



Licence Sciences et Techniques (LST)

Technique d'Analyse et Contrôle de Qualité TACQ

PROJET DE FIN D'ETUDES

**PROFIL TOLERANCE ET EFFICACITE DES SELS DE PLATINE
(CISPLATINE , CARBOPLATINE , OXALIPLATINE)
MISE EN PLACE DANS LES CANCERS**

Présenté par:

◆ IDRISSI FIRDAOUS

Encadré par:

◆ Dr HAFIDI YOUSSEF

◆ Pr BOUAYAD ABDELOUAHED

Soutenu Le 09 Juin 2017 devant le jury composé de:

- Pr BOUAYAD ABDELOUAHED

- Pr RODI KANDRI YOSSEF

- Pr CHAKROUNE Saïd

**Stage effectué à CHU de Fès
Année Universitaire 2016 / 2017**

DEDICACE

A Mes Très Chers Parents

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la grande gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être .

J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondé en moi .

Acceptez, chère parents, cette petite dédicace de ma part.

A mes très chers sœurs et frères

Votre confiance a moi , vos encouragement , vos prière sont ce qui ma pousse toujours a suivre la voie d'excellence , a rêver et a réaliser mes rêves .

A mon très cher frère BADRE DINE

Merci d'être toujours a mes cotés, par votre présence, par votre amour, par votre attention et encouragement. Que ce travail vous témoigne de ma sincère affection.

Je t'aime très fort

A ma très chère amie ZINEB

En témoignage de l'amitié qui nous unie , des souvenirs et des moments que nous avons passée ensemble , je vous dédie ce travaille .

Je t'aime et je vous souhaite un carrière plein de réussite et d'excellence .

REMERCIEMENT

Longue a dieu ; et que la bénédiction et le salut d'ALLAH soient sur le plus noble des prophètes et des messagers, notre prophète Mohammed qui nous a appris a être reconnaissants envers les personnes qui nous apporté du soutien et de l'aide .

A mon encadrant de stage

Docteur HAFIDI YOUSSEF

C'est un grand honneur pour moi de travailler ma recherche sous votre encadrement

*Je vous remercie vivement pour votre gentillesse et votre écoute
Vos conseils et remarques m'ont été d'un grand apport pour la réalisation de ce travail.*

J'admire profondément votre gentillesse extrême, votre compétence pratique, vos qualités humaines et professionnelles.

Veillez trouver ici docteur l'expression de notre gratitude et ma grande estime.

A notre maître et encadrant de recherche

Monsieur le professeur ABDELOUAHED BOUAYAD

Je vous remercie chaleureusement monsieur pour son intérêt et son soutien, sa grande disponibilité et ses nombreux conseils durant la rédaction de ma recherche.

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

A nos professeures et jurés de recherche

YOUSSEF KANDRI RODI et CHAKROUNE SAÏD

Je tiens tout d'abord à vous remercier pour l'intérêt que vous avez bien voulu porter à mon travail en acceptant de faire partie de ce jury. C'est un honneur pour moi que d'avoir l'occasion de discuter du résultat de mes recherches avec plusieurs des chercheurs qui les ont inspirées.

ABREVIATION

CHU	:	Centre Hospitalier Universitaire.
DAFLM	:	Diversion des Affaires Financières, de Logistique et de Maintenance.
DRHFC	:	Diversion de la Ressource Humaine, de Formation et de Coopération.
DAMSI	:	Division des Affaires Médicales et des Soins Infirmières.
HEPA	:	High Efficiency Particulate Air.
Pt	:	Platine.
mM	:	milli Mole.
ADN	:	Acide Desoxyribonucleaire
ARNm	:	Acide ribonucléaire messenger
IV	:	Intra-vineuse
CM	:	Concentration maximal
Cm	:	Concentration minimale
t½	:	Temps de demi-vie
ORL	:	Oto-Rhino-Laryngologue
NFS	:	<u>Numération Formule Sanguine ; Hémogramme</u>
SIH	:	Système Informatique Hospitalier
SC	:	Surface Corporelle
ITT	:	Incapacité Temporaire de Travail
B	:	Bonne
M	:	Mauvaise
DCI	:	Dénomination Commune Internationale

CHAPITRE 1 :

Image 1 : Plan de masse du CHU Hassan II

CHAPITRE 2 :

Image 2 : Formes isomères du dichlorodiammineplatine (II)

Image 3 : Site nucléophile sensible à l'alkylation dans l'ADN

Image 4 : Hydrolyse du carboplatine à l'intérieur de la cellule

Image 5 : Structure de l'oxaliplatine

Tableau 1 : Géométrie générale des complexes du Platine

Tableau 2 : Présentation des générations de dérivés du platine.

Schéma 1 : Mécanisme d'action de cisplatine avec l'ADN

Schéma 2 : Adduits de l'ADN provoqués par le cisplatine

CHAPITRE 4 :

Secteur 1 : Nombre de patient par rapport aux types de cancers

Secteur 2 : Nombre de patients par rapport aux types des cancers.

Secteur 3 : Nombre de patient par rapport aux types de cancers.

Graph 1 : Répartition des protocoles utilisé par rapport a notre populations

Graph 2 : Répartition des protocoles utilisés par rapport a notre population

Graph 3 : Répartition des protocoles utilisés par rapport a notre populations

Tableau 1 : la posologie des molécules des différents protocoles a base de cisplatine .

Tableau 2 : la posologie des molécules des différents protocoles a base de carboplatine .

Tableau 3 : la posologie des molécules des différents protocoles a base de oxaliplatine .

Tableau 4 : les caractéristiques récapitulatif des différents sels de platine dans nos études.

SOMMAIRE

Introduction :	1
CHAPITRE 1	2
<u>GENERALITE SUR LE CENTRE HOSPITALIER HASSANE II</u>	
<u>ET L'UNITE DE CHIMIOETHERAPIE</u>	
I. Présentation de l'organisme d'accueil :	3
I-1. Création du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Fès :	
I-2. Plan de masse de CHU Hassan II de Fès :	
I-3. Services de CHU HASSAN II :	4
I-4. Organigramme de CHU Hassan II :	5
II- La pharmacie centrale (unité de chimiothérapie) :	6
II-1. Unité de préparation des anticancéreux :	
a) La prescription :	
b) Validation pharmaceutique :	
II-2. préparations de la chimiothérapies :	
CHAPITRE 2	7
<u>PHARMACODYNAMIQUE ET PHARMACOCINETIQUES DES SELS DE PLATINE</u>	
I. Introduction :	8
II. Atome de platine :	
II-1. Description :	
II-2. Propriétés de l'atome :	
II-3. Complexations de platine :	9
III. Pharmacodynamique des sels de platine :	10
III-1. Introduction :	
III-2. Le cisplatine :	11
a- Structure et complexation :	
b- Réactivité :	
c- Mécanisme d'interaction avec les biomolécules :	12
III-3. Carboplatine :	13
a- Structure et complexation :	
b- Réactivité :	14
III-4. L'oxaliplatine :	
a- Structure et complexation :	
b- Réactivité :	15
c- Mécanisme d'interaction avec les biomolécules :	16
IV. La pharmacocinétique des sels de platine :	17

IV-1.	Introduction :	
IV-2.	Cisplatine :	
a-	Distribution :	
b-	Métabolisme :	
c-	Elimination :	
d-	Courbe d'élimination :	18
IV-3.	Carboplatine :	
a-	Distribution :	
b-	Métabolisme :	
c-	Elimination :	19
d-	Courbe d'élimination :	
IV-4.	Oxaliplatine :	
a-	Distribution :	
b-	Métabolisme :	20
c-	Elimination :	
d-	Courbe d'élimination :	
CHAPITRE 3		21
	<u>TOXICITE ET EFFICACITE DES SELS DE PLATINE EN PRATIQUE CLINIQUE</u>		
I.	Introduction :	22
II.	Toxicité des sels de platines :	
II-1.	Cisplatine :	
a-	Toxicité rénale	
b-	Toxicité neurologique :	
c-	Toxicité auditive :	
d-	Toxicité digestive :	
II-2.	Carboplatine :	23
a-	Myélosuppression :	
b-	Toxicité neurologique :	
c-	Toxicité rénale :	
d-	Toxicité digestif :	
e-	Toxicité auditive :	
II-3.	Oxaliplatine :	
a-	Toxicité digestive :	
b-	Neurotoxicite cumulative :	
c-	Neurotoxicite aigue :	
III.	Efficacité des sels de platine :	24
III-1.	Cisplatine versus carboplatine :	
III-2.	Cisplatine versus oxaliplatine :	
III-3.	Carboplatine versus oxaliplatine :	
CHAPITRE 4		25

TOLERANCE ET EFFICACITE DES SELS DE PLATINE

I.	Introduction :	26
II.	Méthodes:	
II-1.	Consultation de la base donnée (SIH dossier médical) :	
II-2.	Collecte des données	
II-3.	Critère:	
a-	Classification	
b-	Tolérance:	27
c-	Efficacité:	
III.	Analyse statistique:	
IV.	Résultats:	
IV-1.	Cisplatine :	
a-	Les caractéristiques de la population :	
b-	Diagnostic :	28
c-	La chimiothérapie :	
c-1.	Les protocoles :	
c-2.	La posologie	29
c-3.	Tolérance et efficacité :	
IV-2.	Carboplatine :	30
a-	Les caractéristiques de la population :	
b-	Diagnostic :	
c-	La chimiothérapie :	
c-1.	Les protocoles :	
c-2.	Posologie :	31
c-3.	Tolérance et efficacité :	
IV-3.	Oxaliplatine :	32
a-	Les caractéristiques de la population :	
b-	Diagnostic :	
c-	La chimiothérapie :	
c-1.	Les protocoles :	
c-2.	la posologie :	33
c-3.	Tolérance et efficacité :	
V.	Bilan et interprétations :	34
VI.	Limite de l'étude:	
	Bibliographique :	35

Introduction :

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

La chimiothérapie cytotoxique agit en effet par blocage de la multiplication cellulaire des cellules tumorales mais également de l'ensemble des cellules à renouvellement rapide en particulier les lignées hématopoïétiques.

Parmi les produits majeurs de la chimiothérapie on trouve **les dérivés du platine** qui sont largement utilisés en thérapeutique humaine dans de nombreux protocoles anticancéreux.

Trois organoplatines sont actuellement disponibles: le cisplatine, le carboplatine et l'oxaliplatine.

Ces dérivés anticancéreux semblent présenter une haute réactivité aux nucléophiles en solution.

Leur dégradation a deux conséquences:

- ✚ D'une part **in vitro**, elle peut compromettre la stabilité de l'anticancéreux en solution avant administration.
- ✚ D'autre part **in vivo**, la modification de la structure de ces molécules peut induire des changements notables dans leurs modes d'action.

