes du motif cyclobutane occupe dans l'espace une position proche de l'axe z passant par l'atome de platine. Deux mécanismes complémentaires se conjuguent pour empêcher l'approche axiale du métal par une molécule d'eau :
 - d'une part, *l'encombrement stérique* généré par ce chaînon méthylénique,
 - d'autre part, le *caractère hydrophobe* du cycle hydrocarboné.



Résistance à l'hydrolyse du CARBOPLATINE : rôle du cyclobutane

7.5 Réactivité des divers complexes de platine à l'égard des chlorures



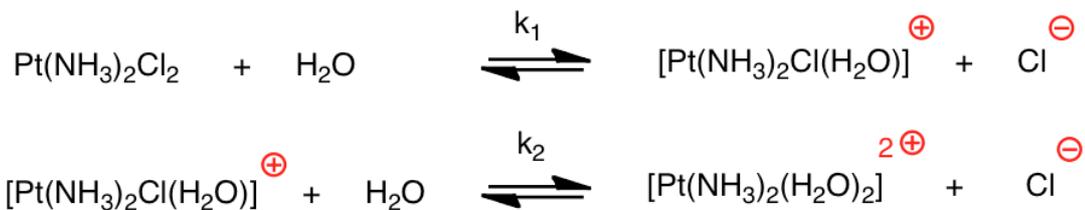
Remarque

Les platines antitumoraux réagissent différemment en fonction de la **concentration en ions chlorure** dans les milieux biologiques.



CISPLATINE

Dans le secteur plasmatique, riche en chlorures (≈ 100 mM), l'équilibre d'hydrolyse est déplacé vers le complexe chloré, ce qui explique la **stabilité du cisplatine dans le compartiment sanguin**. Par contre, dans le milieu intracellulaire, la faible teneur en ions Cl^- (≈ 4 mM) est favorable à la formation d'espèces hydratées, dont la demi-vie est voisine de deux heures.



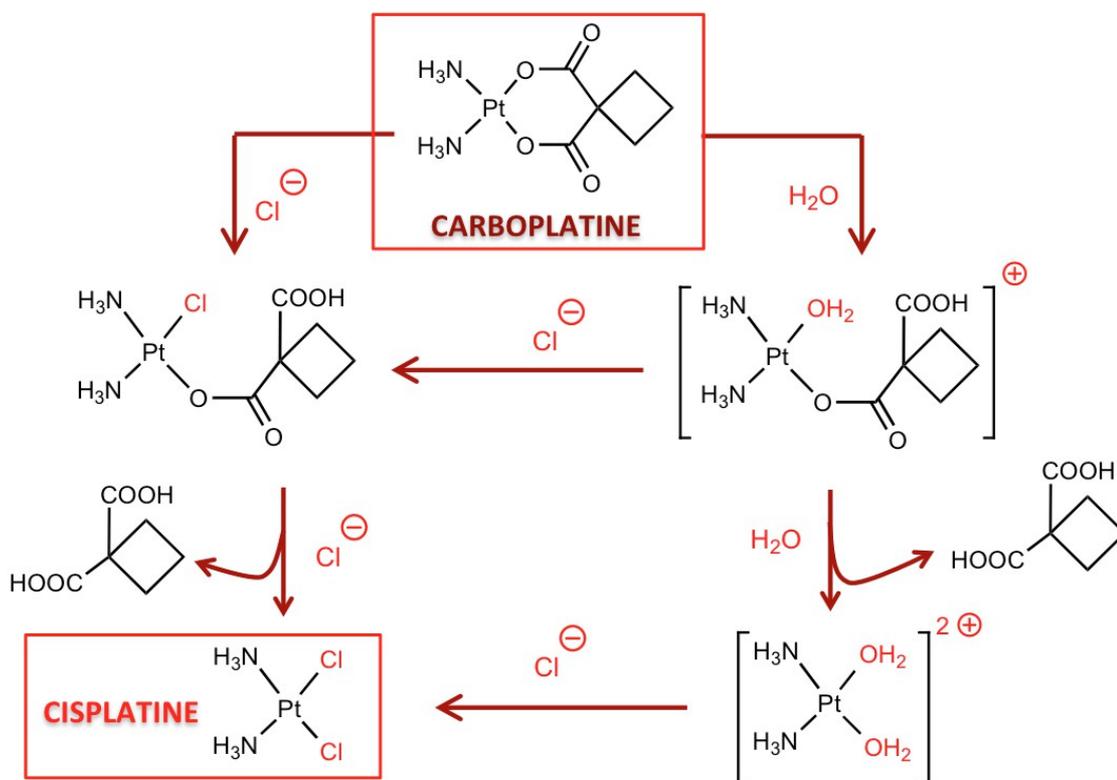
Transformation du cisplatine en aqua-complexes : influence des chlorures



