

MEMOIRE
DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 06 mai 1987 tient lieu de :

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue devant le Jury interrégional

le 26 octobre 2007

par M^{elle} **Julie EMEREAU**

LE CARBOPLATINE,
participation à un protocole de recherche clinique

Thèse dirigée par M^{me} BOBIN-DUBIGEON Christine ;
Maître de Conférences, Université de Nantes

Jury :

Président du jury : P^r PETIT Jean-Yves, Professeur, Université de Nantes.
Membres du jury : P^r LE CORRE Pascal, Professeur, Université de Rennes.
D^r PERROCHEAU Geneviève, Docteur en Pharmacie.
D^r RIPOCHE Natacha Docteur en pharmacie.

TABLE DES MATIERES

Table des matières	2
Table des figures	4
Table des tableaux	4
Introduction	5
I. Chimiothérapie anticancéreuse et carboplatine	6
A. Généralités sur les agents anti-tumoraux	6
1. Caractéristiques principales des cellules tumorales	7
2. Place de la chimiothérapie	8
3. Types de chimiothérapie	9
4. Classification pharmacologique des agents anti-tumoraux	10
5. Focus sur les médicaments induisant des modifications covalentes de l'ADN	17
6. Place des sels de platine dans l'arsenal thérapeutique actuel	19
B. Présentation du carboplatine	19
1. Histoire des sels de platine	19
2. Structure chimique	19
3. Mécanisme d'action	20
4. Pharmacocinétique	24
C. Utilisation clinique du carboplatine	29
1. Indications et contre-indications	29
2. Protocoles de chimiothérapie au Centre René Gauducheau	29
3. Evaluation des effets indésirables	35
D. Limites d'utilisation du carboplatine	43
1. Toxicité dose-dépendante	43
2. Résistance aux complexes du platine	45
E. Calcul de la dose de carboplatine	47
1. Rappel sur les paramètres pharmacocinétiques et leur calcul	48
2. Adaptation de la dose de carboplatine	54
II. Etude de la pharmacocinétique du carboplatine dans le cadre d'un protocole de recherche clinique	64
A. La recherche clinique au Centre René GAUDUCHEAU	64
1. Centre d' Evaluation Clinique	64
2. Unité de Développement de Thérapeutiques Précoces	65
3. Pharmacie à usage intérieur	66
4. Département de biologie oncologique	66
B. Description du protocole clinique	66
1. Objectif, but	67
2. Rationnel	67
3. Méthodologie	68
C. Rôle du laboratoire de pharmacocinétique	70

1.	Traitements des échantillons	70
2.	Dosage du Carboplatine	71
3.	Manipulation	78
III.	Résultats préliminaires des dosages de carboplatine	83
A.	La validation analytique	83
1.	Validation analytique de la manipulation	83
2.	Enregistrement	85
B.	Résultats préliminaires	86
1.	Caractéristiques de la population étudiée	86
2.	Caractéristiques de la chimiothérapie à base de carboplatine	87
3.	Résultats obtenus	89
4.	Exemple de résultat pharmacocinétique pour un patient	90
5.	Comparaison $ASC_{réelle} / ASC_{cible}$	91
C.	Critiques de la méthode de dosage	95
1.	Différences plasma – ultrafiltrat	95
2.	Analyse des différences plasma – ultrafiltrat	96
	Conclusion	98
	Références bibliographiques	99
	Annexes	104
	Table des annexes	104

TABLE DES FIGURES

Figure 1:	Cible des nouvelles thérapies anticancéreuses	14
Figure 2:	Blocage des récepteurs cellulaires par les thérapies ciblées	16
Figure 3:	Lésions dues aux agents alkylants	17
Figure 4:	Structure chimique des dérivés du platine	20
Figure 5:	Voie des aquo-complexes	21
Figure 6:	Sites nucléophiles sensibles à l'alkylation dans l'ADN.....	22
Figure 7:	Principaux ponts inter et intrabins observés avec les sels de platine.....	22
Figure 8:	Evolution des concentrations plasmatiques en fonction du temps après une administration en bolus pour un modèle bicompartimental	26
Figure 9:	Clairance d'élimination et contribution rénale	28
Figure 10:	Positionnement du site implantable	42
Figure 11:	Conséquences de la variabilité interindividuelle pharmacocinétique.....	44
Figure 12:	ASC totale cible dans les protocoles hautes doses	45
Figure 13:	Représentation du débit de filtration glomérulaire estimé par l'équation MDRD en fonction du débit de filtration glomérulaire réel (fonction rénale altérée)	52
Figure 14:	Clairance du carboplatine et surface corporelle.....	55
Figure 15:	Corrélation entre la clairance du carboplatine libre et l'estimation du GFR	56
Figure 16:	Schéma de dispositif utilisé pour l'obtention de l'ultrafiltrat	71
Figure 17:	Emission et absorption atomique.....	72
Figure 18:	Spectrométrie d'absorption atomique	74
Figure 19:	Lampe à cathode creuse.....	75
Figure 20:	Four en graphite.....	76
Figure 21:	Dispositif à four graphite chauffé par effet Joules	76
Figure 22:	Exemple de système d'atomisation électrothermique.....	76
Figure 23:	Répartition des patients nantais inclus dans l'étude Optimum Carbo selon la classe d'âge	86
Figure 24:	Répartition des patients selon la pathologie cancéreuse	87
Figure 25:	Durée moyenne de perfusion de carboplatine	88
Figure 26:	Dose moyenne de carboplatine administrée.....	88
Figure 27:	Dose moyenne de carboplatine selon la pathologie cancéreuse	89
Figure 28:	ASC (cure 1 - patient 275) issue du logiciel MPK®	91
Figure 29:	Répartition des cures selon les écarts relatifs $ASC_{réelle}$ par rapport à l' ASC_{cible} ..	92
Figure 30:	Dispersion des écarts relatifs $ASC_{réelle}$ par rapport à l' ASC_{cible} selon la dose ..	93
Figure 31:	Dispersion des écarts relatifs $ASC_{réelle}$ par rapport à l' ASC_{cible} selon l'âge	94
Figure 32:	Dispersion des écarts relatifs $ASC_{réelle}$ par rapport à l' ASC_{cible} selon la pathologie cancéreuse	95

TABLE DES TABLEAUX

Tableau I.	Paramètres pharmacocinétiques du carboplatine après une injection IV à 100 mg/m ²	27
Tableau II.	Valeur cible des contrôles qualité (en µg/mL).....	84
Tableau III.	Exemple de résultat des dosages de carboplatine	90
Tableau IV.	Exemple de résultats de calculs d'écarts relatifs $ASC_{réelle} / ASC_{cible}$	92

INTRODUCTION

L'amélioration des pratiques médicales, la mise en œuvre de nouvelles stratégies thérapeutiques ou de nouveaux médicaments par exemple, est un objectif permanent en oncologie. En effet, le nombre croissant de patients atteints et la gravité des pathologies en font une priorité. Les avancées thérapeutiques passent par la recherche clinique, qui consiste à explorer de nouvelles voies de traitement chez des malades, préalablement informés et consentants.

En octobre 2006, une participation à un protocole de recherche clinique m'a été proposée au département de biologie médicale du Centre de Lutte Contre le Cancer, René Gauducheau. Il s'agissait de réaliser des dosages, pendant un an, une journée par semaine, dans le cadre d'un essai visant à améliorer l'utilisation du carboplatine. La participation à ce projet national a constitué pour moi une véritable opportunité. Habituellement, le pharmacien hospitalier - lorsqu'il travaille dans une pharmacie à usage intérieur - est uniquement informé des conclusions des essais sur les médicaments et n'a pas l'occasion de connaître tout le processus aboutissant à ces conclusions. Il m'a semblé intéressant, avant de commencer à travailler en tant que pharmacien dans un hôpital, d'envisager cet aspect des choses.

Les objectifs ont été de comprendre dans sa globalité ce protocole de recherche sur le carboplatine, de sa conception jusqu'à sa mise en œuvre, de réaliser les dosages et de mieux comprendre la place du pharmacien dans un tel projet.

Après avoir rappelé les bases de la chimiothérapie et situé le carboplatine dans l'arsenal thérapeutique actuel, nous nous focaliserons sur cette molécule de façon à comprendre les fondements du protocole de recherche clinique et le travail effectué, présentés dans une deuxième partie.

Enfin, nous nous concentrerons sur le rôle que peut avoir le pharmacien dans un tel projet et présenterons les résultats obtenus qui ne sont bien sûr que des résultats préliminaires.

I. CHIMIOTHERAPIE ANTICANCEREUSE ET CARBOPLATINE

A. GENERALITES SUR LES AGENTS ANTI-TUMORAUX

Les agents anticancéreux sont appelés abusivement « chimiothérapie » ce qui signifie « thérapie chimique ».

En réalité, ce terme s'applique à quasiment tous les traitements pharmacologiques chimiques actuellement sur le marché et n'est pas spécifique de l'oncologie. Il marque notamment une différence vis-à-vis des traitements chirurgicaux et radiologiques.

Toutefois dans le langage commun, ce terme renvoie aux traitements médicamenteux administrés en oncologie. Par la suite, nous utiliserons donc nous aussi le mot chimiothérapie pour désigner les traitements par des agents anticancéreux.

Les termes « cytotoxiques » et « cytostatiques » sont très employés également pour désigner les agents anti-tumoraux. Ces mots dérivent de *kytos* en grec qui signifie cavité et plus largement cellule. Un agent cytotoxique entraîne la mort cellulaire par toxicité directe alors qu'un agent cytostatique bloque la synthèse, le fonctionnement et la multiplication de la cellule sans la détruire.