Notre travail a été centré sur l'étude de la tolérance et l'efficacité des sels de platine dans le traitement du cancer, en étudiant différents protocoles de chimiothérapie cytotoxique et thérapeutiques ciblées à base de platine utilisés dans le traitement des cancers solides chez des patients suivies au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès entre le 01/04/2017 et 01/05/2017.

CHAPITRE 1

GENERALITE SUR LE CENTRE HOSPITALIER HASSANE II ET L'UNITE DE CHIMIOOTHERAPIE

I. Présentation de l'organisme d'accueil :

I-1. Création du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Fès :

Le CHU Hassan II de Fès est un établissement semi-public de santé qui a été créé en novembre 2001 et c'est en janvier 2009 que le nouveau complexe hospitalier a été inauguré par SM le Roi Mohammed VI. Cet édifice sanitaire, prévu pour répondre aux besoins de plus de quatre millions d'habitants (Régions Fès Boulmane, Meknès-Tafilalet et Taza-Al Hoceima-Taounate), a pour objectif d'améliorer le taux de couverture médicale de cette population et de décongestionner les structures sanitaires déjà existantes dans ces régions.

I-2. Plan de masse de CHU Hassan II de Fès :

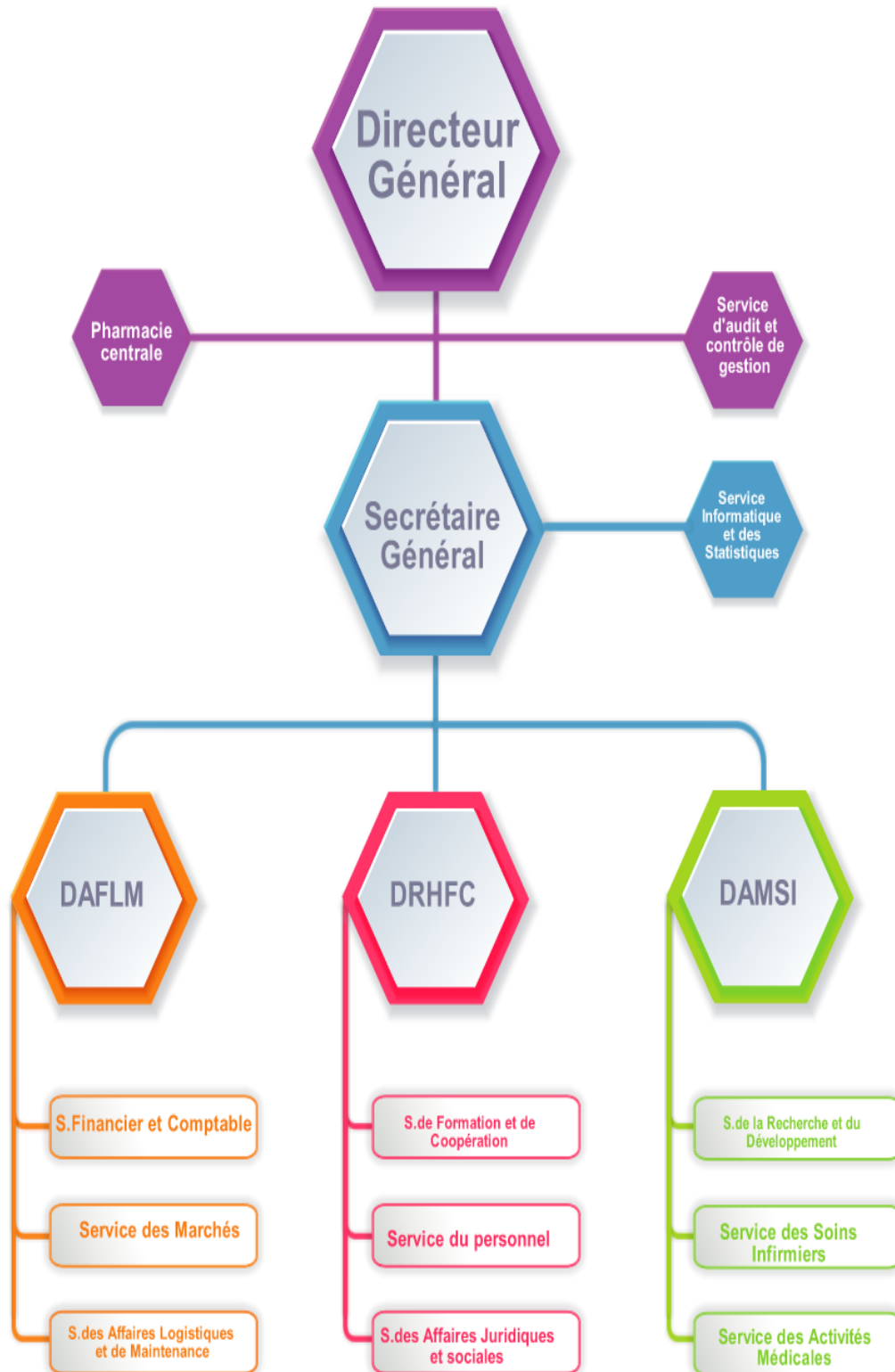


Image 1 : Plan de masse du CHU Hassan II

I-3. Services de CHU HASSAN II :

Bâtiments	Service
A	Stérilisation Bloc opératoire Réanimation
B	Pharmacie centrale Chirurgie vasculaire Rhumatologie Endocrinologie et diabétologie Traumatologie – orthopédie
C	Urgences médicales et chirurgicales Chirurgie thoracique Chirurgie cardio vasculaire Chirurgie viscérale Hépto gastro entérologie
D	Radiologie Pneumologie Cardiologie Médecine interne Hématologie
E	Néphrologie Urologie Dermatologie
F	Neurologie Neurochirurgie Oto-Rhino-Laryngologue
G	Urgence pédiatrique Bloc de maternité Bloc central Gynéco obstétrique I et II Réanimation néonatale

I-4. Organigramme de CHU Hassan II :



II- La pharmacie centrale (unité de chimiothérapie) :

II-1. Unité de préparation des anticancéreux :

a) La prescription :

La prescription est informatisée avec un logiciel intégré en réseau entre les unités de soins et l'unité centralisée des chimiothérapies .

Elle est pour l'objectif d'entrer les constantes de patient telle que le poids , taille , surface corporelle , diagnostique et les protocole de référence dans le logicielle de prescription des chimiothérapies .

b) Validation pharmaceutique :

Chaque ordonnance de chimiothérapie est validée systématiquement par un pharmacien .

Cette validation comprend :

- ✚ **Le contrôle de la posologie des différents médicaments .**
- ✚ **Les conditions d'administration .**
- ✚ **La stabilité des produits .**
- ✚ **Les conditions de manipulation.**

II-2. préparations de la chimiothérapie :

la préparation se fait dans un **ISOLATEUR** qui assure la stérilisation des produits que nous allons préparer.

il s'agit d' une enceinte de sécurité biologique qui doit être en place pour protéger le produit médicamenteux de la contamination microbienne et protéger le personnel et l'environnement des risques que pourrait présenter ce produit . (1)

Il se caractérise par un système de ventilation autonome de filtre **HEPA** permet d'obtenir soit :

- ✚ **une surpression** (pression positive par rapport au local) : garantie de la qualité du produit fini.
- ✚ **une dépression** (pression négative par rapport au local): protection du manipulateur lors de manipulation de matière pulvérisant. (1)

CHAPITRE 2

PHARMACODYNAMIQUE ET PHARMACOCINETIQUE DES SELS DE PLATINE

I. Introduction :

Les complexes de platine sont aujourd'hui parmi les antinéoplasiques les plus efficaces et les plus utilisés en dépit de leurs effets indésirables reconnus.

La découverte des propriétés antitumorales du platine a été fortuite. En 1965, Rosenberg a observé une inhibition de la croissance d'*Escherichia coli* lorsque le milieu de culture contenait du chlorure d'ammonium et qu'il était soumis à un courant électrique établi entre deux électrodes de platine. Il montra que l'effet inhibiteur n'était pas dû au courant parcourant le milieu de culture mais à la formation d'un complexe entre le platine libéré par les électrodes et les molécules d'ammoniac et de chlorure du bain, c'est-à-dire par formation de dichlorodiamine-platine, produit connu depuis 1845.

Cette observation conduit Rosenberg à étudier le cis-platine ainsi que d'autres complexes du platine et à mettre en évidence leur effet antinéoplasique chez l'animal puis chez l'homme. (2)

II. Atome de platine :

II-1. Description :



Métal blanc argenté , brillant , malléable et ductile ne réagit pas en présence d'oxygène ou d'eau , se dissout uniquement dans l'eau régale et les composés alcalins fondus .

II-2. Propriétés de l'atome :

Symbole atomique	Pt
Numéro atomique	Z= 78
Structure électronique	$K)^2(L)^8(M)^{18}(N)^{30}(O)^{17}(P)^1$
Configuration électronique	$1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 3d^{10} 4s^2 4p^6 4d^{10} 4f^{14} 5s^2 5p^6 5d^9 6s^1$
Densité	21 ,45
Masse molaire atomique	195,1 g/mol
Température de Fusion	1772 °C
Température d' ébullition	3800 °C

Le platine est classé dans le tableau périodique des éléments dans le groupe **10** et de période **6** et de bloc **d**.

Le Platine appartient à la **famille ou série chimique des Métaux de transition** .

II-3. Complexations de platine :

Le platine est un métal de transition qui présente deux états d'oxydation : +II et +IV. Il est principalement retrouvé sous la forme oxydée +II dans les dérivés du platine utilisés en cancérologie.

Les complexes se différencient par le nombre de ligands entourant le métal .