CARBOXYLATO-PLATINES

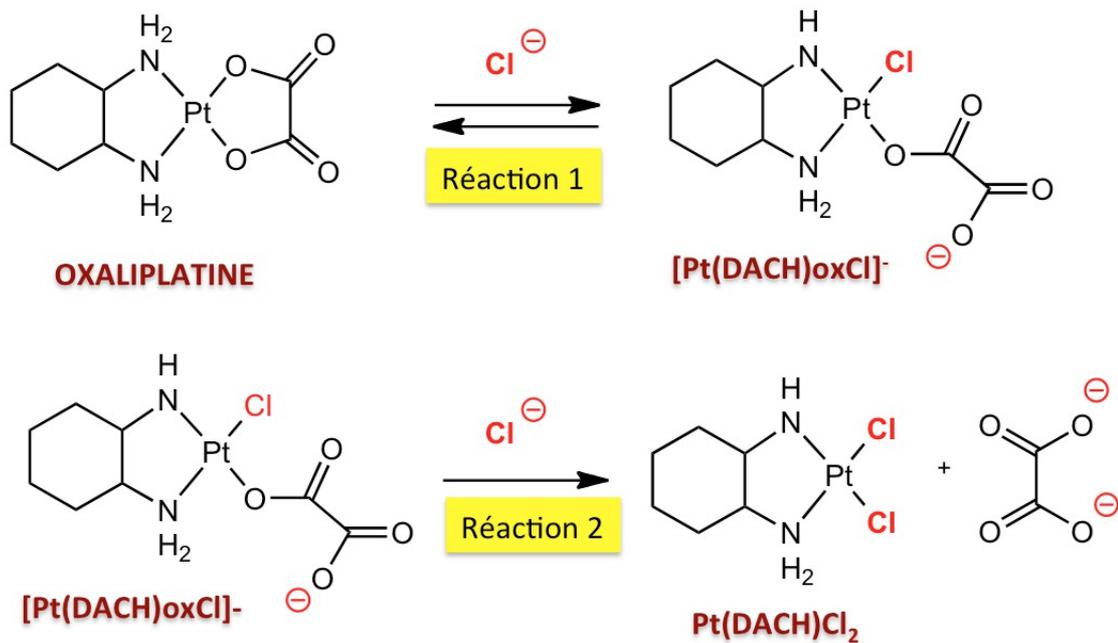
À l'inverse du cisplatine, le carboplatine et l'oxaliplatine sont instables dans le compartiment sanguin : une concentration élevée en ions Cl^- provoque l'ouverture du chélate oxygéné.

- **Les solutions de CARBOPLATINE** se dégradent en subissant à la fois des réactions d'échange avec des molécules d'eau et des substitutions nucléophiles par les ions Cl^- .



Réactivité du carboplatine en présence de chlorures

- Les solutions d'**OXALIPLATINE** se décomposent rapidement :



Dégradation de l'oxaliplatine en présence d'ions chlorure

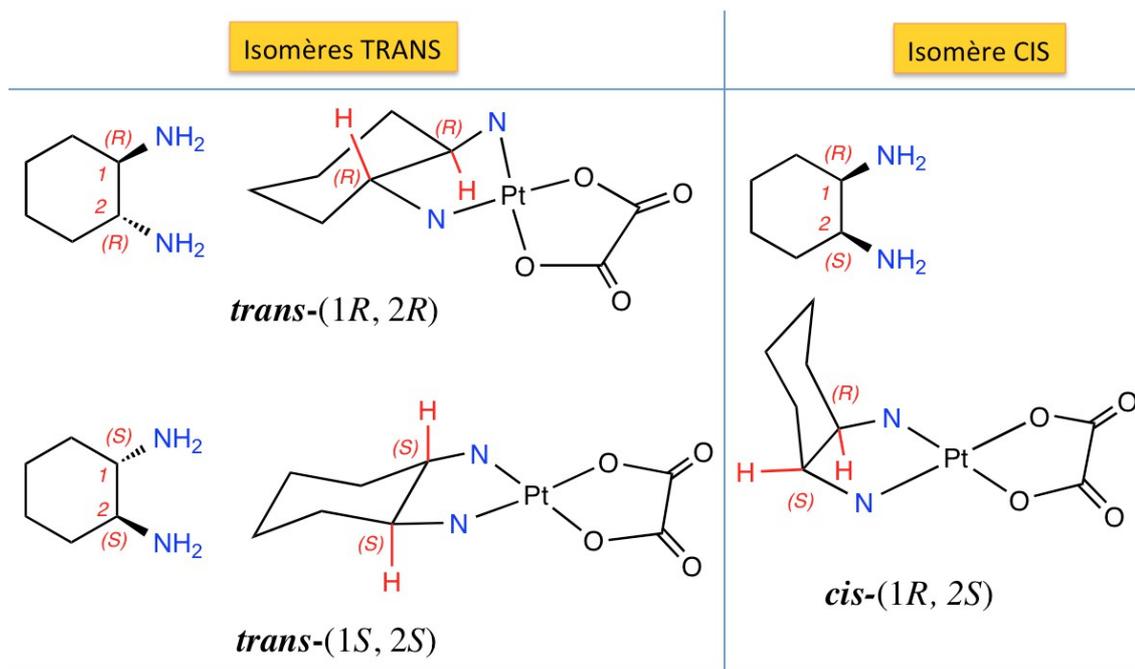
1. L'ouverture du cycle oxygéné conduit à un complexe monochloro-monooxalato : **[Pt(DACH)oxCl]⁻**
2. L'action d'un 2e anion chlorure entraîne la formation du complexe **Pt(DACH)Cl₂** avec libération du fragment oxalate.

7.6 Stéréochimie des DACH-platines

La présence d'un ligand de type DACH dans l'**OXALIPLATINE** a permis d'obtenir un profil thérapeutique très intéressant puisque ce composé s'est révélé **actif sur des lignées cellulaires tumorales résistantes au CISPLATINE**. Cela explique les très nombreuses recherches consacrées à la préparation de complexes de platine cytotoxiques renfermant ce motif structural et regroupés sous la terminologie de **DACH-platines**.

STÉRÉOCHIMIE

Le ligand 1,2-DACH possède deux centres chiraux, ce qui donne lieu à plusieurs configurations possibles se différenciant à la fois par l'isomérisie géométrique (*cis* ou *trans*) des deux substituants du cycle et par l'isomérisie *R* ou *S* propre à chaque centre asymétrique.