Les plus anciens agents de chimiothérapie utilisés sont des agents chimiques extrêmement toxiques pour l'organisme. Leur action est basée sur le fait qu'ils endommagent et détruisent toutes les cellules avec lesquelles ils entrent en contact sans spécificité d'action vis-à-vis des cellules tumorales. Cette caractéristique en fait des molécules peu maniables et très mal tolérées par les patients mais associées à une certaine efficacité. Le carboplatine appartient à cette génération d'anticancéreux même si son développement résulte de l'amélioration d'une molécule encore plus ancienne, le cisplatine.

Une nouvelle génération d'agents anti-tumoraux voit progressivement le jour depuis quelques années sous le nom générique de thérapie ciblée.

Ces traitements dirigés spécifiquement vers les cellules tumorales sont *a priori* dénués d'effets indésirables systémiques puisqu'ils n'endommagent pas les cellules saines. Ils

semblent donc très séduisants à première vue. Toutefois à ce jour, ils ne parviennent pas encore à détrôner les anciennes molécules.

Le développement des thérapies dites ciblées, n'est pas simple puisque les cellules saines et les cellules tumorales sont très proches structurellement.

1. Caractéristiques principales des cellules tumorales

Bien qu'elles présentent des constituants de base identiques à ceux de la cellule normale, les cellules tumorales s'en distinguent par une certaine autonomie biologique. Les anomalies observées lors de la transformation maligne sont biochimiques et morphologiques. (1)

Physiologiquement, la division cellulaire est contrôlée par l'expression de nombreux gènes. Les oncogènes stimulent la division cellulaire alors que les anti-oncogènes l'inhibent. L'homéostasie tissulaire est liée à un équilibre entre la prolifération (nombre de cellules en mitose) et la mort des cellules (nombre de cellules en apoptose). Le cancer est dû à des altérations géniques qui perturbent l'équilibre entre stimulation et inhibition de la prolifération cellulaire. (2)

Dans un organisme normal, les cellules issues d'une cellule souche se différencient grâce à l'expression séquentielle d'un ensemble de gènes permettant à la cellule d'exprimer son phénotype (phénotype mature) et d'assurer sa fonction, parfois hautement spécialisée (différenciation terminale). Au sein d'une tumeur, les cellules présentent des troubles de la différenciation. Elles peuvent être bien, moyennement ou mal différenciées. En l'absence de tout critère de différenciation, on dit que les cellules sont indifférenciées. La tumeur est dite alors anaplasique, il s'agit d'un véritable retour au caractère embryonnaire.(1)

Physiologiquement, au moment même de sa formation, une cellule reçoit une information génétique qui détermine sa durée de vie. L'apoptose est le processus par lequel les cellules déclenchent leur autodestruction en réponse à un signal. C'est la mort cellulaire programmée. Aussi, une cellule normale en culture ne se divise qu'un nombre donné de fois. Ce nombre de division varie d'un type cellulaire à l'autre ; il est, en général, d'une dizaine de mitoses. A l'issue de ces divisions, elle "meurt" par un phénomène d'apoptose. Ce phénomène joue certainement à l'état physiologique un rôle dans les phénomènes de sénescence. A l'inverse, les cellules tumorales malignes survivent indéfiniment dans un milieu de culture. Cette caractéristique est appelée "immortalité". (1)

Les cellules normales en culture cessent leur division lorsque qu'une couche monocellulaire est réalisée. Cette inhibition de la croissance par la densité cellulaire est appelée "inhibition de contact". A l'inverse, les cellules tumorales en culture s'entassent et forment des amas multi stratifiés : il y a perte de l'inhibition de contact. Les cellules tumorales se multiplient indéfiniment. (1)

En culture, les cellules tumorales ne requièrent que de faibles concentrations de milieu nutritif. Ces caractéristiques montrent l'indépendance des cellules tumorales vis-à-vis des facteurs de croissance contenus dans le milieu, d'une part, et de l'environnement cellulaire d'autre part. Ces deux éléments régulent la croissance *via* les récepteurs des facteurs de croissance et les molécules d'adhérence exprimées à la surface de la cellule. (1)

Le réseau de cellules ainsi constitué croît très rapidement. L'extension de la tumeur s'accompagne de la constitution d'un réseau vasculaire très riche. Ces vaisseaux permettent la survie et la prolifération tumorale dans un environnement qui est souvent peu favorable en apportant les nutriments et l'oxygène juste nécessaire. Cette néo-vascularisation est toujours parallèle à l'extension de la tumeur. (1)

Voyons donc maintenant la place de la chimiothérapie dans la prise en charge en oncologie.

2. Place de la chimiothérapie

La première mesure au moment de la découverte d'une masse tumorale consiste quasiment toujours en l'exérèse chirurgicale de la tumeur. C'est le principal traitement « curatif ». Dans certains cas, la chirurgie ne s'avère pas du tout ou pas immédiatement réalisable et un recours à d'autres alternatives thérapeutiques s'impose. L'exérèse chirurgicale est généralement le traitement de référence et éventuellement s'y ajoutent radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie mais ces dernières ne sont utilisées que pour consolider l'acte chirurgical. (3)

Selon la localisation de la tumeur, le stade de la maladie, et l'état général du patient, les solutions proposées sont différentes. Le choix des traitements se fait au cas par cas selon le profil du malade. Tous les traitements anticancéreux ne comportent pas systématiquement de chimiothérapie. (2)

Les tumeurs dites hormono-dépendantes, principalement les cancers du sein et de la prostate, sont des cas particuliers et peuvent être traitées par hormonothérapie. Ces tumeurs

sont particulièrement sensibles à un environnement hormonal. Ainsi, en les coupant de l'influence de ces hormones, les cellules tumorales régressent ou du moins ne s'étendent pas d'avantage. Un échappement thérapeutique intervient malheureusement souvent après une période de réponse thérapeutique. (2)

Les progrès de la biologie moléculaire ont également permis l'émergence d'approches thérapeutiques différentes : stimuler les défenses immunitaires avec l'immunothérapie, induire la redifférenciation cellulaire, ce qui donne de nouvelles perspectives pour l'avenir.

La crainte principale après la prise en charge médicale sera toujours la rechute. Elle correspond à une prolifération massive du clone tumoral avec éventuellement dissémination vers d'autres organes appelée « métastase ».

3. Types de chimiothérapie

Différents types de chimiothérapie existent et les objectifs sont fondamentalement différents selon le stade de la maladie où elles interviennent (3). Les buts recherchés et les objectifs des traitements qu'il s'agisse de chimiothérapies, d'hormonothérapies ou de radiothérapies, ne sont pas toujours les mêmes. On en distingue quatre types différents : néo-adjuvant, adjuvant, localement avancé métastatique ou palliatif.

Les traitements néo-adjuvants sont des traitements prescrits et administrés avant la chirurgie sur des critères anatomopathologiques issus des données de la micro biopsie diagnostique. L'objectif d'un traitement néo-adjuvant est de diminuer le volume tumoral en vue de l'exérèse. Si le traitement est efficace, la tumeur sera facilement et totalement extractible. (4)

Après la chirurgie, une chimiothérapie dite adjuvante est également possible. L'objectif est la consolidation de l'exérèse chirurgicale. C'est une précaution supplémentaire afin de minimiser le risque de rechutes et de réduire une dernière fois la population tumorale en dessous d'un seuil à partir duquel le néoplasme ne peut plus évoluer. La décision de compléter l'acte chirurgical par un traitement adjuvant est prise en fonction des résultats de l'analyse anatomopathologique de la biopsie. (2)

Une chimiothérapie administrée à un stade localement avancé ou métastatique tente de prolonger la survie et de limiter au maximum la dissémination tumorale. Prescrite après une rechute, elle est de moins bon pronostic que les précédentes thérapies mais constitue néanmoins une vraie chance pour le patient. (3)

Quant aux chimiothérapies dites palliatives, elles ne sont prescrites que pour diminuer les douleurs et éventuellement améliorer la qualité de vie des malades. La rémission n'est plus l'objectif. (3)

4. Classification pharmacologique des agents anti-tumoraux

Deux types de traitements peuvent être distingués en oncologie : les thérapies classiques auxquelles appartient le carboplatine et les thérapies ciblées, plus récentes. Leur mécanisme d'action est fondamentalement différent. Alors que les premiers détruisent toutes les cellules qui entrent en contact avec eux par action toxique au niveau nucléaire, les seconds n'agiront que sur certaines cibles cellulaires.

L'objectif d'un traitement anticancéreux est, dans les deux cas, la destruction définitive du tissu tumoral.

4.1. Action au niveau du noyau cellulaire

Les chimiothérapies classiques agissent toutes au niveau du noyau cellulaire puisque c'est là que se situe l'information génétique de la cellule : l'ADN, indispensable à sa survie. Une altération nucléaire majeure entraîne inéluctablement la mort de la cellule. Ces molécules agissent à différents stades du cycle cellulaire (G_0 , G_1 , S, G_2 ou M). Certaines sont indépendantes du cycle ou bien cycle ou - phases dépendantes.

Le noyau est la principale cible de tous les traitements classiques en oncologie. Les médicaments disponibles sur le marché constituent quatre classes principales selon leur mécanisme d'action :

- les anti-métabolites
- les médicaments agissant au niveau de l'ADN
- les inhibiteurs de topo isomérases I et II
- les poisons du fuseau.