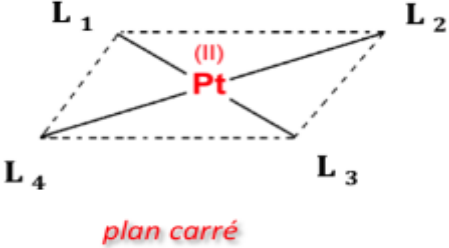
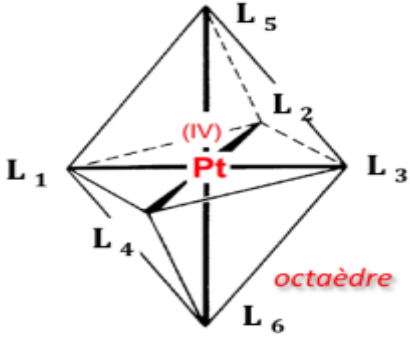
<p style="text-align: center;">Complexes du Platine II</p>  <p style="text-align: center;"><i>plan carré</i></p>	<p style="text-align: center;">Complexes du Platine IV</p>  <p style="text-align: center;"><i>octaèdre</i></p>
<p>Ces complexes ont une géométrie plane : l'atome de platine central est entouré par 4 ligands (L1 à L4), disposés selon un plan carré.</p>	<p>Ces complexes sont caractérisés par 6 ligands et présentent une structure octaédrique. les deux ligands supplémentaires (L5 et L6) sont disposés selon un axe perpendiculaire au plan carré défini par les 4 premiers ligands.</p>

Tableau 1 : Géométrie générale des complexes du Platine . (3)

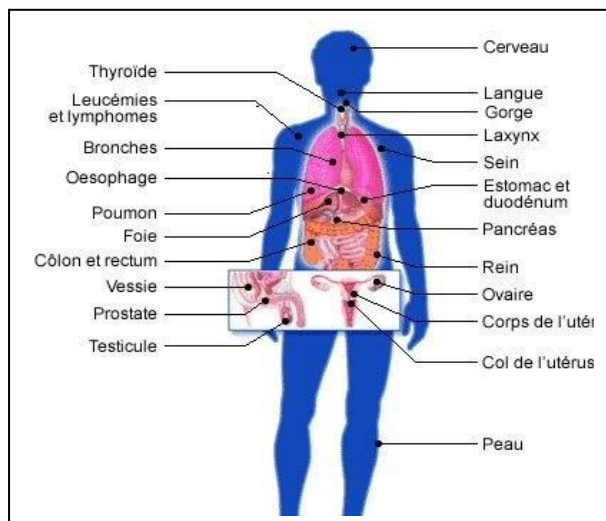
NB : le complexe de platine II est la structure rencontrée dans la plupart des complexes de platine utilisés en clinique.

III. Pharmacodynamique des sels de platine :

III-1. Introduction :

En oncologie les sels de platine sont fréquemment utilisées comme médicaments de chimiothérapies .

Le **cisplatine** et ses analogues, le **carboplatine** et l'**oxaliplatine**, sont parmi les médicaments anticancéreux les plus utilisés, notamment contre divers types de cancer telle que **poumon ,testicule, ovaire, col utérin, endomètre, larynx , vessie , côlon et rectum .**



D'un point de vue structural, il convient de distinguer :

Génération	Nom de molécule	Formule chimique	Nom commerciale	Molécule
1	Cisplatine <i>Cis-diamminedichloroplatine</i>	$H_6Cl_2N_2Pt$	Ceplatin Cisplatine Mylan Platinol	
2	Carboplatine Cis-diamine-cyclobutane-decarboxylate platinum	$C_6H_{12}N_2O_4Pt$	Carboplatine	
3	Oxaliplatine <i>1,2-diaminocyclohexane trans-l-oxaliplatinum</i>	$C_8H_{14}N_2O_4Pt$	Eloxaine	

Tableau 2 - Présentation des générations de dérivés du platine.

III-2. Le cisplatine :

Le cisplatine est le premier complexe de platine à avoir été utilisé en chimiothérapie.

Son domaine d'activité est vaste, mais son importante toxicité pour l'organisme limite son utilisation .

a- Structure et complexation :

Le cis-dichlorodiammineplatine (II) (cisplatine), comme son isomère stable transdichlorodiammineplatine (II) (transplatine), est une molécule inorganique de structure plan carré qui possède deux :

- *ligands inertes azotés* : ligands amine (NH₃) .
- *ligands échangeables* : ligands chlorure (Cl) .(3)

l'ensemble des ligands avec l'atome de platine donne les structures suivantes :

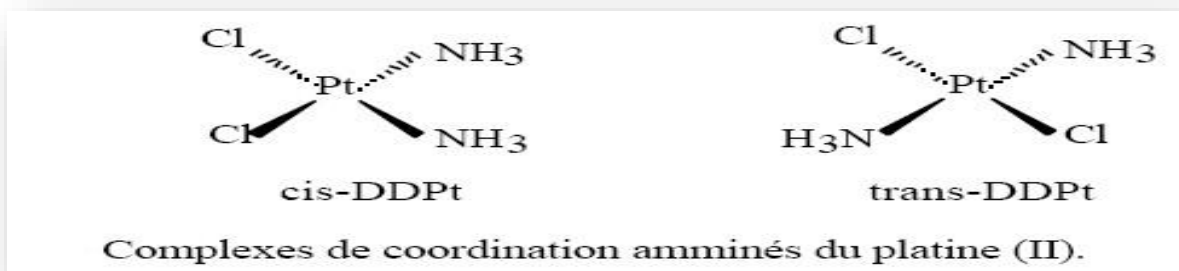


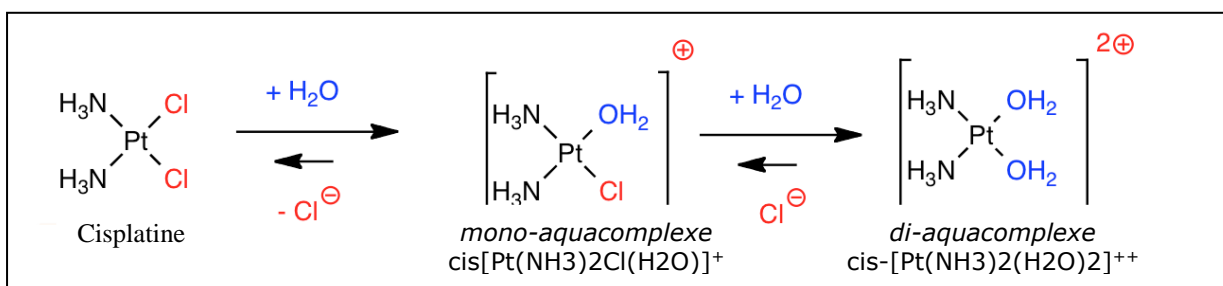
Image 2 : Formes isomères du dichlorodiammineplatine (II). (2)

b- Réactivité :

Le cisplatine est un complexe qui reste dans son état neutre tant qu'il circule dans les voies sanguines. La concentration en ions chlorures y est relativement forte (100 mM), et empêche l'hydrolyse du composé.

Lors du passage du cisplatine du milieu extracellulaire au milieu intracellulaire, la concentration en ions chlorure passe de 100 à 4 mM ce qui facilite leur hydrolyse en complexes très réactifs . (4)

Le cisplatine perd après ses ions Cl⁻ substitués par des groupements H₂O pour former des espèces monoqua et diaqua chargées positivement .



c- Mécanisme d'interaction avec les biomolécules :

Le cisplatine est un complexe qui se fixe sélectivement sur les bases puriques de l'ADN, mais principalement la position N-7 de la guanine (G). (6)

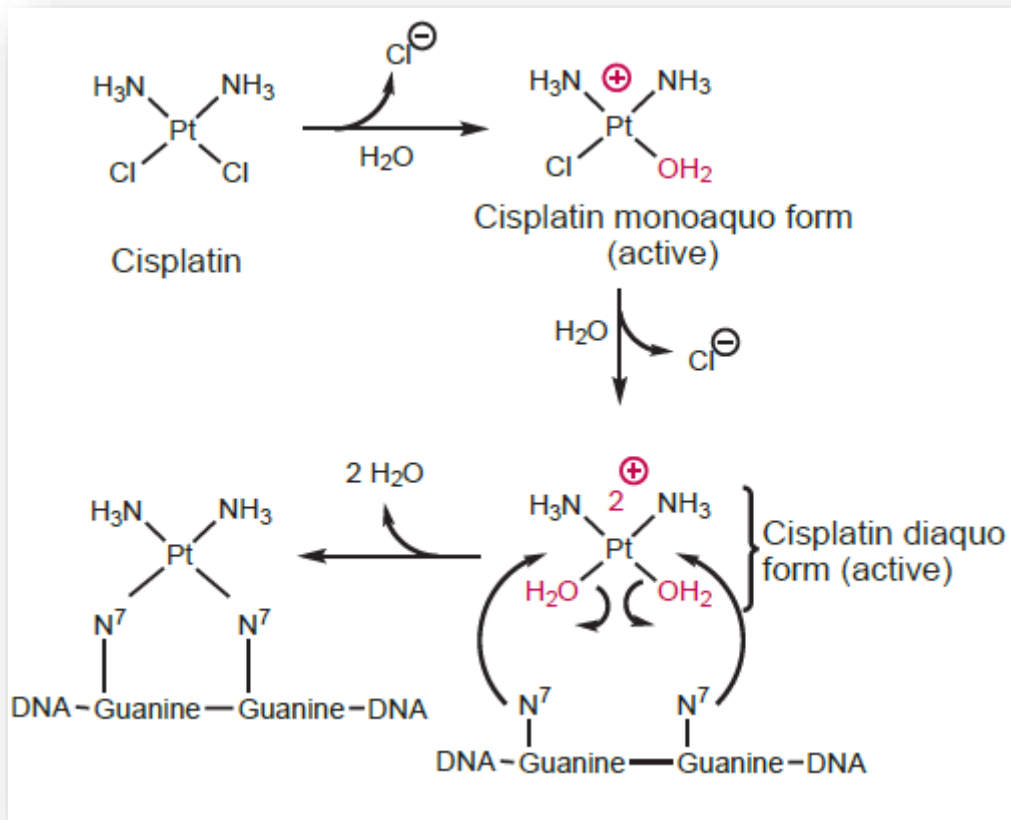


Schéma 1 : Mécanisme d'action de cisplatine avec l'ADN

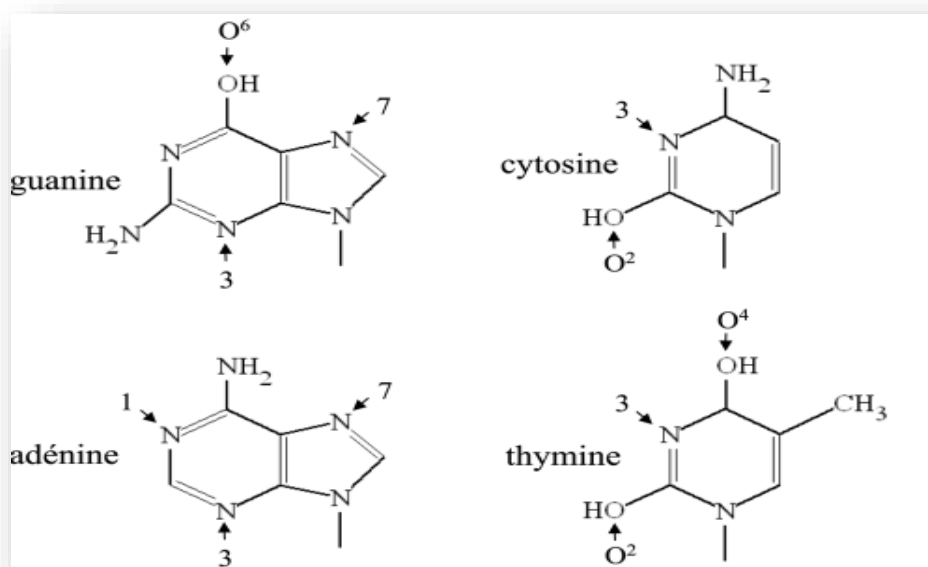


Image 3 : site nucléophile sensible à l'alkylation dans l'ADN . (7)

Cette fixation s'établit à la position N7 peut avoir lieu entre deux guanines adjacentes (GG), d'une adénine et d'une guanine adjacente (AG)(**les adduits intra-brins**) ou de guanines séparées par un nucléotide (GNG) (**les adduits inter-brins**).