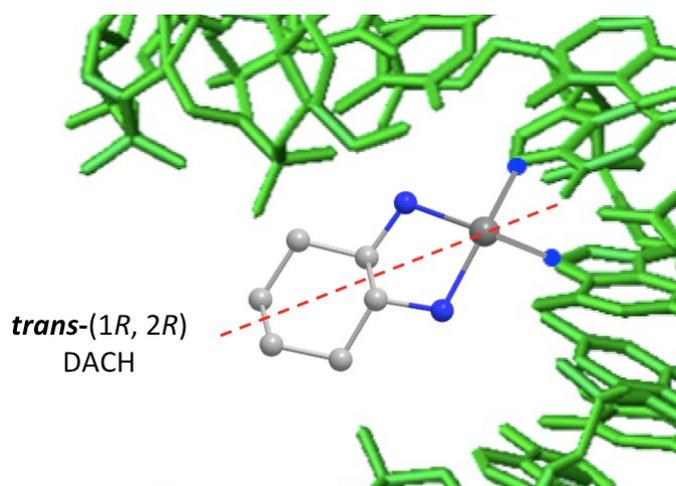
Stéréochimie des DACH Platines

7.7 À propos de l'inactivité de l'isomère cis de l'Oxaliplatine

Les isomères des DACH platines se différencient par leur structure tridimensionnelle : le cycle hexagonal s'oriente différemment dans l'espace en fonction de l'isomérisie cis ou trans du système 1,2-diaminocyclohexane.

✚ Cas de l'isomère TRANS

Dans l'OXALIPLATINE, le cyclohexane se situe dans approximativement dans le même plan que celui contenant les ligands entourant l'atome de platine : globalement, la molécule peut être considérée comme "linéaire".

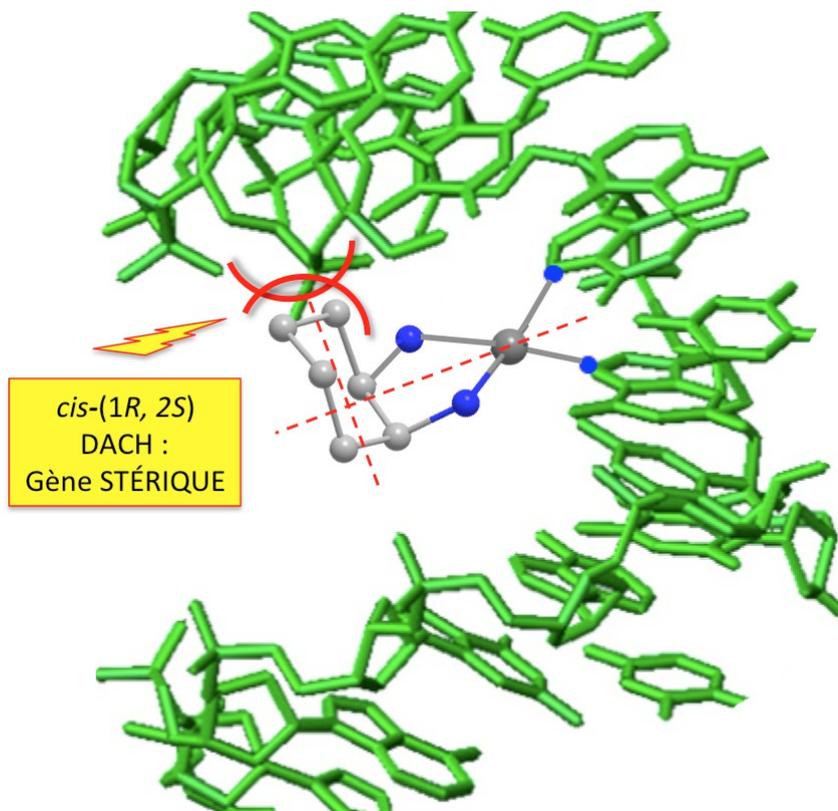


Structure d'un adduit trans-DACH/ADN

✚ Cas de l'isomère CIS

Le motif cis-DACH est caractérisé par une orientation du cyclohexane perpendiculaire par rapport au plan carré du complexe métallique.

Une telle géométrie est très défavorable pour l'établissement de pontages intrabins avec l'ADN : la forte interaction stérique ne permet que la formation d'adduits monofonctionnels, responsables d'une faible activité cytotoxique.