4.1.1 Les antimétabolites

Les antimétabolites agissent en interférant avec la synthèse des bases puriques et pyrimidiques de l'ADN. Leur efficacité est d'autant plus importante que les cellules ont des besoins accrus du fait de leur immaturité et de leur activité reproductrice. On peut distinguer dans cette famille :

- Les antagonistes de l'acide folique ou antifolates qui bloquent la dihydrofolate réductase (DHFR) en se substituant au substrat naturel de l'enzyme.
 - o Méthotrexate, METHOTREXATE[®], LEDERTREXATE[®], NOVATREX[®]
 - o Raltitrexed, TOMUDEX[®]

- Les analogues inhibiteurs de la biosynthèse *de novo* des bases puriques dont la caractéristique structurale leur permet de se substituer aux substrats physiologiques.
 - o Mercaptopurine (6-mercaptopurine), PURINETHOL[®]
 - o Thioguanine (6-thioguanine), LANVIS[®]
 - o Pentostatine, NIPENT[®]; Cladribine, LEUSTATINE[®]; Fludarabine, FLUDARA[®]

- Les inhibiteurs de la voie endogène des bases pyrimidiques.
 - o Fluoro-uracile, 5-FU[®]
 - o Capécitabine, XELODA[®]
 - o Cytarabine, ARACYTINE[®]

Certains agents spécifiques, de nature différente mais présentant la même aptitude partielle ou prépondérante à inhiber la synthèse des bases azotées et ou de leur nucléotide, peuvent être rattachés à cette classe. (Hydroxycarbamide, HYDREA[®]; Gemcitabine, GEMZAR[®])

4.1.2 Les médicaments agissant au niveau de l'ADN

Ces molécules provoquent la mort cellulaire en induisant des modifications structurales importantes au niveau de l'ADN. On distingue :

- Les alkylants qui entraînent des modifications structurales de l'ADN par la création de pont intrabrin sur l'ADN. Cette famille sera développée et détaillée ensuite puisqu'elle inclut les sels de platine qui font l'objet de notre étude (Cf. I.A.5).

- Les intercalants dont l'action cytotoxique est obtenue en s'intercalant dans l'ADN entre des paires de bases adjacentes pour provoquer des coupures non réparables. Cette classe comprend :

- Les inhibiteurs de topo isomérase (Cf. I.A.4.1.3)
- Les anthracyclines :
 - Epirubicine, FARMARUBICINE®
 - Doxorubicine ou Adryamicine, DOXORUBICINE®, ou CAELYX® (sous forme liposomale)
 - Idarubicine, ZADEVOS®
- Les anthracènediones : Mitoxantrone, NOVANTRONE®
- Les epipodophyllotoxines : Etoposide, CELLTOP®, VEPESIDE®
- Autres : Amsacrine, AMSIDINE® ; Dactinomycine, COSMEGEN-LYOVAC®

4.1.3 Les anti-topo isomérases (intercalants)

Ils inhibent de façon spécifique la topo-isomérase I ou II. La topo-isomérase II catalyse la coupure puis le recollage des deux bras de l'ADN pour permettre à un segment d'ADN de passer à travers un autre et ainsi à la molécule de s'enrouler de plus en plus. Les anti-topo-isomérases II empêchent la séparation enzyme-ADN et créent des complexes de clivages caractéristiques. La topo-isomérase I, à la différence de la topo-isomérase II, ne permet la rupture et le recollage que d'un des deux brins d'ADN. Les anti topo-isomérases I inhibent le recollage des deux extrémités de l'ADN maintenues par l'enzyme formant un complexe au niveau de la fourche de réplication de l'ADN et un arrêt de la division cellulaire. Ces enzymes ont donc un rôle primordial au niveau de l'élongation et du maintien des deux brins d'ADN pendant la transcription, et de la réparation des brins. L'inhibition d'une des deux enzymes est fatale pour la cellule.

Actuellement deux molécules représentent cette classe :

- Irinotécan, CAMPTO®
- Topotécan, HYCAMTIN®

4.1.4 Les anti-fusoriaux ou poisons du fuseau

Une autre cible des agents antitumoraux est le fuseau mitotique. Pendant la mitose, le matériel génétique circule sur une sorte de rail appelé le fuseau mitotique. Il guide les chromosomes vers les deux pôles opposés des cellules. Ce réseau se polymérise et se dépolymérise selon le besoin. Lorsque la division cellulaire prend fin, le réseau de microtubules de tubuline se dépolymérise.

Un agent dit « poison du fuseau » désorganisera les fibres fusoriales, ce qui inhibera la répartition correcte des chromosomes sur le plan équatorial. Ces nouvelles caractéristiques

seront létales pour la cellule. Il existe aujourd'hui deux types de médicaments répondant à cette classe : les inhibiteurs de la polymérisation et les inhibiteurs de la dépolymérisation de la tubuline. De mécanisme inverse, ils entraînent tous les deux la mort cellulaire en figeant la cellule pendant la métaphase.

- Alcaloïdes de la pervenche, inhibiteurs de la polymérisation de la tubuline :
 - o Vinorelbine, NAVELBINE[®]
 - o Vinblastine, ELDISINE[®]
 - o Vincristine, ONCOVIN[®]
 - o Vindésine, VELBE[®]

- Dérivé de l'if, *Taxus baccata*: Taxoïdes ou taxanes inhibiteurs de la dépolymérisation de la tubuline appelés aussi stabilisants du fuseau :
 - o Paclitaxel, TAXOL[®]
 - o Docétaxel, TAXOTERE[®]

Les médicaments ayant pour cible le noyau cellulaire affectent à la fois les cellules tumorales et les cellules saines sans distinction, entraînant des effets indésirables sévères limitant parfois l'efficacité du traitement.

Ces médicaments doivent être manipulés avec précaution dans des atmosphères et des lieux répondant à des normes particulières. En effet, la toxicité cutanée engendrée par simple contact avec la solution pendant la préparation peut entraîner des nécroses plus ou moins sévères et dans le pire des cas, le développement de cancers. Tous les produits mentionnés ci-dessus ne présentent pas tous le même risque. (5)

4.2. Action ciblée sur la cellule tumorale

De nombreux progrès ont été faits au cours des quinze dernières années concernant la connaissance des tumeurs, des tissus sains et, en particulier, sur les mécanismes qui régulent la multiplication des cellules les unes vis-à-vis des autres.

Notamment, de nombreux processus de transmission de signaux variés entre les cellules ont été mis en évidence. Ces signaux induisent selon le cas la multiplication cellulaire, l'apoptose ou maintiennent l'homéostasie quand aucune multiplication cellulaire n'est nécessaire.

Au cours du processus cancéreux, ces mécanismes très fins de régulation de la croissance tumorale sont déréglés. Un certain nombre de récepteurs sont soit surexprimés, soit suractivés. De la même façon, les molécules qui transmettent le signal sont parfois anormales et transmettent un signal permanent de multiplication ou au contraire ne transmettent pas un signal de mort cellulaire. (6)

La plupart des récepteurs membranaires sont des molécules trans-membranaires. En présence du facteur de croissance spécifique, les récepteurs se dimérisent et entraînent une phosphorylation des tyrosine kinases intracellulaires, amorce de la transmission du signal vers le noyau. Cette réaction est représentée sur la figure 1.

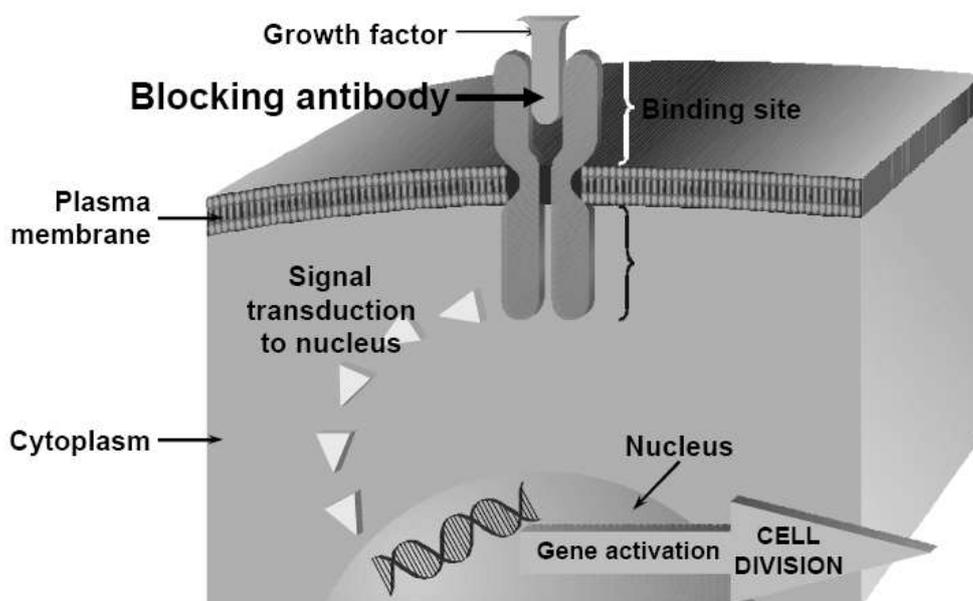


Figure 1: Cible des nouvelles thérapies anticancéreuses
Extrait de (4) p78

Les nouvelles perspectives en terme de traitement sont donc basées sur ces découvertes récentes (6). Puisque la prolifération tumorale est très souvent associée à une hyperstimulation cellulaire *via* ces récepteurs membranaires, le mécanisme tumoral peut être stoppé en inhibant ces récepteurs ou en bloquant le stimulus avant son arrivée au niveau du récepteur.