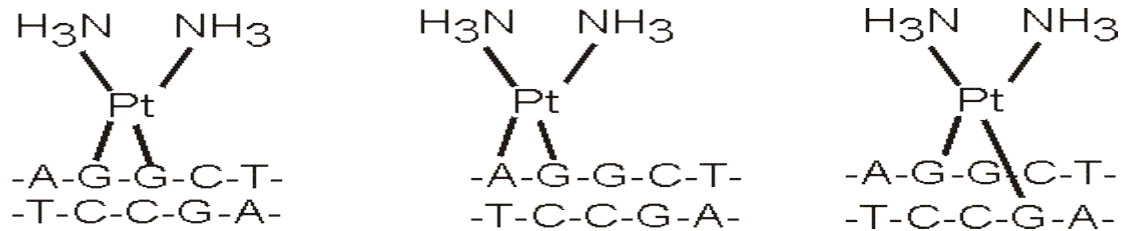


Schéma 2 : adduits de l'ADN provoqués par le cisplatine . (5)

Empêchant ainsi la réplication et la transcription de l'ADN, cause des effets cytotoxiques et antinéoplasiques .

En effet, ces adduits provoquent une distorsion de la double hélice stoppant les ADN polymérase dans la réplication. Par conséquent, la transcription de l'ADN en ARNm est aussi inhibée.

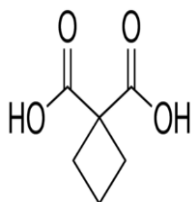
III-3. Carboplatine :

La carboplatine est un dérivé du cisplatine qui possède un profil pharmacologique similaire à celui-ci, différant uniquement en termes de structure et de toxicité.

a- Structure et complexation :

Comme le cisplatine, le carboplatine contient un atome de platine entouré par deux types des ligands :

➤ **des ligands inertes azotés** : les ligands amminés (**NH₃**) présents dans le cisplatine ont été conservés.



➤ **des ligands échangeables** : les ligands chlorure sont remplacés par des ligands oxygènes provenant d'un acide dicarboxylique.

Le carbone intermédiaire est porteur d'un petit cycle tétracarbonate (cyclobutane). (3)



Image3 :structure de carboplatine

b- Réactivité :

- le carboplatine se distingue des autres complexes de platine par une exceptionnelle stabilité en milieu aqueux neutre .
- Pour être activé, le carboplatine doit traverser la membrane cellulaire.
- À l'intérieur de la cellule, la molécule subit un échange entre un ligand carboxylate et une molécule d'eau conduit théoriquement à l'ouverture du cycle hexagonal du carboplatine (hydrolyse) , en se chargeant positivement .

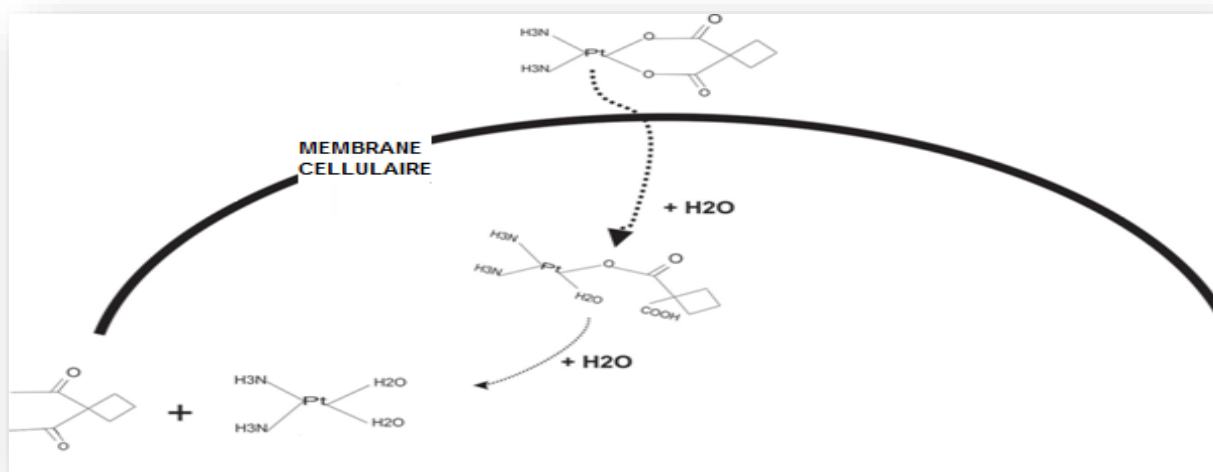


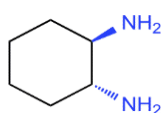
Image 4 - Hydrolyse du carboplatine à l'intérieur de la cellule. (8)

NB :le carboplatine forme les mêmes adduits avec l'ADN que le cisplatine, mais dans des proportions différentes .

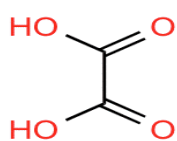
III-4. L'oxaliplatine :

a- Structure et complexation :

L'oxaliplatine est un complexe de platine (II) dans lequel l'ion métallique est lié à deux ligands bi dentâtes :



➤ **des ligands INERTES** : Les ligands azotes présents dans l'oxaliplatine sont en réalité des groupements NH₂ greffés sur un système hydrocarboné cyclique : 1,2-diaminocyclohexane.



➤ **ligands ECHANGEABLES** : oxaliplatine possède des ligands de type carboxylato .

Les ligands oxygénés sont inclus à partir d'une molécule d'**acide oxalique** (HOOC—COOH).

Le cyclohexane diamine est lié au platine par deux atomes d'azote (amines primaires), et le ligand oxalate par deux atomes d'oxygène (carboxylates). (3)

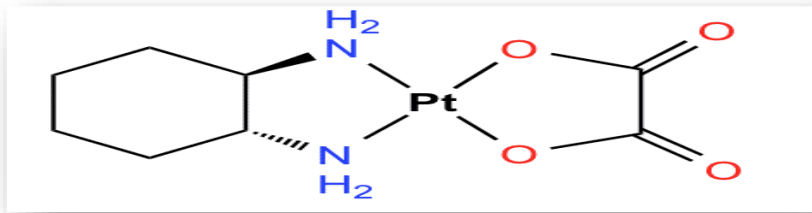
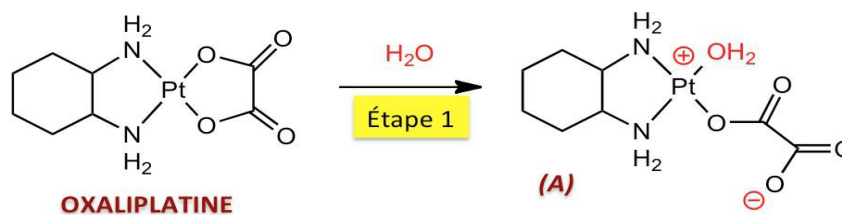


Image 5 : structure de l'oxaliplatine

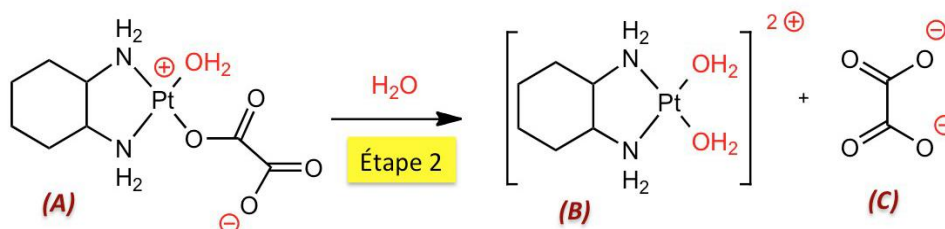
b- Réactivité :

La dégradation de l'oxaliplatine peut être observée en milieu neutre ou acide. En milieu neutre, la réaction comporte deux étapes :

- **ETAPE 1** : l'intervention d'une première molécule d'eau se traduit par la perte de la structure chélate (ouverture du cycle oxygéné) : il se forme le **mono-aqua-complexe** .



- **ETAPE 2** : la réaction avec une deuxième molécule d'eau entraîne la perte du di anion oxalate(c), avec formation du **di-aqua-complexe (B)** (di cationique) . (3)



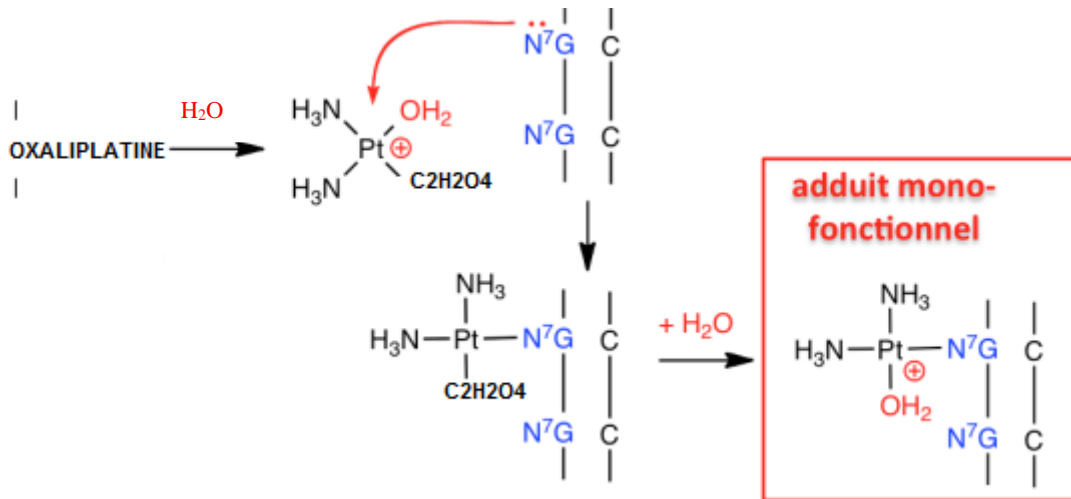
c- Mécanisme d'interaction avec les biomolécules :

L'oxaliplatine entre dans la cellule par diffusion passive à travers la membrane, par conséquent le complexe va être hydrolysé (voir réactivité) .