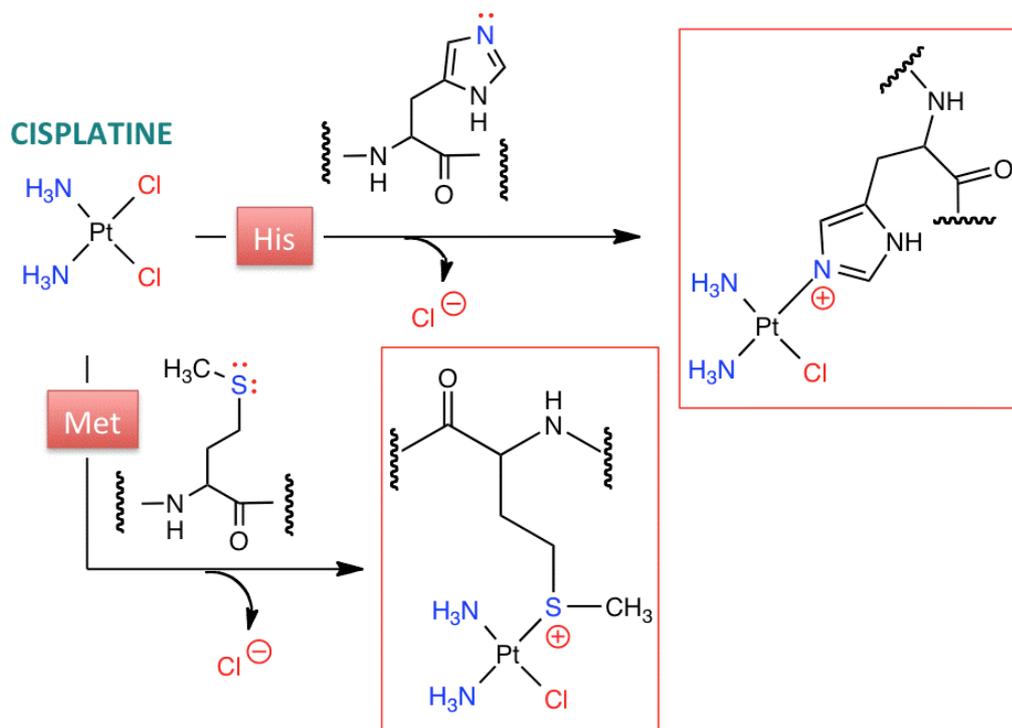


Difficulté de formation d'adduits avec le *cis*-DACH

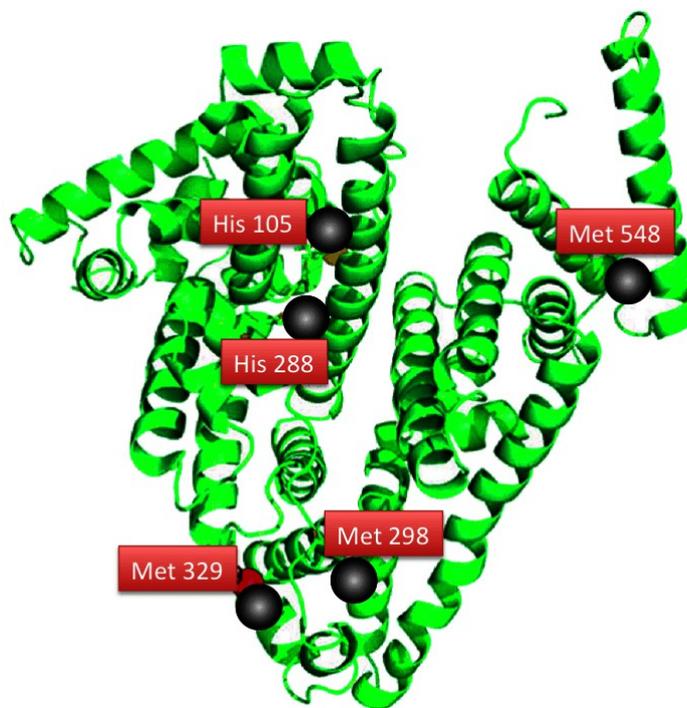
7.8 Interactions cisplatine/sérum albumine

La sérum albumine représente la protéine circulante la plus abondante (environ 52 % de toutes les protéines sériques). Elle est considérée comme la principale protéine intervenant dans la séquestration des complexes de platine antitumoraux dans le secteur sanguin. Divers groupes nucléophiles sont impliqués dans l'établissement de liaisons de coordination avec le métal :

- le principal site **nucléophile AZOTÉ** est apporté par le cycle *imidazole* des histidines ;
- les sites **nucléophiles SOUFRÉS** sont le groupe *thiol* des cystéines, et surtout le motif *thio-éther* des méthionines.



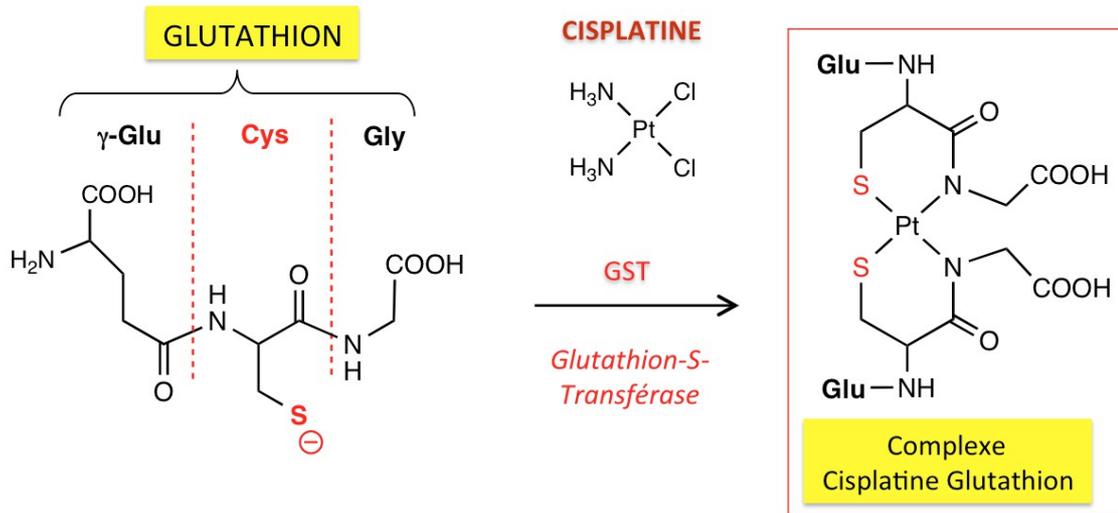
Réactions du cisplatine avec les résidus Histidine et Méthionine



Sites de fixation du cisplatine sur la sérum-albumine (d'après FERRARO G. et al., 2015)

7.9 Glutathion et mécanismes de résistance

Le GLUTATHION (GSH) est un tripeptide correspondant à l'enchaînement gamma-L-glutamyl-L-cystéinyglycine, présent dans le cytoplasme à concentrations importantes (0,5-10 mM) : c'est le thiol le plus abondant du secteur intracellulaire.