- Quatre stratégies principales illustrées sur la figure 2, ont été décrites pour isoler chimiquement la cellule de ses stimuli en bloquant l'accès du récepteur par :

- Figure 2: 1. Utilisation d'anticorps anti-récepteurs bivalents permettant le déclenchement de la cytotoxicité dépendante des anticorps (Antibody Dependant Cell-mediated Cytotoxicity)
 - Trastuzumab, HERCEPTIN[®] agissant contre le récepteur HER2-neu surexprimés par les cellules mammaires dans certains cancers du sein.
 - Cétuximab, ERBITUX[®] se liant spécifiquement au domaine extracellulaire du récepteur au facteur de croissance épidermique humain : EGFR (Epidermic Growth Factor Receptor) surexprimé dans certains cancers.
 - Rituximab, MATHERA[®] agissant contre le marqueur CD20 exprimé par les lymphocytes B (lymphomes folliculaires et lymphomes non hodgkiniens).
 - Alemtuzumab, MABCAMPATH[®] entraînant la lyse des lymphocytes par liaison spécifique avec la glycoprotéine CD52.

- Figure 2: 2. Vaccination (synthèse d'anticorps anti-récepteurs). Cette technique est actuellement en cours de développement.

- Figure 2: 3. Utilisation d'anticorps anti-récepteur couplé soit à un isotope radioactif, soit à un poison cellulaire très actif.
 - Ibritumomab tiuxetan, ZEVALIN[®] : anticorps anti-CD20 associé à l'yttrium qui est un radioélément.

- Figure 2: 4. Utilisation d'anti-tyrosine kinase
 - Imatinib, GLIVEC[®] inhibiteur des tyrosines kinases abl-bcr par blocage spécifique de sa liaison à l'ATP.
 - Gefitinib, IRESSA[®]; Erlotinib, TARCEVA[®] Inhibiteurs des tyrosines kinases du récepteur membranaire du facteur de croissance épidermique : EGFR.
 - Sunitinib, SUTENT[®] et Sorafenib, NEXAVAR[®] inhibiteurs des tyrosines kinases des récepteurs aux facteurs de croissance vasculaire (VEGF2 : Vascular Growth Factor Receptor 2) et des récepteurs aux facteurs PDGRF (Platelet-derived Growth Factor)

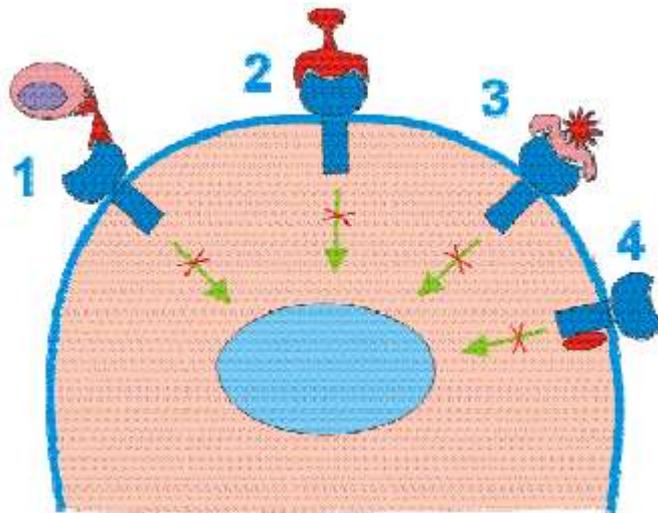


Figure 2: Blocage des récepteurs cellulaires par les thérapies ciblées
Extrait de (6)

- Il est également possible de neutraliser le facteur de croissance avant son arrivée sur le récepteur. La cellule, ne reçoit plus les messages extérieurs et meurt.
 - o Bévacicumab, AVASTIN® se liant avec le Vascular Endothelium Growth Factor (VEGF) inhibe de ce fait sa liaison avec ses récepteurs situés à la surface des cellules endothéliales. Cette molécule empêche donc indirectement la constitution de vaisseaux permettant la survie tumorale.

La cellule tumorale ne recevant plus aucun signal, la cascade de réactions intracellulaires n'a plus lieu, et à défaut d'être stoppé, le mécanisme tumoral est très ralenti.

Des techniques plus récentes agissent au niveau du protéasome, sorte de « centre régulateur » de protéines impliquées dans les processus de cancérogenèse. C'est le cas du Bortézomid, VELCADE®. (3)

Ces nouvelles stratégies beaucoup plus ciblées permettent de s'affranchir des effets indésirables systémiques lourds des anciennes classes de chimiothérapies mais de nouveaux effets indésirables tels que l'allergie (Hypersensibilité de type I) ou l'hypertension artérielle notamment sont apparus avec les anticorps monoclonaux. Ils constituent néanmoins une réelle avancée thérapeutique. (6)

Les anticorps monoclonaux se présentent sous forme injectable et sont faciles à manipuler car leur toxicité directe est faible mais restent fragiles. Une trop grande agitation des flacons ou poches les contenant conduit à la destruction de la protéine. Les inhibiteurs des tyrosine-kinases sont majoritairement des formes pour la voie orale.

5. Focus sur les médicaments induisant des modifications covalentes de l'ADN

5.1. Classification pharmacologique

Les agents alkylants représentent un groupe quantitativement important. Un agent alkylant est capable de remplacer un hydrogène d'une autre molécule par un radical alkyl R-CH₂- selon la réaction suivante : R-CH₂-X + H-R' → R-CH₂-R' + H-X. (4)

Ces substances possèdent donc un ou plusieurs groupements alkyles ou alcoyles électrophiles très réactifs qui créent un lien chimique fort avec un ou plusieurs groupements carboxy- d'un acide nucléique.

On distingue des agents alkylants monofonctionnels c'est-à-dire n'établissant qu'un seul lien chimique (lésion 4 sur la figure 3) avec l'ADN et les agents bifonctionnels qui créent de véritables ponts interbrins entre les différents secteurs de l'ADN (lésions 1,2 ou 3 sur la figure 3) ou intrabrins. Lors de la division cellulaire, le dédoublement des deux brins d'ADN devient difficile et surtout la transcription s'arrête au niveau de l'agent alkylant aboutissant à l'« avortement » de la division cellulaire. (7) Du fait de l'existence d'enzymes de réparation de l'ADN, les premiers n'entraînent pas un véritable avortement cellulaire et favorisent au contraire l'apparition d'ADN porteur de malformations susceptibles de dégénérer secondairement en cancer chimio-induit.

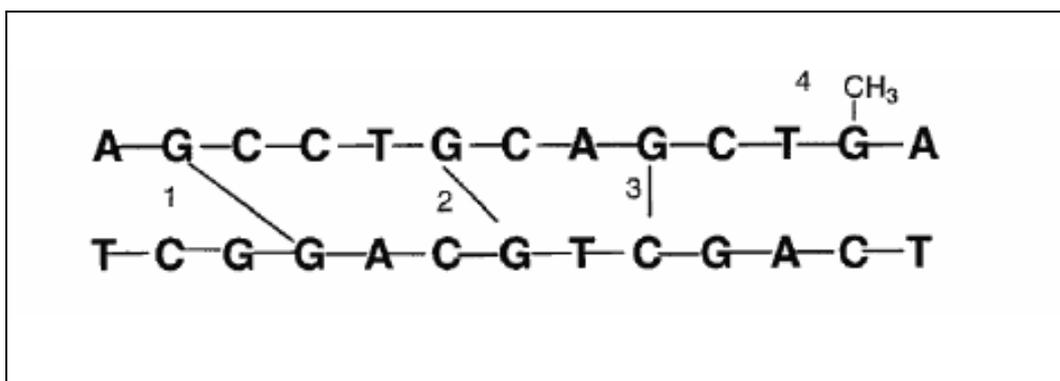


Figure 3: Lésions dues aux agents alkylants
Extrait de (8)

- Les alkylants monofonctionnels

On en distingue quatre types principaux suivant leur structure réactive fondamentale :

- ✓ les moutardes azotées ou chloréthylamines
 - Chlorambucil, CHLORAMINOPHENE®

- Melphalan, ALKERAN[®]
- Chlorméthine, CARIOLYSINE[®]
- Estramustine, ESTRACYT[®]
- Ifosfamide, HOLOXAN[®]
- Cyclophosphamide, ENDOXAN[®]
- ✓ les éthylènes-imines
 - Thiotépa, THIOTEPA[®]
 - Altrétamine HEXASTAT[®]
- ✓ les esters sulfoniques (Busulfan, MYLERAN[®])
- ✓ les époxydes

- Les alkylants bifonctionnels

Ces substances ne possèdent pas de radicaux alkyles mais puisqu'elles agissent plus ou moins de façon analogue, peuvent être rattachées à cette classe pharmacologique. Il s'agit de corps synthétiques comme :

- ✓ les nitroso-urées (donneurs de méthyle)
 - Fotémustine, MUPHORAN[®]
 - Lomustine, BELUSTINE[®]
 - Carmustine, BICNU[®]
 - Streptozocine, ZANOSAR[®]
- ✓ les tétrazines
 - Procarbazine, NATULAN[®]
 - Dacarbazine, DETICENE[®]
 - Témazolomide, TEMODAL[®]
- ✓ les organoplatines appelés aussi les sels de platine (carboplatine)

5.2. Sels de platine

Les sels de platine comportent à l'heure actuelle 3 molécules :

- le cisplatine, CISPLATINE[®], CISPLATYL[®] est la molécule la plus ancienne de cette classe thérapeutique.
- le carboplatine, CARBOPLATINE[®], PARAPLATINE[®] est issu de recherches actives pour découvrir un apparenté au cisplatine dénué des effets indésirables majeurs.
- l'oxaliplatine, ELOXATINE[®] est apparu après et présente l'avantage de pouvoir être utilisé dans les tumeurs résistantes au cisplatine et au carboplatine.