Cette transformation en espèce électrophile très réactive va conditionner sa fixation sur l'ADN .

La fixation sur l'ADN se fait par formation d'adduits mono ou bifonctionnel, entre l'atome de platine et l'ADN . (3)

➤ Adduit monofonctionnelle



➤ Adduit bi fonctionnel :



IV. La pharmacocinétique des sels de platine :

IV-1. Introduction :

La pharmacocinétique des dérivés de platine concerne non seulement le composé lui-même, mais aussi le platine total et le platine ultra filtrable.

Le platine ultra filtrable comprend le composé lui-même (cisplatine, Carboplatine, Oxaliplatine) et les espèces non liées aux protéines plasmatiques. On considère qu'il représente toutes les espèces ayant des propriétés anti tumorales mais aussi toxiques.

Les études pharmacocinétiques révèlent, pour les trois dérivés, une distribution bi-compartimentale et une variabilité interindividuelle importante. (9)

IV-2. Cisplatine :

a- Distribution :

volume de distribution par IV	% de platine une perfusion IV de cisplatine	Durée d'accumulation de platine dans les tissus de l'organisme	concentration de platine dans le liquide céphalo-rachidien
de 20–80 l/m	2–10%	6 mois	2,5–5%

NB: *Le cisplatine est liés rapidement et en grande quantité aux protéines tissulaires et plasmatiques.*

b- Métabolisme :

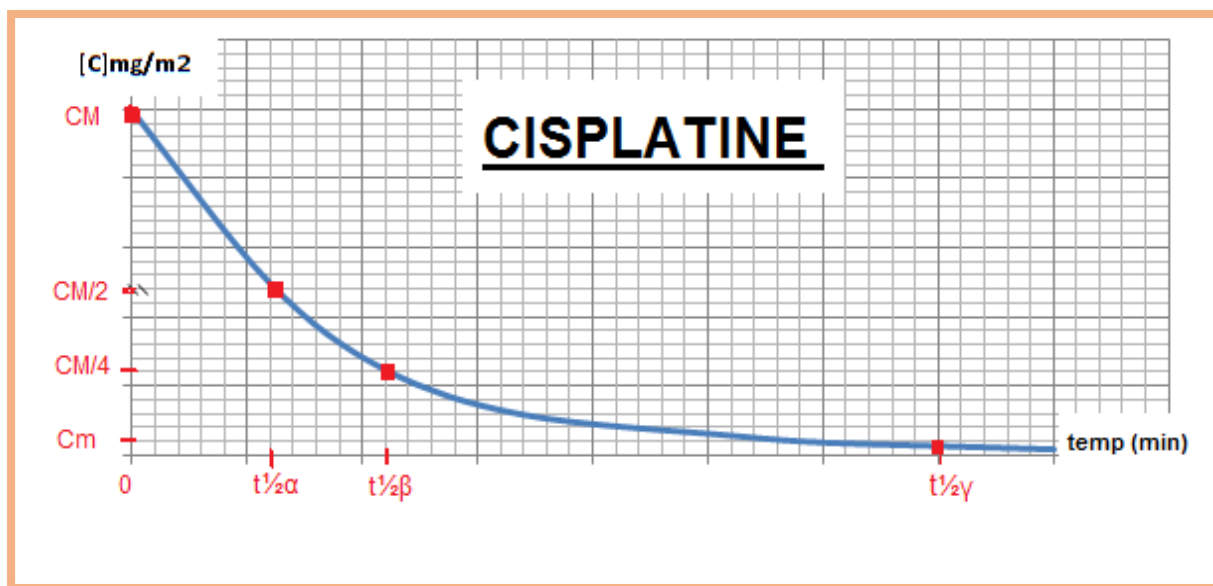
A ce jour, il n'existe pas d'indications que la dégradation soit enzymatique. On admet que les ligands chlorure sont hydrolysés et remplacés par des molécules d'eau, ce qui aboutit à la formation de complexes de platine chargés positivement qui réagissent avec des groupes fonctionnels nucléophiles.

c- Elimination :

L'élimination est rénale, principalement glomérulaire mais aussi tubulaire.

demi-vie initiale ($t_{1/2\alpha}$)	La demi-vie terminale ($t_{1/2\beta}$)	La demi-vie d'élimination du platine lié aux protéines plasmatiques	Après 24 heures
25–49 min	58–73 h	au moins 5 jours	10–40% du platine sont éliminés dans l'urine, principalement sous forme de cisplatine

d- Courbe d'élimination :



la pharmacocinétique de CISPLATINE est influencée par plusieurs facteurs. On peut citer: type de pathologie, protocole standardisé (mono ou polychimiothérapie), l'état de la fonction rénale du patient (clairance de la créatinine >60 mL/min) ainsi que le nombre de séance reçu comme dose cumulative 600 à 1000 mg/m².

la courbe présente une cinétique triphasique de CISPLATINE avec une demi-vie de platine ultrafiltrable entre 25 – 49 min, alors que celle du platine totale est de 5 jours compliquée par la présence de forme libre et liée . (9)

IV-3. Carboplatine :

a- Distribution :

% de platine totale après perfusion IV	% de platine libre après perfusion IV	% de carboplatine après perfusion IV
87%	10-20 l/m ²	9-25 l/m ²

NB : La carboplatine ne se lie pas aux protéines plasmatiques

b- Métabolisme :

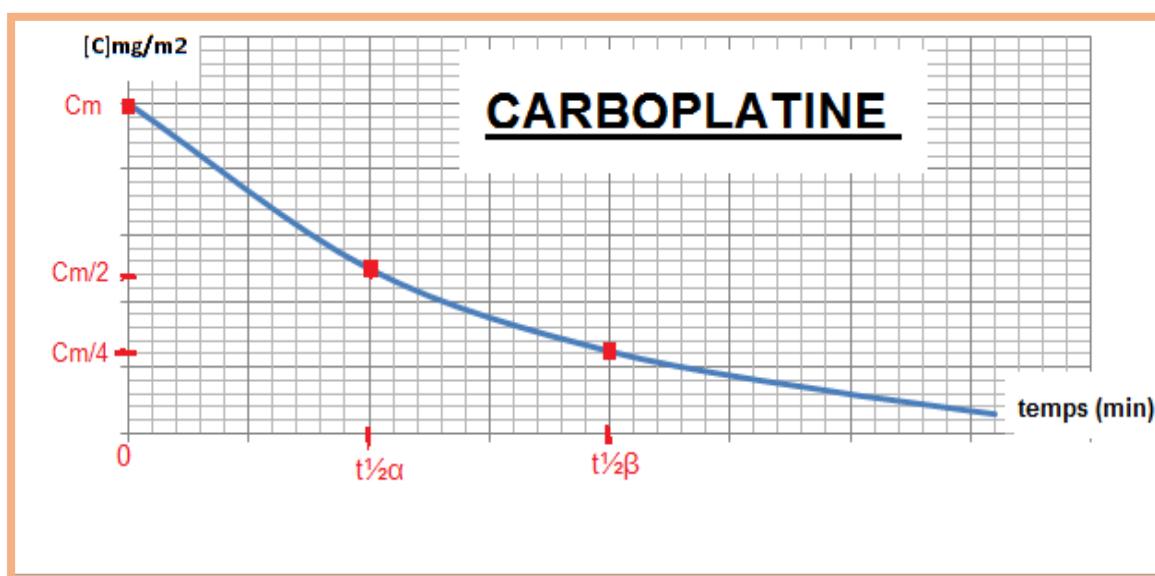
Des complexes platiniques à charge positive se développent et réagissent avec des groupes fonctionnels nucléophiles (de l'ADN).

c- Elimination :

L'élimination se fait principalement par voie rénale qui se produit par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire.

demi-vie initiale ($t_{1/2\alpha}$)	La demi-vie terminale ($t_{1/2\beta}$)	La demi-vie d'élimination du platine lié aux protéines plasmatiques	Apres 24 heures
1,6 h	3 h	5 jours	70% de la dose sont éliminés par les reins sous forme totalement inchangée en l'espace

d- Courbe d'élimination :



la pharmacocinétique de CARBOPLATINE correspond a une dose maximal (dose =800mg) tolérée administrée.

L'élimination plasmatique de CARBOPLATINE est bi phasique avec une demi-vie initiale (1,6 h) et terminale (3h) , avec une élimination de 75 % de la dose administrée après 24 h . (9)

IV-4. Oxaliplatine :

a- Distribution :

% de platine dans la circulation systemique apres perfusion IV	% de platine distribués dans les tissus ou éliminés dans les urines	% de platine libre après perfusion IV
15%	85%	25-50%

NB : Le platine libéré du complexe se lie de manière irréversible aux protéines plasmatiques (albumine et gammaglobulines) et aux érythrocytes .