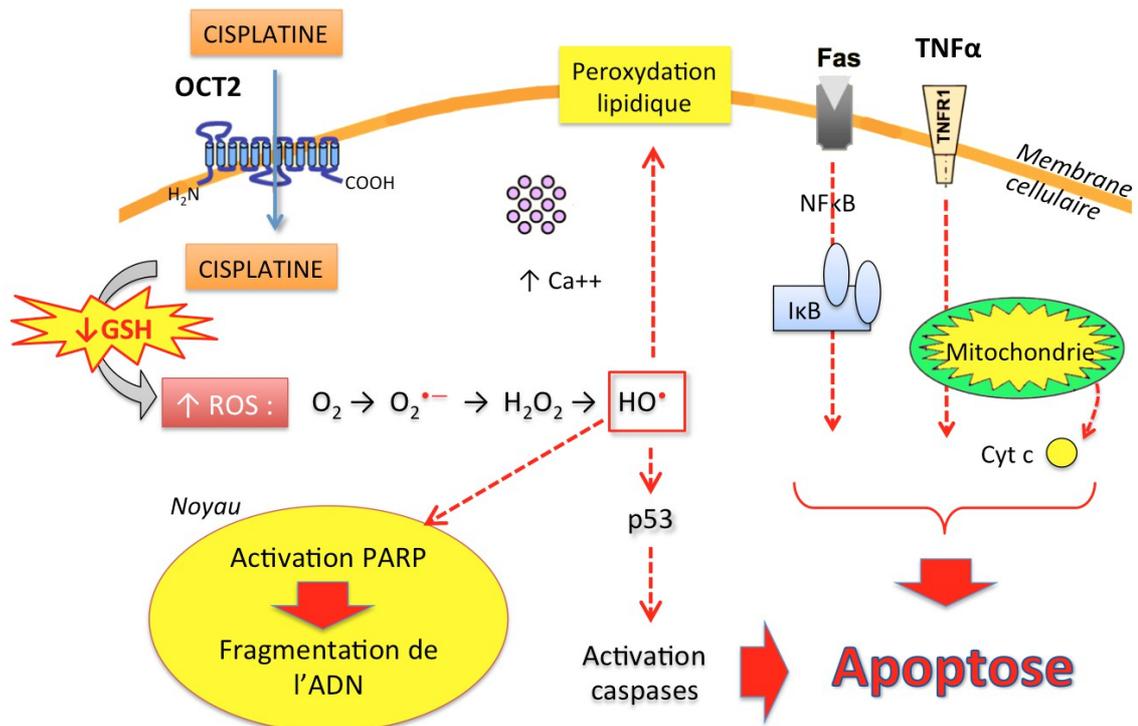
Complexation du CISPLATINE par 2 molécules de Glutathion

Le pouvoir nucléophile élevé du SOUFRE permet une complexation très rapide du CISPLATINE : la détoxification met en jeu un efflux cellulaire du complexe formé selon un transport ATP-dépendant. Bien que la contribution exacte du glutathion dans la détoxification des complexes de platine fasse l'objet de travaux contradictoires, le GSH participe vraisemblablement à la résistance développée par certaines lignées tumorales.

7.10 Néphrotoxicité du Cisplatine

Le mécanisme initial pourrait être un *épuiement des réserves cellulaires* en GSH. Le glutathion constitue un élément clé dans la défense anti-oxydante de l'organisme. Un déficit en glutathion favoriserait la formation accrue d'*espèces oxygénées réactives* (ROS), à l'origine de multiples dommages cellulaires. Le radical hydroxyle (HO[•]), doté d'une très forte réactivité, entraîne :

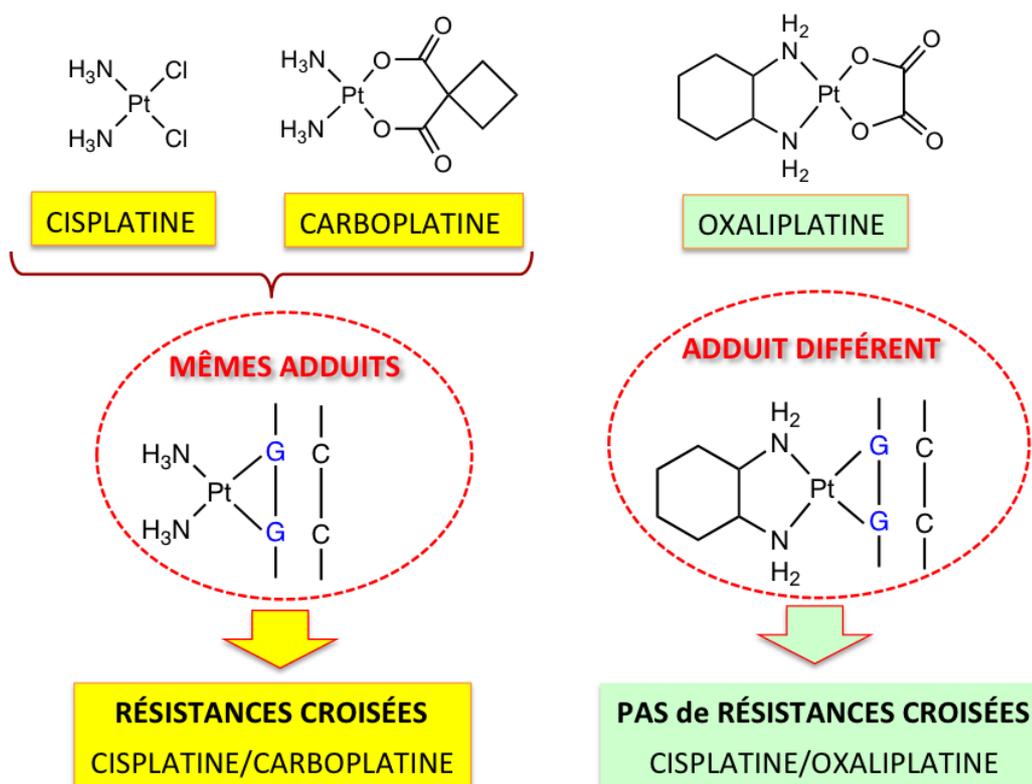
- la peroxydation lipidique de la membrane cellulaire,
- l'oxydation de nombreuses protéines,
- l'oxydation de l'ADN
- des altérations mitochondriales avec libération de cytochrome c dans le cytosol. L'activation de la protéine p53 et de la voie des caspases sont des processus à l'origine du déclenchement de l'apoptose cellulaire.