De nouveaux espoirs sont permis avec la synthèse récente d'un nouveau dérivé du platine : l'AP5346 actuellement en phase II en troisième ou quatrième ligne dans les cancers ovariens avancés.

6. Place des sels de platine dans l'arsenal thérapeutique actuel

Les sels de platine restent aujourd'hui très utilisés dans le traitement des tumeurs solides. Ils demeurent toujours étudiés et restent des molécules majeures en oncologie.

B. PRESENTATION DU CARBOPLATINE

1. Histoire des sels de platine

Le cisplatine a été synthétisé pour la première fois en 1845. Ce n'est qu'en 1965 que Rosenberg *et al.* (9) mirent en évidence les propriétés cytotoxiques des complexes du platine au cours d'expérimentations électrochimiques sur des cultures d'*Escherichia Coli* : l'application d'un courant électrique entre deux électrodes de platine plongées dans un milieu de culture contenant du chlorure d'ammonium provoque l'inhibition de la culture bactérienne. L'origine de cet effet fut expliquée par la formation au voisinage d'une des électrodes, de divers complexes entre le platine et le sel ammoniacal. Les recherches se sont donc orientées par la suite vers l'étude de l'activité antitumorale de ces composés. Le cis-diamlinedichloroplatine ou cisplatine s'est révélé particulièrement intéressant et actif sur certains modèles tumoraux et expérimentaux chez le rat et la souris. Très rapidement les essais concluants ont donc entraîné son utilisation officielle aux Etats-Unis (1978).

Malgré son efficacité sur les tumeurs solides, l'utilisation du cisplatine en pratique courante se trouve rapidement limitée par de nombreux effets indésirables, ce qui explique le foisonnement des recherches dans le domaine des complexes du platine à visée antitumorale. D'autres dérivés du platine moins toxiques, se sont ainsi révélés intéressants par la suite : il s'agit tout d'abord du carboplatine puis de l'oxaliplatine.

2. Structure chimique

Le platine est un métal de transition dont la structure électronique est $5d^9, 6s^1$. Il présente deux degrés d'oxydation II et IV. Dans le cas du platine II, la géométrie est un carré alors que dans le cas du platine IV, elle est octaédrique. Le passage entre les deux états d'oxydation est facile. Dans les médicaments utilisés, le platine est à l'état d'oxydation II et

possède 4 ligands : deux ligands inertes azotés non échangeables et deux ligands labiles de nature anionique. En fonction de la nature de ces groupes labiles, on distingue 3 molécules différentes. (7)

- Le cisplatine ou cisdiaminedichloroplatine comporte une structure simple dans laquelle les groupements labiles sont des ligands chloro. L'abréviation est CDDP.
- Le carboplatine ou cis-diamine [cyclobutane-1,1-dicarboxylato (2-)-O, O'] platine. L'abréviation est CBDCA.
- L'oxaliplatine ou [(1R, 2R)-cyclohexane-1,2-diamine-N, N'] [oxalato (2-)-O, O'] platine comporte des systèmes cycliques oxygénés : les groupes labiles sont des ligands carboxylato. L'abréviation est L-OHP.

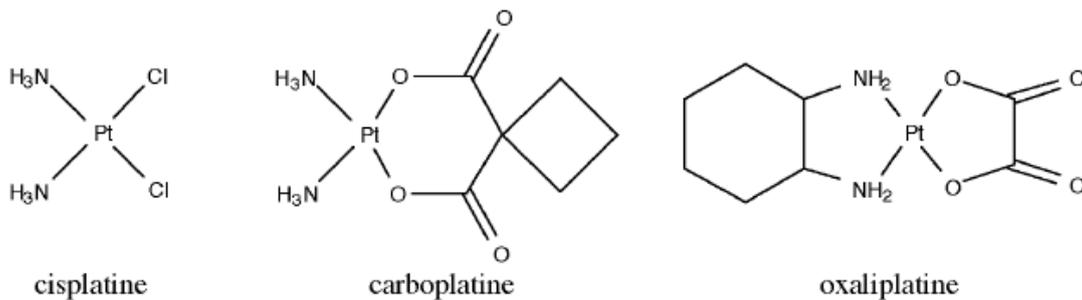


Figure 4: Structure chimique des dérivés du platine
Extrait de (10)

Ces complexes du platine possèdent une configuration *cis*, les isomères *trans* correspondants étant généralement inactifs. Les caractères physico-chimiques sont présentés en Annexe 1 .

3. Mécanisme d'action

Les complexes du platine interagissent avec de multiples composants cellulaires : les phospholipides membranaires, le cytosquelette, l'ARN et l'ADN mitochondrial. (7) Toutefois, l'ADN nucléaire reste la principale cible.

Le carboplatine possède 2 groupes réactifs agissant directement sur l'ADN : c'est un agent alkylant bifonctionnel.

3.1. Bio activation des complexes du platine

Après administration intraveineuse, les complexes du platine circulent inchangés dans le compartiment sanguin. Ils ne se fixent sur l'ADN qu'après transformation en espèces électrophiles, hautement réactives. L'eau et les diverses molécules soufrées physiologiques sont particulièrement impliquées dans ces réactions de biotransformation. (7)

La voie des aquo-complexes n'est pas majoritaire pour le carboplatine. Le carboplatine subit une hydrolyse non enzymatique avec formation de diaquoplatine, métabolite actif commun avec le cisplatine. (7) Le carboplatine étant beaucoup plus stable, une grande partie de la fraction libre demeure inchangée mais il existe une décarboxylation.

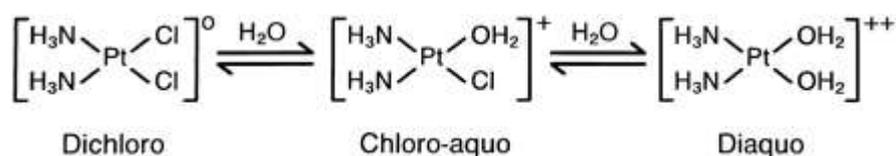


Figure 5: Voie des aquo-complexes
Extrait de (11)

La voie principale est la voie des intermédiaires soufrés. (7) La réaction des sels de platine avec les groupements thiols et thioéthers intracellulaires conduit à la formation de deux types de composés différents : un composé pratiquement inerte chimiquement et un composé chargé positivement, hautement réactif dans lequel le ligand soufré est déplaçable par un nucléophile. Ce dernier, électrophile est responsable de l'activité pharmacologique.

3.2. Bio formation des adduits ADN Platine

Les médicaments antitumoraux contenant du platine forment avec l'ADN des complexes appelés adduits. Le carboplatine réagit sur des sites nucléophiles de l'ADN (12) et entraîne uniquement la formation d'adduits intra brins. Les liaisons avec l'ADN sont covalentes (13) et le site préférentiel de fixation est l'azote ^7N de la guanine ou de l'adénine. (11)

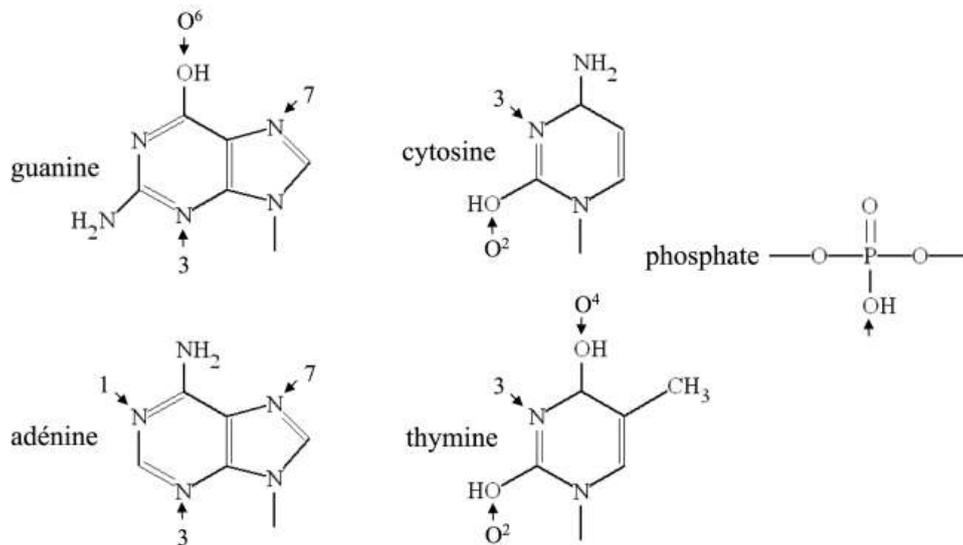


Figure 6: Sites nucléophiles sensibles à l'alkylation dans l'ADN
Extrait de (12)

Il se fixe à une base guanine d'une part et soit à une autre base guanine (60%), soit à une base adénine (25%) d'autre part. Le troisième exemple représenté figure 7, n'est pas un adduit dû au carboplatine.

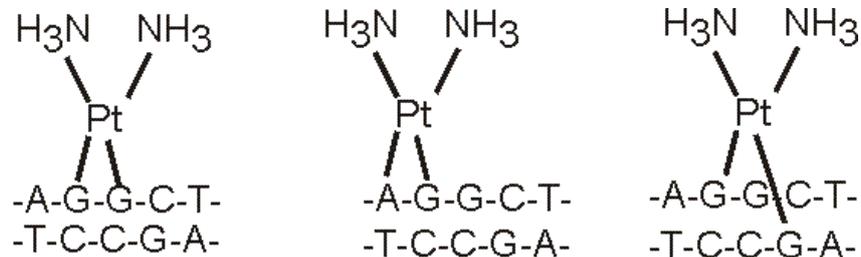


Figure 7: Principaux ponts inter et intrabrin observés avec les sels de platine
Extrait de (3)

3.3. Conséquences structurales au niveau de l'ADN

La fixation du platine sur l'ADN conduit à d'importantes modifications conformationnelles de la double hélice.