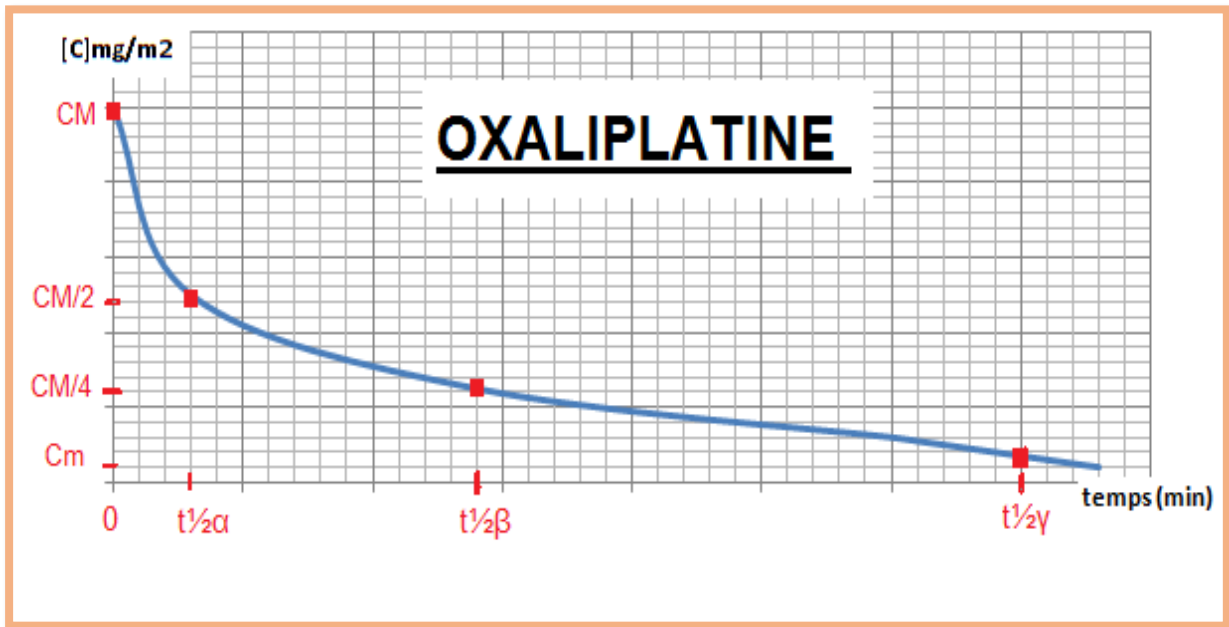
b- Métabolisme :

L'oxaliplatine est rapidement et fortement dégradé de manière non enzymatique .

c- Elimination :

La clairance du platine ultrafiltrable	débit moyen de filtration glomérulaire	demi-vie initiale ($t_{1/2\alpha}$)	demi-vie relative ($t_{1/2\gamma}$)	La demi-vie terminale ($t_{1/2\beta}$)
10,1–18,5 l/h	7,5 l/h	0,28 h	16,3 h	273 h

d- Courbe d'élimination :



La courbe de concentration plasmatique du platine ultrafiltrable est triphasique, caractérisée par deux phases de distribution relativement courtes suivies d'une troisième phase terminale d'élimination beaucoup plus longue. Cette dernière phase correspond à l'élimination de substances inactives. (9)

NB: les courbes d'éliminations sont tracées par un logiciel Excel selon les paramètres des tableaux.

CHAPITRE 3

TOXICITE ET EFFICACITE DES SELS DE PLATINE EN PRATIQUE CLINIQUE

I. Introduction :

Le cisplatine a été le premier sel de platine utilisé chez l'homme en 1971. Son efficacité a motivé les recherches vers d'autres dérivés du platine plus efficaces, avec une toxicité moindre et sans résistance croisée.

On a vu ainsi émerger le carboplatine, utilisé pour la première fois chez l'homme en 1980, puis l'oxaliplatine en 1986 .

II. Toxicité des sels de platines :

I-1. Cisplatine :

a- Toxicité rénale :

L'insuffisance rénale au cisplatine est dose-dépendante et observée principalement pour des doses supérieures à 50 mg/m² .

Les facteurs de risque d'une insuffisance rénale au cisplatine sont : la déshydratation, les injections de produits de contraste iodés et tous les médicaments néphrotoxiques associés, le mode d'administration en perfusion continue et un traitement antérieur par cisplatine .

b- Toxicité neurologique :

Le ganglion de la racine dorsale de la moelle épinière est la première cible des dommages induits par le cisplatine expliquant la neuropathie sensitive primitive observée chez les patients. (10)

c- Toxicité auditive :

La toxicité se porte sur les cellules ciliées externes de l'oreille interne conduisant à un déficit fonctionnel de ces cellules et à une perte d'audition plus ou moins sévère et plus ou moins handicapante selon l'âge auquel survient cette perte d'audition . (11)

d- Toxicité digestive :

Le cisplatine est classé dans les agents à très fort risque émétisant c'est-à-dire qu'en l'absence de traitement antiémétique bien conduit plus de 90% des patients présentent des nausées et vomissements sous cisplatine.

I-2. Carboplatine :

a- Myélosuppression :

L'effet secondaire le plus fréquent et dose-limitant du carboplatine est la toxicité médullaire et particulièrement la toxicité sur la lignée plaquettaire et sur la lignée granuleuse avec des neutropénies sévères. (10)

b- Toxicité neurologique :

Le carboplatine est peu neurotoxique aux doses conventionnelles avec une incidence de 6% de neuropathies périphériques toutefois aux fortes doses on a retrouvé jusqu'à 25% de neuropathies périphériques. (10)

c- Toxicité rénale :

On retrouve dans la littérature des insuffisances rénales aiguës au carboplatine surtout à fortes doses (supérieures à 1500 ou 2000 mg/m²) avec une incidence pouvant atteindre 29% des patients et 8% de patients hémodialysés. (12)

d- Toxicité digestif :

Le carboplatine fait partie des chimiothérapies moyennement émétisantes, 31 à 90% des patients présentent des nausées et vomissements sous carboplatine sans traitement antiémétique bien conduit.

e- Toxicité auditive :

De fortes concentrations plasmatiques de carboplatine sont associées à une toxicité auditive mais ce phénomène reste relativement rare pour ne toucher qu'environ 1% des patients sous carboplatine .

I-3. Oxaliplatine :

a- Toxicité digestive :

L'oxaliplatine comme le carboplatine a un potentiel émétisant moyen, les recommandations sont donc les mêmes que citées précédemment . (13)

b- Neurotoxicite cumulative :

Il s'agit d'une toxicité chronique apparaissant pour une dose cumulée de 800 mg/m² d'OXALIPLATINE qui touche 15% des patients, et se manifeste par des paresthésies et dysesthésies permanentes non liées au froid, une perte de sensibilité et une ataxie sensitive.

c- Neurotoxicite aigue :

Se traduit par des paresthésies et dysesthésies douloureuses des extrémités majorées par le contact avec le froid et qui atteignent jusqu'à 95% des patients traités. (14)

III. Efficacité des sels de platine :

Une étude comparative entre les sels des platines est effectuée afin de démontrer l'efficacité de ces composés :

III-1. Cisplatine versus carboplatine :

Une étude comparant le cisplatine et le carboplatine dans une association de chimiothérapies dans les **cancers de vessie** a montré un meilleur taux de réponse globale avec le cisplatine.

Autre études prospectives dans les **cancers ORL** rapportent la supériorité du cisplatine l'un en taux de réponse seul, l'autre en taux de réponse, en survie globale et en survie sans maladie.

Dans les études sur le **cancer de l'ovaire** et le **cancer pulmonaire**, les auteurs rapportent la non-infériorité et la meilleure tolérance globale du carboplatine. (15)

III-2. Cisplatine versus oxaliplatine :

L'oxaliplatine a trouvé sa meilleure indication dans **les cancers colorectaux** car l'oxaliplatine est le seul sel de platine ayant montré une efficacité dans ce type de cancer car il existe une résistance primaire des cellules cancéreuses colorectales au cisplatine et au carboplatine .

L'oxaliplatine est aussi efficace et moins toxique que cisplatine , en faveur de l'oxaliplatine pour la toxicité hématologique, digestive, rénale et même neurologique. (16)

III-3. Carboplatine versus oxaliplatine :

le carboplatine et l'oxaliplatine semblent ici équivalents en association avec la gemcitabine (le carboplatine semble supérieur en termes de délai jusqu'à la rechute, survie globale à 1 et 2 ans mais selon les auteurs l'étude manque de puissance pour montrer une différence significative avec une toxicité hématologique . moindre de l'oxaliplatine) . (17)

Une étude similaire mais cette fois en association avec le pemetrexed rapporte approximativement les mêmes résultats une année avant, toujours dans le cancer pulmonaire.

CHAPITRE 4

TOLERANCE ET EFFICACITE DES SELS DE PLATINE

I. Introduction :

Sur le total des 100 dossiers exploités pendant le mois 4 /2017 , nous avons réalisé une étude cohorte observationnelle rétrospective basé sur l'exploitation des données cliniques ,biologiques et thérapeutiques du dossier médical informatisé du service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès chez une population de patient dans lesquels on a introduit les sels de platine dans leur protocole thérapeutique.

Le nombre de dossiers consulté atteint 300 dossiers dont seulement **59** de **cisplatine** et **33** de **carboplatine** et **62** d'**oxaliplatine** sont exploitables.

Les autres dossiers ne sont pas exploitables pour diverses raisons : absence de renseignement sur le cancer, manque de NFS de contrôle, ou présence d'un profil hématologique inflammatoire

L'Objectif principale de notre étude est l'étude de la tolérance et l'efficacité des sels de platine dans la prise en charge du Cancer.

II. Méthodes:

II-1. Consultation de la base donnée (SIH dossier médical) :

Il est question ici de stockage électronique et d'échange d'informations sur les diagnostics et la médication, antécédents de patient, les analyses effectués, les décisions thérapeutiques, protocoles de traitement médical, les premières améliorations visibles dans la qualité des soins et une conclusion sur l'évaluation clinique initiale.

II-2. Collecte des données :

Un tableau Excel a été édité, et toutes les informations utiles à notre étude ont été saisies et codifiées .

II-3. Critère:

a- Classification :

Nous allons présenter également les détails de ces protocoles selon :

- âge
- Le poids
- la taille
- surface corporelle

- diagnostique
- la posologie
- prémédication
- bilan radiologique
- bilan biologique
- Traitement chirurgical initial
- Protocole
- Tolérance du traitement
- l'évaluation post-thérapeutique

b- Tolérance:

La détection de la tolérance est basée sur les résultats des bilans biologiques, radiologiques et physiologiques du patient, ainsi que le nombre des cures reçus. On suggère qu'un patient en bonne tolérance celui qui a accomplie toutes les séances de chimiothérapies, au contraire celui en mauvaise tolérance celui qui a connu au moins un épisode d'effet indésirable ou une toxicité (hématologique, neurotoxique ou néphrotoxique).

c- Efficacité:

L'évaluation de l'efficacité de la stratégie thérapeutique a été évaluée selon les critères tumoraux suivants : taille, épaissement, forme, stade, régression et stabilité clinique.

III. Analyse statistique:

L'analyse statistique s'est déroulée en deux phases: une première descriptive concernant le calcul des moyennes et écart type des indicateurs anthropométriques, puis analytique spécifique à la tolérance et taux de réponse. L'analyse effectuée sur logiciel microsoft office Excel v2010.