Mécanismes hypothétiques de la néphrotoxicité du CISPLATINE
(d'après CHIRINO, 2009)

Le transporteur membranaire **OCT2** (*Organic Cation Transporter2*) présent sur la membrane basolatérale des cellules tubulaires proximales reconnaît le CISPLATINE mais pas le CARBOPLATINE. Cette particularité expliquerait l'absence d'accumulation de CARBOPLATINE dans les cellules tubulaires rénales, et par conséquent la faible néphrotoxicité de ce médicament.

7.11 Résistances croisées entre complexes de platine



Résistances croisées

7.12 Bibliographie

- **ABRAMKIN S.A.** et al. (2010) : (1R,2R,4R)-4-Methyl-1,2-cyclohexanediamine}oxalatoplatinum(II): A Novel Enantiomerically Pure Oxaliplatin Derivative Showing Improved Anticancer Activity in Vivo, *J. Med. Chem.*, 53, 7356-7364.
- **ALBERTO M.E.** et al. (2008) : The Degradation Pathways in Chloride Medium of the Third Generation Anticancer Drug Oxaliplatin. *Journal of Physical Chemistry B*, 112, 10765-10768.
- **ARNESANO F.** et al. (2015) : Effect of chirality in platinum drugs *Coordination Chemistry Reviews*, 284, 286-297
- **BOWDEN N.A** (2014) : Nucleotide excision repair: Why is it not used to predict response to platinum-based chemotherapy? *Cancer Letters*, 346, 163-171
- **CASINI A., REEDIJK J.** (2012) : Interactions of anticancer Pt compounds with proteins: an overlooked topic in medicinal inorganic chemistry? *Chemical Science*, 3, 3135-3144.
- **CHATELUT E.** (2011) : Pharmacologie des dérivés du platine : différences entre les trois composés et les facteurs de variabilité entre patients. *Bulletin du Cancer*, 98, 1253-1261.
- **CHIRINO Y.I., PEDRAZA-CHAVERRI J** (2009) : Role of oxidative and nitrosative stress in cisplatin-induced nephrotoxicity *Experimental and Toxicologic Pathology*, 61, 223-242
- **CRIDER S.E.** et al. (2010) : Coordination of platinum therapeutic agents to met-rich motifs of human copper transport protein1, *Metallomics*, 2, 74-83.
- **DI PASQUA A.J.** et al. (2011) : Stability of carboplatin and oxaliplatin in their infusion solutions is due to self-association *Dalton Transactions*, 40, 4821-4825.
- **DU X.** et al. (2012) : Comparison between copper and cisplatin transport mediated by human copper transporter 1 (hCTR1) *Metallomics*, 4, 679-685.
- **ELJACK N.D.** et al. (2014) : Mechanisms of cell uptake and toxicity of the anticancer drug cisplatin. *Metallomics*, 6, 2126-2133.
- **ERXLEBEN A.** et al. (2002) : Model of the most abundant DNA interstrand cross-link of Transplatin: X-ray structures of two modifications and H bonding behavior in the solid state and in solution of trans-[Pt(NH₃)₂(1-MeC-N₃)(9-EtGH-N₇)](ClO₄)₂ × nH₂O (1-MeC/1-methylcytosine; 9-EtGH/9-ethylguanine),

Inorganica Chimica Acta, 339, 461-469.