3.3.1 Conformation des unités désoxyriboses

Les adduits de platine sont responsables de la co-existence de plusieurs conformations différentes pour le pentose de l'ADN. (7) La juxtaposition, au sein de l'ADN, de fragments possédant des caractères d'enroulement différent explique la désorganisation de l'empilement des bases.

3.3.2 Géométrie générale de la double hélice

La formation des adduits de platine n'affecte pas l'appariement des deux brins complémentaires. La fixation des sels de platine sur l'ADN se traduit par diverses altérations affectant à la fois le déroulement et la courbure de la double hélice. (7)

3.4. Conséquences pharmacologiques

La forte distorsion provoquée par les adduits de l'ADN, modifie le fonctionnement de nombreux systèmes protéiques cellulaires.

3.4.1 Interaction ADN/ adduits de platine / protéines HMG

Dans le noyau cellulaire, l'ADN est associé à diverses protéines : les protéines histones reliées au fonctionnement du cycle cellulaire et les protéines non histones. Ces dernières sont des protéines à domaines HMG (High mobility Group) dénommées ainsi en raison de leur vitesse de migration en électrophorèse sur gel. En fonction de leur spécificité, ces protéines sont regroupées en trois classes : HMG-1 et 2, HMG 14 et 17, et HMG-I et Y.

Physiologiquement les protéines HMG-1 se fixent spécifiquement sur les régions distordues de l'ADN, et reconnaissent en particulier les sites déformés par les complexes du platine formant des liaisons covalentes avec l'ADN. Il semblerait qu'elles puissent ou déclencher l'apoptose, ou moduler le cycle cellulaire, ou encore protéger les adduits de la reconnaissance par les enzymes de réparation de l'ADN. Les protéines à domaine HMG sont les plus importantes pour expliquer les propriétés pharmacologiques des complexes du platine. D'après Perez (14) ces protéines sensibilisent les cellules à l'action du cytotoxique grâce à un mécanisme non encore totalement élucidé (7) et semblent avoir un rôle protecteur vis-à-vis des adduits de l'ADN.

3.4.2 Effets sur la réplication de l'ADN.

Les distorsions de la double hélice provoquées par les adduits de platine constituent des obstacles au fonctionnement des ADN polymérases dont la progression est stoppée au niveau de la lésion, ce qui bloque la réplication de l'ADN. Le degré d'inhibition de la synthèse de l'ADN varie selon le type d'adduits. Les pontages GG intra brins observés avec les complexes de configuration cis provoquent le plus fort blocage de la réplication. Toutes les ADN polymérases à localisation nucléaire sont inhibées, de même que celles à localisation mitochondriale. En revanche, la réplication de l'ADN n'est que partiellement empêchée par

les adduits de type cis- AG et cis-(1,3)-CGC. De la même façon, secondairement, les synthèses d'ARN et de protéines cellulaires sont inhibées. (7)

La formation de pontages interbrins ou de liaisons monofonctionnelles Pt-ADN, non rencontrés avec le carboplatine, n'inhibe que faiblement les polymérasés.

3.4.3 Effets mutagènes

Les effets mutagènes observés avec les dérivés du platine s'expliquent par des transversions s'opérant au cours de la réplication de l'ADN. Ce type de mutation reste rare mais peut être à l'origine de l'apparition de cancer secondaire (en particulier des leucémies).

3.5. Interactions avec la transduction des signaux intracellulaires.

De nombreuses protéines impliquées dans les systèmes de messageries cellulaires peuvent être la cible des médicaments à base de platine et participer à leur mode d'action.

Le gène *p53* est un acteur primordial dans la protection vis-à-vis du développement tumoral. Sous l'influence d'agent cytotoxique, le produit de transcription ; la protéine p53, conduit à l'arrêt irréversible de la division cellulaire (sénescence) puis à l'apoptose. Il est possible que le gène *p53* soit une cible du carboplatine puisqu'on note parallèlement à l'activité des dérivés du platine, une augmentation du taux intracellulaire de la protéine p53. (7)

4. Pharmacocinétique

4.1. Absorption

Administrés par voie orale, les sels de platine sont faiblement absorbés : 22% seulement de la dose de carboplatine ingérée (7) franchissent la barrière digestive tout en provoquant de sévères effets gastro-intestinaux. Ces raisons expliquent l'usage des voies intraveineuse, intra artérielle ou intra péritonéale pour l'administration de ces médicaments.

4.2. Distribution

4.2.1 Profil plasmatique

A la suite d'une injection intraveineuse, le carboplatine d'après Tranchand *et al.* (15) est largement distribué dans l'organisme. 25% de la dose se fixent de façon irréversible aux les

protéines plasmatiques contrairement aux autres dérivés du platine interagissant rapidement et de façon très importante, entre 60 et 97% sur les protéines circulantes(16). Cette fixation se fait par l'intermédiaire des groupements sulfhydryls et soufrés des protéines plasmatiques (16). Le carboplatine se fixe uniquement à l'albumine sérique ou aux protéines de bas poids moléculaire ou aux thiols. Il s'avère donc beaucoup moins réactif que le cisplatine et l'oxaliplatine. Il n'est pas certain que la fixation à l'albumine soit irréversible et de plus en plus on suppose un échange très lent entre les deux espèces selon Boisdrion-Celle *et al.* (16).

La fixation protéique concerne principalement l'albumine sérique. Ainsi il est possible de distinguer le platine libre du platine lié. Dans le sérum total, coexistent les deux types de platine mais seule la forme libre est responsable d'une activité pharmacologique. La fraction liée ne possède pas d'activité. (11)

La concentration dans les érythrocytes est négligeable pour le carboplatine ou le cisplatine à la différence de l'oxaliplatine qui présente, une forte localisation dans les hématies dans lesquelles la teneur en platine avoisine celle du plasma, deux heures après l'injection. L'élimination à partir de ces cellules est très lente ($t_{1/2} = 230h$) (7) et constitue pour l'oxaliplatine un réservoir.

4.2.2 Liquide céphalo-rachidien

Les complexes du platine ne franchissent que très difficilement la barrière hémato-méningée, ce qui explique les faibles concentrations obtenues dans le liquide céphalo-rachidien et dans le tissu cérébral sain. Selon Marquet *et al.* l'exposition correspond à 20% de celle des concentrations ultrafiltrables. (17) En revanche des taux plus élevés existent dans certaines tumeurs cérébrales. En raison du pourcentage important de forme libre de carboplatine et de sa demie vie prolongée (6h), le carboplatine est le sel de platine qui passe le mieux la barrière hémato-encéphalique. (7)

4.2.3 Autres tissus

D'après Tranchand *et al.* (15) pour tous les complexes, la distribution tissulaire est sensiblement identique : le platine est retrouvé principalement dans le rein, le foie, la prostate et la vessie. Les différences entre les molécules portent sur les cinétiques de pénétration cellulaire. A doses équivalentes, le carboplatine pénètre moins vite dans les tissus que le cisplatine mais la posologie du carboplatine étant supérieure à celle du

cisplatine, on observe en clinique des concentrations tissulaires de platine analogues après administration des deux produits.

4.2.4 Modèle pharmacocinétique du carboplatine

D'après Tranchand *et al.* (15) la cinétique du carboplatine est de type bicompartimental correspondant à un phénomène pluri exponentiel. On distingue donc deux phases principales d'élimination caractérisées par des demi-vies α , β , en pointillé sur la figure 8. Le médicament se trouve d'abord distribué au niveau tissulaire tout en étant déjà éliminé, ce qui est représenté par un premier segment linéaire. Lorsque la distribution est terminée, le processus d'élimination intervient, ce qui correspond au deuxième segment linéaire. L'équation de la courbe est de type d'après Labaune *et al.* (18) :

$$C(t) = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$$

$C(t)$: concentration plasmatique à un temps t

A et B : valeurs des concentrations constantes pour chaque exponentielles en $\mu\text{g/mL}$

α , β : constante de vitesse correspondant aux deux processus de premier ordre en h^{-1}

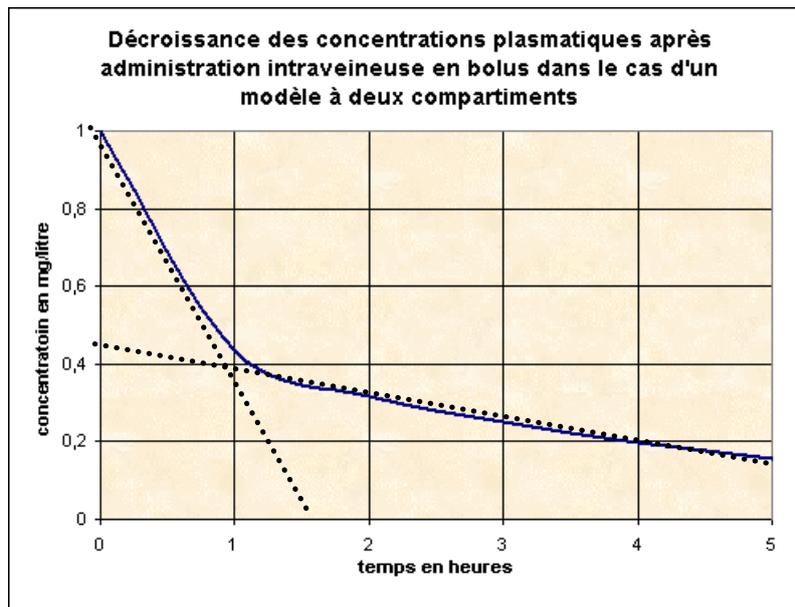


Figure 8: Evolution des concentrations plasmatiques en fonction du temps après une administration en bolus pour un modèle bicompartimental
Extrait de (19)

Tableau I. Paramètres pharmacocinétiques du carboplatine après une injection IV à 100 mg/m²
Extrait de (7)

<u>T_{1/2-α} (min)</u>	
Platine total	98
Platine ultrafiltrable	87
<u>T_{1/2-β} (h)</u>	
Platine total	6,7-24
Platine ultrafiltrable	354
<u>Clairance plasmatique (mL/min)</u>	
40-123	
<u>Volume de distribution (L)</u>	
Platine total	15-27
Platine ultrafiltrable	120-230

Le volume de distribution du platine est d'environ 16 à 17 litres, les plus fortes concentrations étant retrouvées dans les tumeurs, le foie, les reins et la peau. (7)

4.3. Métabolisme

Les dérivés du platine ne sont pas métabolisés par le foie mais subissent des biotransformations par interaction avec de nombreux nucléophiles. Les processus intracellulaires contribuent à l'activité cytotoxique ou au contraire à la détoxification. (7) Nous n'aborderons que les produits de transformation mis en évidence dans les milieux plasmatiques et urinaires.