IV. Résultats:

IV-1. Cisplatine :

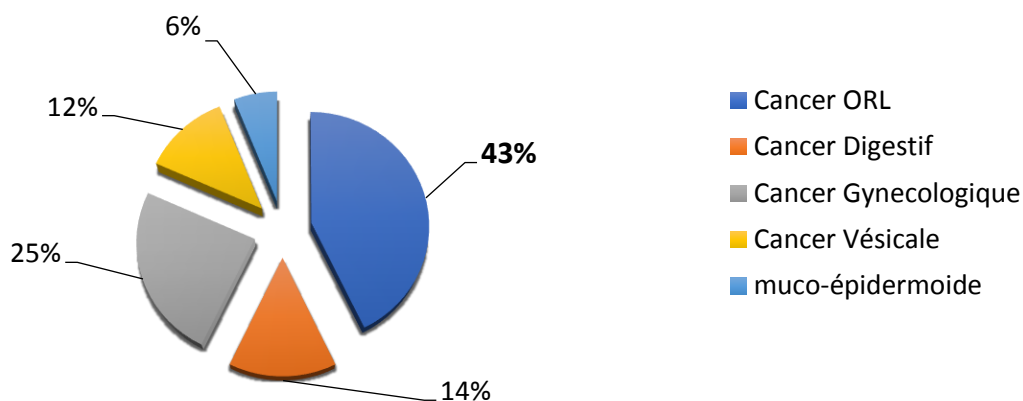
a- Les caractéristiques de la population :

L'âge moyen des patients est de 52 ans avec des extrêmes entre 24 et 75 ans. 34 patients sont de sexe masculin (63%) et 25 de sexe féminin (37%). Avec un sexe ratio H /F de 1,4.

b- Diagnostic :

Comme présenté dans la figure, le Cancer **ORL** est le plus fréquent dans notre population (**43%**) suivi de cancer **Gynécologique** (**25%**) et cancer **Digestif** (**14%**), et du cancer **Vésicale** (**12%**).

Le cancer **Muco-Epidermoïde** (**6%**) est moins rencontré.



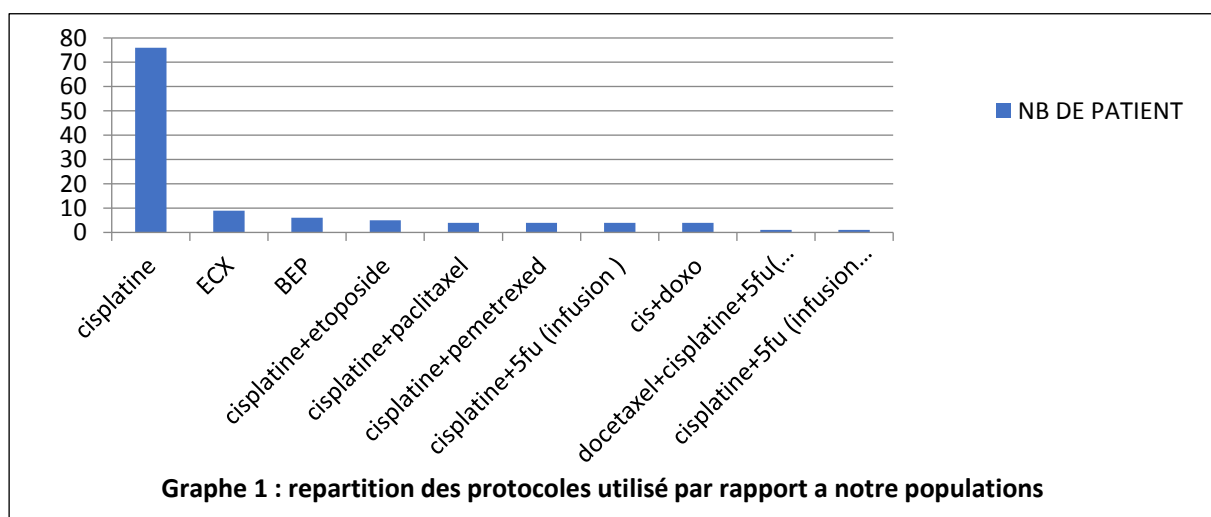
Secteur 1 : nombre de patient par rapport aux types de cancers

c- La chimiothérapie :

c-1. Les protocoles :

Vue la particularité des différents cancers rencontrés chez notre population, le cisplatine peut être prescrit en monochimiothérapie, ou en combinaison avec d'autres anticancéreux (Pemetrexed, Cetuximab) ou en radio-chimiothérapie concomitante pour son caractère chimio-sensibilisant de la tumeur.

Les protocoles utilisés sont très hétérogènes et dépendent du type de cancer comme le montre le graphique ci-dessous :



Graphique 1 : répartition des protocoles utilisés par rapport à notre population

c-2.La posologie

Les posologies nécessitent un calcul à partir de la dose administrée à l'aide de la surface corporelle du patient.

Selon la formule: Dose totale= SC (mg/m²) X dose (mg/m²)

DCI	DOSE TOTALE mg	DOSE /m2
CISPLATINE	entre 28 154,4	entre 20 et 95
CETUXIMAB	435	250
CAPICITABINE	entre 5 et 8 comprimée	1000
DOCETAXEL	entre 93,5 et 96,5	50
ETOPOSIDE	entre 134 et 197	100
EPIRIBUCINE	entre 69 et 99,01	50
PACLITAXEL	entre 287 et 297,5	175
PEMETREXED	entre 820 et 910	500
VINOURELBINE	entre 40,5 et 47,25	50
5 FLUORO-URACILE	entre 1640 et 1940	1000

Tableau 1 : la posologie des molécules des différents protocoles a base de cisplatine .

c-3.Tolérance et efficacité :

Diagnostic	CISPLATINE				
	Tolérance (%)		Taux de réponse (%)		
	Bonne	Mauvaise	Bonne	Mauvaise	ITT
Cancer Broncho-pulmonaire	11/11	0	6/14	6/14	2/14
Cancer Digestif	5/7	2/7	3/7	2/7	2/7
Cancer Gynécologique	10/12	2/12	0	2/12	10/12
Cancer ORL	20/21	1/21	0	10/21	11/21
Cancer Vésicale	6/6	0	1/6	0	5/6
muco-épidermoïde	3/3	0	0	1/3	2/3

L'analyse statistique nous montre que le cisplatine présente une bonne tolérance dans 90% sur les divers types de cancers avec une efficacité de 50% au cancer des poumons et 10% au cancer digestif.

Par contre, le cisplatine montre une mauvaise réponse thérapeutique dans d'autres cancers tels que le cancer gynécologique, ORL, vésicale et muco-epidermoïde.

IV-2. Carboplatine :

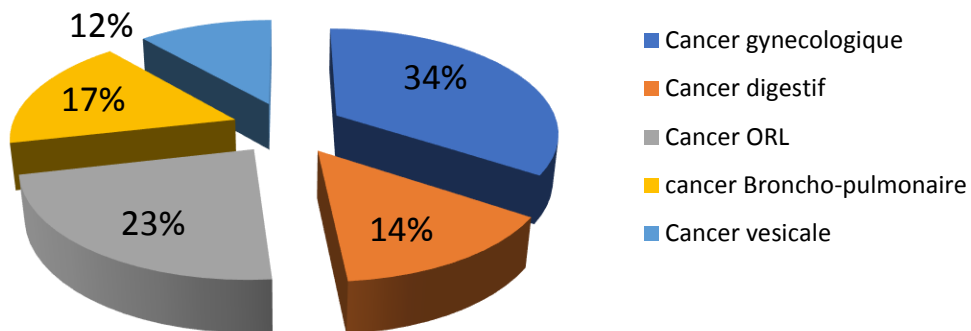
a- Les caractéristiques de la population :

L'âge moyen des patients est de **61** ans avec des extrêmes entre 29 et 87 ans.
13 patients sont de sexe masculin et **20** de sexe féminin. Avec un sexe ratio H /F de **0,65** .

b- Diagnostic :

Comme présenté dans la figure, le cancer **gynécologique** est le plus fréquent dans notre population (**34%**) suivi du cancer **ORL** (**23%**) et du cancer de **broncho-pulmonaire** (**17%**) .

D'autres tumeurs ont été également diagnostiquées mais avec des pourcentages très faibles notamment le cancer vésicale et digestif.

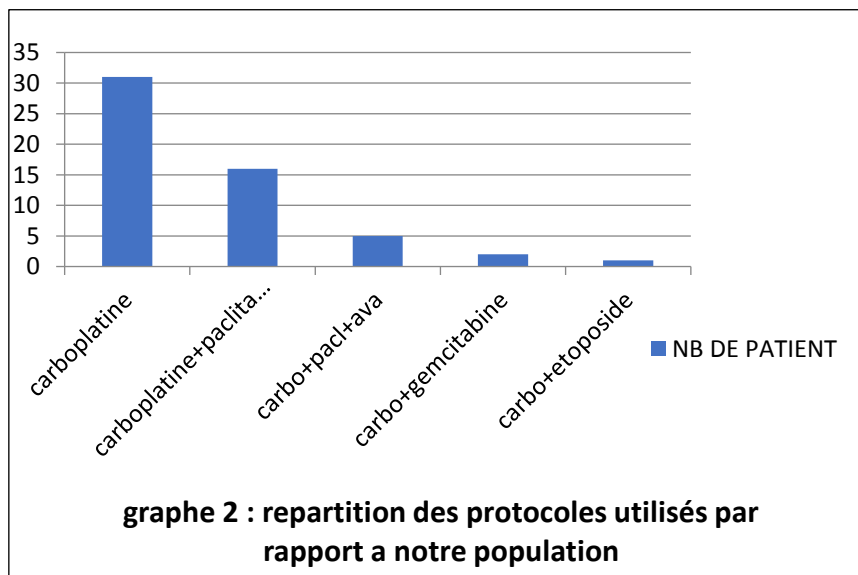


Secteur 2 : Nombre de patients par rapport aux types des cancers.

c- La chimiothérapie :

c-1. Les protocoles :

Le carboplatine est prescrit seule ou en association avec le paclitaxel (Cancer gynécologique, digestif), Etoposide (Broncho-pulmonaire) ou la gemcitabine(vésicale) .



graphe 2 : repartition des protocoles utilisés par rapport a notre population

c-2.Posologie :

La dose du carboplatine est calculée en se basant sur la formule de calvert:

$$Dose\ totale = AUC_{cible} \times (ClCr + 25)$$

ClCr: $Sex * ((140 - Age) / (Creatinine\ Plasmatique)) * (Poids / 72)$

Femme: 0.9

Homme: 1

L'AUC représente la zone sous la courbe de concentration en fonction de temps.

DCI	Dose Totale mg	$Dose\ totale = AUC_{cible} \times (ClCr + 25)$
BEVACIZUMAB	entre 735 et 1170	5, 7.5, 15
CARBOPLATINE	entre 126 et 700	400
GEMCITABINE	entre 1350 et 1790	1000
ETOPOSIDE	150	100
PACLITAXEL	entre 123 et 366	entre 17,5 et 225

Tableau 2 : la posologie des molécules des différents protocoles a base de carboplatine .

c-3.Tolérance et efficacité :

	CARBOPLATINE				
	Tolérance (%)		Taux de réponse (%)		
Diagnostic	B	M	B	M	ITT
Cancer Broncho-pulmonaire	6/6	0	3/6	2/6	1/6
Cancer digestif	5/5	0	4/5	0	1/5
Cancer gynécologique	10/11	1/11	3/11	3/11	5/11
Cancer ORL	8/8	0	3/8	0	5/8
Cancer vésicale	4/4	0	2/4	1/4	1/4

En général on remarque qu'il y a une très bonne tolérance sur tous les types de cancer, avec une efficacité moyenne par rapport au cisplatine.