- **FERRARO G.** et al. (2015) : Cisplatin binding to human serum albumin: a structural study. *Chemical Communications*, 51, 9436-9439.
- **JERREMALM E.** et al. (2004) : Oxaliplatin Degradation in the Presence of Chloride: Identification and Cytotoxicity of the Monochloro Monooxalato Complex *Pharmaceutical Research*, 21, 891-894.
- **JOHNSTONE T.C** (2014) : The crystal structure of oxaliplatin: A case of overlooked pseudo symmetry *Polyhedron*, 67, 429-435
- **KRUGER K.** et al. (2015) : Platinum-induced kidney damage: Unraveling the DNA damage response (DDR) of renal tubular epithelial and glomerular endothelial cells following platinum injury *Biochimica et Biophysica Acta*, 1853, 685-698.
- **LORD C.J., ASHWORTH A.** (2012) : The DNA damage response and cancer therapy, *Nature*, 481, 287-294.
- **LUCAS M.F.A.** et al. (2009) : Neutral and Acidic Hydrolysis Reactions of the Third Generation Anticancer Drug Oxaliplatin. *Journal of Physical Chemistry B*, 113, 831-838.
- **MONNERET C.** (2011) : Platinum anticancer drugs. From serendipity to rational design *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 69, 286-295.
- **NEIDLE S.** et al. (1980) : The Structure of the Antitumor Complex Cis-(diammino) (1,1-cyclobutanedicarboxylato)- Pt(II): X Ray and NMR Studies *Journal of Inorganic Biochemistry*, 13, 205-212.
- **PARK S., LIPPARD S.J.** (2012) : Binding Interaction of HMGB4 with Cisplatin Modified DNA *Biochemistry*, 51, 6728-6737.
- **POURQUIER P., ROBERT J.** (2011) : Présentation générale des mécanismes de réparation de l'ADN *Bulletin du Cancer*, 98, 229-237.
- **ROSENBERG B, van CAMP L, KRIGAS T.** (1965) : Inhibition of cell division in *Escherichia coli* by electrolysis products from a platinum electrode, *Nature*, 205, 698-699.
- **SHARMA S.** et al. (2007) : Molecular Dynamic Simulations of Cisplatin- and Oxaliplatin-d(GG) Intrastrand Cross-links Reveal Differences in their Conformational Dynamics, *J. Mol. Biol.*, 373, 1123-1140
- **SOORI H.** et al. (2015) : Exploring binding affinity of oxaliplatin and carboplatin, to nucleoprotein structure of chromatin: Spectroscopic study and histone proteins as a target. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 89, 844-850
- **TODD R.C., LIPPARD S.J.** (2009) : Inhibition of transcription by platinum antitumor compounds *Metallomics*, 1, 280-291.
- **TODD R.C., LIPPARD S.J.** (2010) : Structure of duplex DNA containing the cisplatin 1,2-{Pt(NH₃)₂}²⁺-d(GpG) cross-link at 1.77 Å resolution, *Journal of Inorganic Biochemistry*, 104, 902-908.
- **WANG E.** et al. (2013) : Interaction between Platinum Complexes and the C - Terminal Motif of Human Copper Transporter 1, *Inorganic Chemistry*, 52, 6153-6159.
- **YONEZAWA A., INUI K.I.** (2011) : Organic cation transporter OCT/SLC22A and H⁺/organic cation antiporter MATE/SLC47A are key molecules for nephrotoxicity of platinum agents, *Biochemical Pharmacology*, 81, 563-568.

Solution des exercices

> Solution n°1 (exercice p. 32)

- | | |
|-------------------------------------|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> | A- Le carboplatine est plus hydrosoluble que le cisplatine
 VRAI : Les complexes oxygénés sont toujours plus solubles que les chlorocomplexes |
| <input type="checkbox"/> | B- L'oxaliplatine est moins hydrosoluble que le cisplatine
 FAUX |
| <input type="checkbox"/> | C- le cisplatine est le plus hydrosoluble des complexes utilisés en thérapeutique
 FAUX |

Besoin de quelques rappels ?

Revoir : solubilité des complexes de platine (cf. Solubilité p 12)

> Solution n°2 (exercice p. 32)

- | | |
|-------------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | A- En milieu aqueux riche en chlorures, le cisplatine donne des aqua-complexes
 FAUX : un excès d'ions chlorure défavorise le processus d'aquation (cf. Réactivité des divers complexes de platine à l'égard des chlorures p 37) du cisplatine |
| <input checked="" type="checkbox"/> | B- Les carboxylato-platines sont instables en présence d'une forte concentration en chlorures
 VRAI |
| <input checked="" type="checkbox"/> | C- Le cisplatine est instable en milieu alcalin
 VRAI : c'est le cas de tous les complexes de platine antitumoraux |
| <input checked="" type="checkbox"/> | D- Le carboplatine est stable en milieu neutre
 VRAI : c'est le complexe le plus stable des trois produits commercialisés (cf. Inertie du carboplatine en milieu aqueux neutre p 37) |

> Solution n°3 (exercice p. 32)

- A-** L'ajout d'un soluté de NaCl 0,9% dans une perfusion de carboplatine entraîne un précipité noir
 **FAUX** : un précipité noir est provoqué par un agent réducteur (aluminium)
- B-** L'ajout d'un soluté de NaCl 0,9% dans une perfusion de carboplatine entraîne un précipité de cisplatine
 **VRAI** : Les ions Cl⁻ déplacent les ligands oxygénés
- C-** un milieu aqueux basique favorise la formation d'aqua-complexes
 **FAUX** : il se forme des hydroxo-complexes
- D-** Les aqua-complexes sont plus toxiques que les hydroxo-complexes
 **VRAI** : seuls les aqua-complexes sont électrophiles
- E-** L'oxaliplatine ne peut pas être dilué avec un soluté de NaCl 0,9%
 **VRAI** : l'oxaliplatine est très instable en présence d'ions Cl⁻

Besoin de quelques rappels ?

Voir les principales incompatibilités physico-chimiques (cf. Conclusion p 15)

> Solution n°4 (exercice p. 33)

- A-** il met en jeu leurs propriétés nucléophiles
 **FAUX** (cf proposition B)
- B-** il résulte de leurs propriétés électrophiles
 **VRAI** : c'est une propriété inhérente à tout atome métallique...
- C-** il correspond à un processus d'intercalation dans l'ADN
 **FAUX**
- D-** il est identique à celui des agents alkylants
 **VRAI** : les complexes de platine forment des adduits sur l'ADN. Il s'agit (au sens strict) d'une métallation, dont le principe est apparenté à celui de l'alkylation.

Besoin de quelques rappels ?