4.3.1 Interactions avec les chlorures

Le carboplatine, très instable en présence de chlorures, subit à leur contact une biotransformation se traduisant par l'ouverture et la perte du cycle oxygéné. Toutefois, les liaisons Pt-O présentent une très grande stabilité et les taux plasmatiques des produits issus de ce type de réaction restent faibles. Cette voie de dégradation n'est donc que minoritaire pour le carboplatine. (7)

4.3.2 Interactions avec d'autres nucléophiles

Les composés soufrés et azotés (méthionine, cystéine, glutathion) fortement nucléophiles et présents en grande quantité dans les milieux biologiques peuvent réagir avec le carboplatine. D'après Go *et al.* (11) en présence de L-méthionine, le cycle du carboplatine, s'ouvre aboutissant à la formation d'un composé très stable, correspondant au principal

produit de dégradation urinaire. (7) L'efficacité du carboplatine serait reliée à la quantité de glutathion et donc de glutathion S-transférase présents dans le milieu. Selon Godwin *et al.* plus la concentration en glutathion est importante et plus la détoxification est grande. (20)

4.4. Elimination

L'élimination des sels de platine s'effectue par voie rénale et concerne uniquement le platine ultrafiltrable. Près de 70% de la dose de carboplatine administré, sont retrouvés, sous forme inchangée, dans les urines des 24h selon Tranchand *et al.* (15). L'épuration plasmatique de la fraction libre de carboplatine s'effectue uniquement par filtration glomérulaire passive. Il n'a pas été mis en évidence de mécanisme de réabsorption ou de sécrétion tubulaire d'après Boisdron-Celle *et al.* (16). Aussi, il existe une corrélation linéaire mise en évidence par Calvert *et al.* (21) entre la clairance de carboplatine et le débit de filtration glomérulaire. La part de la clairance rénale dans la clairance d'élimination est représentée sur la figure 9. Le carboplatine est très majoritairement éliminé par le rein à la différence du cisplatine et de l'oxaliplatine. La clairance non rénale est la fixation protéique irréversible.

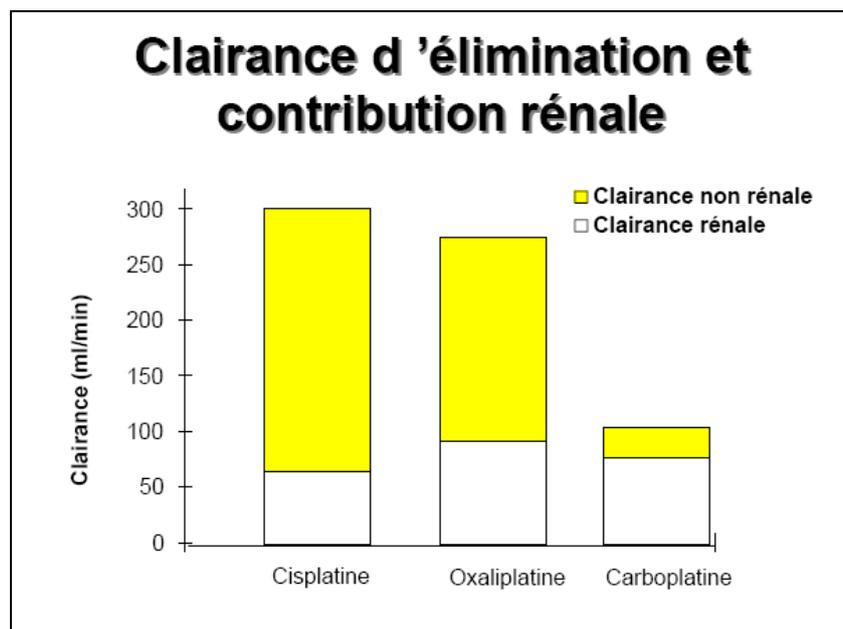


Figure 9: Clairance d'élimination et contribution rénale
Extrait de (22)

L'élimination biliaire est négligeable selon Marquet *et al.* (17)

C. UTILISATION CLINIQUE DU CARBOPLATINE

1. Indications et contre-indications

Les dérivés du platine sont indiqués dans le traitement des tumeurs solides : et en particulier dans les cancers de l'ovaire, les cancers bronchiques non à petites cellules et les cancers des voies aéro-digestives supérieures. Toutefois en pratique, ces indications peuvent être étendues et le carboplatine peut être utilisé en remplacement du cisplatine lorsque la toxicité rénale est trop importante ou lorsque le cisplatine n'est pas utilisable chez un patient. Le carboplatine peut être substitué au cisplatine pour le traitement des tumeurs ovariennes ou pulmonaires. Ce n'est pas le cas en revanche, pour les tumeurs germinales, car il entraîne plus de rechutes que le cisplatine.

L'insuffisance rénale sévère est une contre-indication (23) même si l'utilisation du carboplatine reste possible en adaptant la posologie. L'élimination plasmatique du produit s'effectue alors grâce à la clairance non rénale c'est-à-dire par liaison irréversible aux protéines plasmatiques. L'hypoplasie médullaire est également une contre-indication tout comme l'hypersensibilité au produit.

2. Protocoles de chimiothérapie au Centre René Gauducheau

Le carboplatine est utilisé dans le cadre de protocole. En oncologie, la prise en charge des patients implique leur inclusion dans un protocole, qui est un plan de traitement associant dans un ordre précis plusieurs agents antitumoraux à des médicaments en améliorant la tolérance.

2.1. Intérêt des associations en oncologie

D'une façon générale, l'efficacité de la chimiothérapie a été renforcée par l'association de médicaments. Actuellement la monochimiothérapie n'est pratiquement pas utilisée et est réservée à certains cas exceptionnels qui sont les suivants : certaines tumeurs présentant une chimiosensibilité élective, les tumeurs au contraire peu chimiosensibles pour lesquelles une association ne donne pas de meilleur résultat qu'un seul médicament et les cancers avancés ayant épuisé toute autre possibilité thérapeutique. Le principe des associations chimiothérapiques est d'accroître l'index thérapeutique, c'est-à-dire d'augmenter l'efficacité sans augmenter la toxicité et d'éviter au maximum les phénomènes de résistance. (3)

Pour être associés, les médicaments doivent témoigner séparément d'un minimum d'activité contre la tumeur et doivent présenter isolément des mécanismes d'action et des toxicités différentes. En visant, avec plusieurs médicaments, plusieurs cibles cellulaires, les lésions cumulées sont létales pour la cellule. En combinant plusieurs molécules avec des manifestations toxiques différentes, la toxicité globale est augmentée mais chacune d'entre elles reste malgré tout, supportable.

Les protocoles de chimiothérapie sont représentés la plupart du temps par des sigles dans lesquels chaque lettre représente une molécule. La confusion dans les noms de ces protocoles provient du fait qu'une même initiale peut selon les cas désigner plusieurs molécules et qu'un même médicament peut être représenté par une lettre différente selon la dénomination commune internationale ou son nom de spécialité. Ces signes ou acronymes constituent des repères commodes et faciles à retenir.

2.2. Structure d'un protocole

Le protocole de chimiothérapie décrit dans le détail les buts, modalités, complications et les résultats attendus du traitement médical envisagé [Annexe 2]. Il sert de référence tout au long de la prescription. (3)

2.2.1 Séquence d'un cycle

Dans la plupart des cas, les associations médicamenteuses sont étalées sur quelques jours ($J_1, J_2, J_3...$). L'ordre de succession et l'étalement des prises médicamenteuses dépend de plusieurs facteurs : tout d'abord de la tolérance aux médicaments mais aussi de leur efficacité qui implique parfois une fragmentation de la dose. Pour le cisplatine par exemple, le fractionnement de la dose sur plusieurs jours réduit les effets indésirables sans modifier l'efficacité antitumorale. Ensuite, la succession des médicaments dans un ordre particulier cherche à répondre à certains impératifs soit cytotocinétiques, soit chronobiologiques. Certaines considérations pratiques entrent aussi en compte.