IV-3. Oxaliplatine :

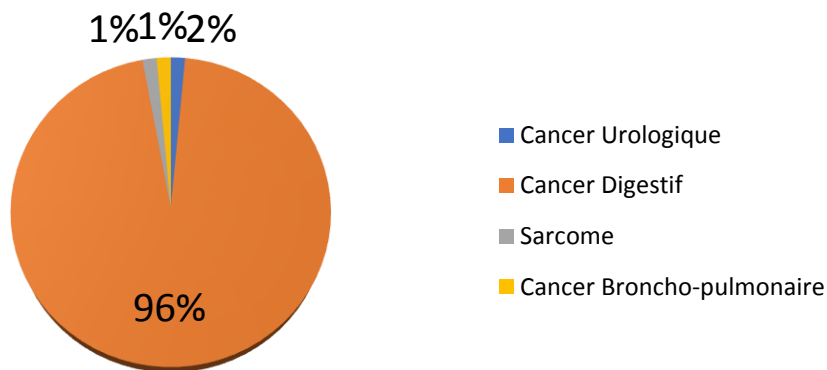
a- Les caractéristiques de la population :

Sur les 62 dossiers traités, l'âge moyen des patients est de 59 ans avec des extrêmes entre 35 et 80 ans. 33 patients sont de sexe masculin et 29 de sexe féminin. Avec un sexe ratio H /F de 1,1.

b- Diagnostic :

Comme présenté dans la figure, le cancer **digestif** est le plus fréquent dans notre population ou il présente un pourcentage de **96 %**.

D'autres tumeurs ont été également diagnostiquées mais avec des pourcentages très faibles notamment le cancer de sarcome, broncho-pulmonaire

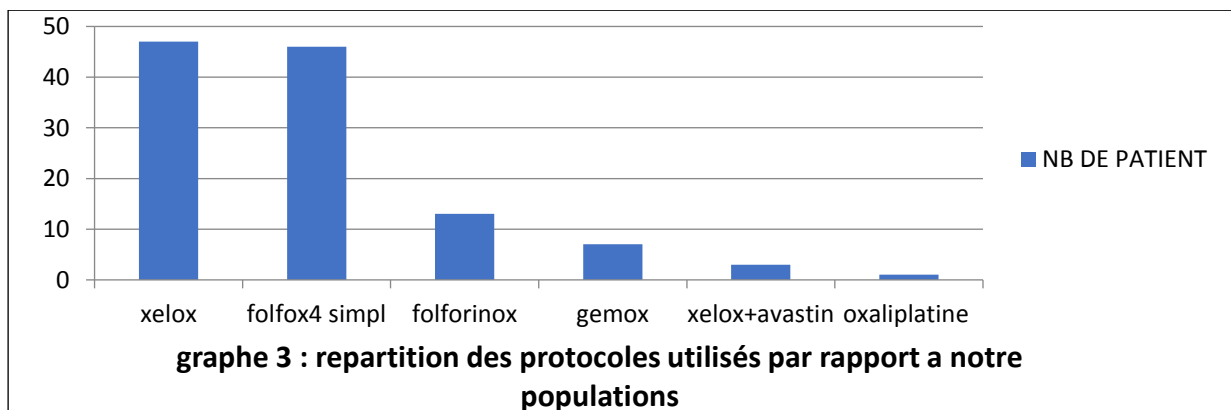


secteur 3 : nombre de patient par rapport aux types de cancers.

c- La chimiothérapie :

c-1. Les protocoles :

On remarque que l'oxaliplatine est utilisé en poly-chimiothérapie dans plusieurs types de cancer principalement le cancer digestif en association avec le capécitabine ou le 5-fluoro uracile.



c-2.la posologie :

la dose de l'oxaliplatine est calculée selon la formule suivante :

$$Dose\ totale = SC\ (mg/m^2) \times dose\ (mg/m^2)$$

MOLECULE	Dose Totale mg	Dose/m2
OXALIPLATINE	entre 89,25 et 308	entre 85 et 130 mg/m2
BEVACIZUMAB	480mg	entre 5 et 7,5 g/m2
CAPECITABINE	4 - 8 comprimée	1000mg/m2
FOLINATE DE CALCIUM	entre 174 et 800	400 mg/m2
GEMCITABINE	entre 1480 et 1600	1000g/m2
IRINOTECAN	entre 277 et 329mg	180 mg/m2
5FU BOLUS	entre 348 et 800	400mg/m2
5FU INFUSION CONTINU	entre 3240 et 4800	2400 g/m2

Tableau 3 : la posologie des molécules des différents protocoles a base de oxaliplatine .

c-3.Tolérance et efficacité :

	OXALIPLATINE				
	Tolerance (%)		Taux de réponse (%)		
Diagnostic	B	M	B	M	ITT
Cancer Broncho-pulmonaire	1/1	0	1/1	0	0
Cancer Digestif	60/65	5/65	23/65	15/65	27/65
Cancer Urologique	1/1	0	0	1/1	0
Sarcome	1/1	0	1/1	0	0

On observe que l'oxaliplatine inclus dans les différents protocoles présente une meilleure tolérance avec un taux de réponse qui dépasse 61%.

V. Bilan et interprétations :

	Cisplatine	Carboplatine	Oxaliplatine
Patients (nombre)	59	33	62
Age (année)	52 [24 ; 75]	61 [29 ; 87]	59 [35 ; 80]
Sexe ratio (H/F)	1.4	0.65	1.1
Diagnostic le plus fréquent	Cancer ORL	Cancer Gynecologique	Cancer digestif
Tolérance	Bonne	Bonne	Bonne
Efficacité	Mauvaise	Moyenne	Bonne

Tableau 4 : les caractéristiques récapitulatif des différents sels de platine dans nos études.

Les sels de platines sont une classe pharmacologique majeure en oncologie. Ils sont utilisés dans presque tous les types de tumeurs solides.

Leur chef de file, le cisplatine, est connu depuis de nombreuses années. Son efficacité et ses toxicités sont bien documentées dans la littérature.

Le carboplatine possède un profil de toxicité différent et semble mieux toléré avec un impact potentiel favorable en termes de qualité de vie. Il a été développé dans la majorité des indications du cisplatine .

Les sels de platine présentent d'une façon globale une bonne tolérance, sauf pour certains terrain particulier (Insuffisant rénale) ou on peut changer le cisplatine qui présente une toxicité rénale avec le carboplatine.

Les sels de platine présentent certaine particularité concernant l'efficacité qui varie selon le diagnostic avec un taux de réponse qui dépasse 60%.

Nos résultats sont relativement comparables à d'autres études référencées.

Des investigations sont nécessaires afin de démontrer la supériorité ou l'infériorité des sels de platine en terme survie globale et survie sans progression qui nécessite un délai d'évaluation important (5ans).

VI. Limite de l'étude:

D'après les résultats obtenus on peut soulever 2 grandes limites à notre étude:

La durée de l'étude qui était très courte de l'ordre de 30 mois.

Le nombre de patient en intention de traitement est considérable.

Bibliographique :

- (1) Manuel de procédure de la pharmacie centrale CHU FES .
- (2) Rosenberg B, Camp LV and Krigas T (1965) Inhibition of cell division of *Escherichia coli* by electrolysis products from platinum electrode; *Nature*, 205, 698-699.
- (3) ALAIN NUHRICHUFR des sciences pharmaceutiques université de bordeaux 25 juin 2015 , Médicaments anti tumoraux dérivés du Platine .
- (4) Bentefrit F (1996) Analogues du cisplatine: quelques composés formés par le platine (II) et (IV) ou palladium (II) avec deux médicaments de la famille des biguanides (metformine et proguanil), thèse de l'Université PARIS XI.
- (5) Scott J and Bradbury R (1994) Pharmacokinetic dosing of carboplatin.
- (6) review of the comparative pharmacologique and clinical activity of cisplatine and carboplatine , J . CLON ONCOL . 1999 .
- (7) lacoste . S. fréquence et répartition de dommage a ADN associer a la 4-(methylnitrosamine)1-(3-pyridyl) 1-butanone , une nitrosamine specifique du tabac .
- (8) carboplatine : Mécanismes moléculaires d'action associes a la chimiothérapie.
- (9) NEZAR BOUYAHIA , Mécanismes d'action et pharmacologie des sels de platine .
- (10) Rabik CA, Dolan ME. Molecular mechanisms of resistance and toxicity associated with platinating agents. *Cancer Treat Rev.* févr 2007.
- (11) Brock PR, Knight KR, Freyer DR, Campbell KCM, Steyger PS, Blakley BW, et al. Platinum-induced ototoxicity in children: a consensus review on mechanisms, predisposition, and protection, including a new International Society of Pediatric Oncology Boston ototoxicity scale. *J Clin Oncol.* 1 juill 2012.
- (12) Beyer J, Rick O, Weinknecht S, Kingreen D, Lenz K, Siegert W. Nephrotoxicity after high-dose carboplatin, etoposide and ifosfamide in germ-cell tumors: incidence and implications for hematologic recovery and clinical outcome. *Bone Marrow Transplant.* nov 1997.
- (13) Hesketh PJ. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *New England Journal of Medicine.* 2008.
- (14) Von Delius S, Eckel F, Wagenpfeil S, Mayr M, Stock K, Kullmann F, et al. Carbamazepine for prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity in patients with advanced colorectal cancer: final results of a randomised, controlled, multicenter phase II study. *Invest New Drugs.* avr 2007.
- (15) Lokich J, Anderson N. Carboplatin versus cisplatin in solid tumors: an analysis of the literature. *Ann Oncol.* janv 1998.
- (16) Misset JL, Vennin P, Chollet PH, Pouillart P, Laplaige PH, Frobert JL, et al. Multicenter phase II-III study of oxaliplatin plus cyclophosphamide vs. cisplatin plus cyclophosphamide in chemonaive advanced ovarian cancer patients. *Ann Oncol.* oct 2001 .
- (17) Bidoli P, Zilembo N, Cortinovis D, Mariani L, Isa L, Aitini E, et al. Randomized phase II threearm trial with three platinum-based doublets in metastatic non-small-cell lung cancer. An Italian Trials in Medical Oncology study. *Ann Oncol.* mars 2007.