Voir : Généralités sur les agents alkylants (cf. Agents alkylants : généralités p 35)

> Solution n°5 (exercice p. 33)

<input checked="" type="checkbox"/>	<p>A- Il existe des résistances croisées entre le cisplatine et le carboplatine</p> <p> VRAI : ces deux complexes donnent les mêmes types d'adduits sur l'ADN (cf. Résistances croisées entre complexes de platine p 45), et mettent donc en jeu les mêmes mécanismes de réparation</p>
<input type="checkbox"/>	<p>B- Le système NER ne reconnaît que les adduits oxaliplatine/ADN</p> <p> FAUX : Le système NER agit sur tous les adduits</p>
<input type="checkbox"/>	<p>C- Les résistances au CISPLATINE peuvent résulter d'une déficience du système NER</p> <p> FAUX : au contraire, les résistances peuvent provenir d'une hyperactivation du système NER (= capacité accrue de réparation des adduits de Pt)</p>
<input checked="" type="checkbox"/>	<p>D- Le système MMR potentialise la toxicité du cisplatine et du carboplatine</p> <p> VRAI</p>
<input checked="" type="checkbox"/>	<p>E- Les adduits oxaliplatine/ADN ne sont pas reconnaissables par le système MMR</p> <p> VRAI : cela provient de l'encombrement stérique créé par le motif DACH au niveau du grand sillon de l'ADN.</p>

> **Solution n°6** (exercice p. 34)

<input checked="" type="checkbox"/>	<p>A- Le cisplatine et l'oxaliplatine sont neurotoxiques</p> <p> VRAI : Le mécanisme est toutefois différent. La neurotoxicité de l'oxaliplatine est un effet limitant.</p>
<input type="checkbox"/>	<p>B- Une hyperhydratation du patient est obligatoire pour tous les complexes de platine</p> <p> FAUX : L'hyperhydratation est nécessaire seulement en cas d'administration de cisplatine</p>
<input checked="" type="checkbox"/>	<p>C- Le cisplatine est le dérivé le plus émettant</p> <p> VRAI</p>
<input checked="" type="checkbox"/>	<p>D- L'inconvénient majeur du carboplatine est une toxicité hématologique</p> <p> VRAI</p>
<input checked="" type="checkbox"/>	<p>E- Le cisplatine peut entraîner une surdité irréversible</p> <p> VRAI</p>

Glossaire

Acouphènes

Troubles auditifs qui se manifestent par la perception de bruits parasites (ex : oreilles qui sifflent,...)

Chélate

Provient d'un mot grec signifiant "pince".

Dysesthésie

Diminution ou exagération de la sensibilité (avec une connotation douloureuse : sensation de brûlures,...)

GSH

Glutathion

hUBF

human Upstream Binding Factor

Jonction spiranique

Deux cycles sont unis par une jonction spiranique (ou jonction spiro) lorsqu'un seul atome est commun à ces deux cycles.

Ligand

Dans la liaison de coordination, *les deux électrons partagés proviennent du même atome* : les donneurs du doublet électronique sont appelés ligands.

MATE1

Multidrug And Toxin Extrusion protein 1 : antiporteur H⁺/cations organiques impliqué dans le sécrétion tubulaire de substances cationiques (ce transporteur protéique fonctionne en coopération avec OCT2)

Mucite

Atteinte des muqueuses (inflammation, ulcérations)

OCT2

Organic Cation Transporter 2 : ce transporteur est exprimé au niveau de la membrane basolatérale des cellules épithéliales tubulaires rénales. Il assure le passage des formes cationiques de nombreux médicaments, depuis le secteur sanguin vers le milieu intracellulaire épithélial.

Paresthésie

Trouble non douloureux de la sensibilité tactile (engourdissements, fourmillements)

ROS

= "Reactive Oxygen Species". Acronyme anglo-saxon désignant les espèces oxygénées réactives (ou "radicaux libres") impliquées dans le stress oxydant cellulaire.

VADS

Voies aéro-digestives supérieures

Index

Adduits platine-ADN.....	p.21, 22, 23	Espèces oxygénées réactives.....	p.43	Oxaliplatine (réactivité en milieu aqueux)	
Aqua-complexes.....	p.14, 14, 20, 32	Hydroxo-complexes.....	p.14, 32		p.15
Bioactivation.....	p.20	Hyperhydratation du patient.....	p.29	Oxaliplatine (structure).....	p.10
Carboplatine (indications).....	p.30	Incompatibilités physico-chimiques	p.15,	Pharmacocinétique.....	p.17
Carboplatine (liaisons hydrogène	32			Platine intra-érythrocytaire.....	p.17
intermoléculaires).....	p.12	ligands (généralités).....	p.5	Platine lié aux protéines.....	p.17, 41
Carboplatine (réactivité en milieu		Lobaplatine.....	p.10	Platine ultrafiltrable.....	p.17
aqueux).....	p.14	Mécanismes cytotoxiques.....	p.24, 33	Pouvoir émétisant.....	p.29
Carboplatine (structure).....	p.9	MMR (réparation des mésappariements		Protéine CTR1.....	p.18
Chlorures (influence de la concentration)		de bases).....	p.26, 30, 33	Protéine ERCC1.....	p.26
p.37		Nédaplatine.....	p.10	Protéine MATE1.....	p.18
Cisplatine (indications).....	p.29	Néphrotoxicité.....	p.29, 29, 43	Protéine OCT2.....	p.18, 43
Cisplatine (isomérisation cis-trans).....	p.8	NER (Réparation par Excision de		Protéines à domaine HMG.....	p.27
Cisplatine (réactivité en milieu aqueux)...		Nucléotides).....	p.26, 33	Réplication.....	p.24
p.14		Neurotoxicité.....	p.29, 30	Résistances tumorales.....	p.33, 42
Complexes du platine (solubilités)	p.12,	Nucléosome.....	p.24	Satraplatine.....	p.10
32		Organoplatines.....	p.20	Toxicité hématologique.....	p.29, 30
DACH-platines.....	p.10, 20, 39	Ototoxicité.....	p.29	Transcription.....	p.24
Diamminedichloroplatines.....	p.8	Oxaliplatine (indications).....	p.30	Transporteurs protéiques.....	p.18, 18