2.2.2 Répétition des cycles

La chimiothérapie se déroule en courtes séries appelées cycles de un à quelques jours répétés tous les 15, 21 ou 28 jours. Cette discontinuité de la chimiothérapie présente de nombreux avantages. Elle permet d'améliorer la tolérance hématologique et immunologique. Pour le carboplatine, l'espace entre les cycles sera généralement de 21 à 28 jours. Une administration de ce type permet aux cellules sanguines de récupérer un taux normal ou

subnormal avant la prochaine administration. De la même façon, lorsqu'un médicament présente un effet retardé, l'activité se manifeste plus ou moins tardivement et ce repos thérapeutique permet d'éviter un surdosage. La perfusion d'une concentration importante de médicament toutes les trois semaines par exemple, est apparemment plus intéressante et plus active que la dilution de la même dose sur une grande période. Enfin l'administration discontinue simplifie la réalisation du traitement. Il est plus facile et plus sûr d'administrer les prises médicamenteuses à jours fixes, quitte à réduire les doses si besoin, plutôt que de décaler les traitements au cas par cas jusqu'à récupération hématologique.

2.3. Présentation des protocoles

Au Centre René Gauducheau, les malades pris en charge sont atteints pour la plupart de tumeurs solides. La plupart des affections hématologiques sont traitées au CHU de Nantes.

Sauf précision, les administrations sont réalisées par voie parentérale. Pour certaines molécules, de récents progrès galéniques ont permis la prise orale des cytotoxiques. Cela reste rare mais en plein développement.

2.3.1 Tumeurs ovariennes

Protocole TAXOL[®]-Carboplatine

Ce protocole, indiqué dans tous les stades de la maladie, est constitué de plusieurs cycles J₁-J₂₁. Chaque cycle se déroule sur une journée et comprend une association de paclitaxel à 175 mg/m² en perfusion de 3 heures suivie d'une administration de carboplatine avec une ASC cible (Cf. I.E.2.3) à 5 mg/mL.min selon Calvert en 30 minutes.

Protocole ENDOXAN[®]-Carboplatine

Ce protocole, indiqué dans tous les stades de la maladie, est constitué de 6 cycles (J₁-J₂₁). Chaque cycle se déroule sur une journée et comprend une association de cyclophosphamide à 600 mg /m² en perfusion d'une heure suivie d'une administration de carboplatine ASC à 5 mg/mL.min selon Calvert en 30 minutes.

Protocole CAELYX[®]-Carboplatine

Ce protocole, indiqué dans les rechutes tardives (> 6 mois) de l'adénocarcinome ovarien est constitué de plusieurs cycles J₁-J₂₈. Chaque cycle se déroule sur une journée et comprend une association de doxorubicine liposomale à 30 mg /m² en perfusion d'une heure suivie d'une administration de carboplatine ASC à 5 mg/mL.min selon Calvert en 30 minutes.

Protocole GEMZAR®–Carboplatine

Ce protocole, indiqué dans les rechutes tardives (> 6 mois) de l'adénocarcinome ovarien est constitué de plusieurs cycles J₁-J₂₁. Chaque cycle se déroule sur deux jours. Le premier jour (J₁) comprend une association de gemcitabine à 1000 mg/m² en perfusion de 30 minutes suivie d'une administration de carboplatine ASC à 4 mg/mL.min selon Calvert en 30 minutes. Une semaine plus tard (J₈) une seconde administration de gemcitabine, identique à la première est réalisée.

Protocole Carboplatine monothérapie (personnes âgées)

Ce protocole est constitué de plusieurs cycles J₁-J₂₁ ou J₁-J₂₈. Chaque cycle se déroule sur une journée et comprend une administration de carboplatine avec une ASC cible de 5 mg/mL.min selon Calvert en 30 minutes. La fragilité des patientes, attribuable à leur âge, explique l'utilisation du carboplatine en monothérapie.

2.3.2 Tumeurs des voies aériennes supérieures

Protocole ARCORO (amygdale, oropharynx, base de la langue, plancher de la bouche)

Ce protocole, réservé aux stades III et IV¹ est constitué de 3 cycles (J₁-J₂₁). Chaque cycle se déroule sur quatre jours. Le premier jour (J₁) comprend une administration de carboplatine faible dose à 70mg/m² sur 30 minutes et la pose d'une pompe de 5-fluoro-uracile à la dose de 2400 mg/m². La poche de 5FU sera administrée en continu sur 96h (4 jours). Au deuxième (J₂), troisième (J₃) et quatrième jour (J₄), une perfusion de carboplatine identique à la première sera administrée.

2.3.3 Tumeurs des bronches ou des poumons

Le carboplatine est utilisé dans le traitement des cancers pulmonaires non à petites cellules.

Protocole Carboplatine - 5FU

Ce protocole réservé aux situations métastatiques ou en adjuvant est constitué de 6 cycles J₁-J₂₁. Chaque cycle se déroule sur quatre jours. Le premier jour (J₁) comprend une administration de carboplatine ASC à 4 mg/mL.min sur 30 minutes et la pose d'une pompe de 5-fluoro-uracile à la dose de 4000 mg/m². La poche de 5FU sera administrée en continu sur 96h (4 jours).

¹ Selon la classification FIGO

Protocole TAXOL®-Carboplatine

Il s'agit du même protocole que pour le traitement du cancer ovarien.

Protocole VP-16-Carbo

Ce protocole en première ou deuxième ligne métastatique est constitué de plusieurs cycles J₁-J₂₁. Chaque cycle se déroule sur trois jours. Le premier jour (J₁) comprend une association d'étoposide ou VP16 à 100 mg/m² en perfusion d'une heure suivie d'une administration de carboplatine ASC à 5 mg/mL.min selon Calvert en 30 minutes. Le deuxième (J₂) et le troisième jour (J₃), une administration d'étoposide, identique à la première est réalisée.

Protocole Carboplatine – NAVELBINE® orale

Ce protocole est constitué de plusieurs cycles J₁-J₂₁. Chaque cycle se déroule sur deux jours. Le premier jour (J₁) comprend une association de carboplatine ASC à 5 mg/mL.min selon Calvert en 30 minutes suivie d'une prise orale de vinorelbine à 60 mg/m². Une semaine plus tard (J₈), une seconde prise orale de vinorelbine, identique à la première aura lieu.

2.3.4 Tumeurs des voies urinaires

Protocole CMV (ASC=4 mg/mL.min ; patients < 60 ans) (ASC= 5 mg/mLmin ; patients > 60 ans)

Ce protocole est constitué de 4 cycles (J₁-J₂₈) en adjuvant et de 6 cycles (J₁-J₂₈) en situation métastatique. Chaque cycle se déroule sur deux jours. Le premier jour (J₁) comprend une administration de méthotrexate à la dose de 30 mg/m² en intraveineuse directe puis de vinblastine à 3 mg/m² et enfin de carboplatine ASC à 4 mg/mL.min selon Calvert en 30 minutes. Deux semaines après, (J₁₅) le méthotrexate et la vinblastine seront administrés selon la même posologie que précédemment.

Protocole GEMZAR® – Carbo (uretère, vessie)

Ce protocole est constitué de plusieurs cycles J₁-J₂₈. Chaque cycle se déroule sur trois jours. Le premier jour (J₁) comprend une administration de carboplatine ASC à 5 mg/mL.min selon Calvert en 30 minutes suivie de gemcitabine à la dose de 1000 mg/m² sur une heure. A J₈ et à J₁₅, la gemcitabine est administrée selon la même posologie que précédemment.

2.3.5 Tumeurs mammaires

Protocole TAXOL®-Carbo-HERCEPTIN®

Ce protocole, pour situation métastatique avec sur-expression HER-2, est constitué de 6 cycles (J₁-J₂₈). Chaque cycle se déroule sur quatre jours. Le premier jour (J₁) comprend une administration de trastuzumab à la dose de 2mg/kg puis une administration de paclitaxel à la dose de 80 mg/m² sur une heure et de carboplatine ASC à 2 selon Calvert en 30 minutes. A J₈ et à J₁₅, le trastuzumab, le paclitaxel et le carboplatine sont perfusés selon la même posologie que précédemment et enfin au J₂₂ le trastuzumab est administré seul. Au premier cycle, le trastuzumab est prescrit à la dose de charge de 4 mg/kg et administré un jour avant les autres produits de façon à éventuellement déceler une intolérance ou une allergie puisqu'il s'agit d'un anticorps monoclonal.

2.3.6 Tumeurs des tissus conjonctifs et tissus mous

Protocole IVA-CEV-IVE

Ce protocole comprend de multiples associations et est réalisé sur 64 jours. C'est au J₂₂ que le carboplatine est administré à la dose de 500mg/m² sur 30 minutes. Les initiales IVA renvoient à l'association Ifosfamide, Vincristine, Actinomycine. CEV représentent Carboplatine, Epirubicine, Vincristine et IVE : Ifosfamide, Vincristine, Etoposide. Seules trois cures sont généralement prescrites.

2.3.7 Tumeur de l'appareil génital masculin

Protocole VEIC

Ce protocole est constitué de 6 cycles (J₁-J₂₁). Chaque cycle se déroule sur cinq jours. Le premier jour (J₁) comprend une administration de vinblastine (V) à la dose de 0,2mg/kg puis une administration d'ifosfamide (I) à la dose de 1200 mg/m² sur une heure. Ceci est répété aux deuxième, troisième jour, et quatrième jour (J₂,J₃,J₄). Au cinquième jour (J₅) une perfusion d'ifosfamide à 400 mg /m² sur 1 heure est suivie d'une administration de carboplatine (C) à 400 mg/m² sur 30 minutes. Dans ce protocole, de nombreuses administrations de Mesna, UROMITEXAN® sont réalisées afin de diminuer la toxicité vésicale de l'ifosfamide par production d'acroléine.

2.3.8 Tumeur du système nerveux central et œil

Protocole VP16-Carbo

Indiqué dans le médulloblastome, il s'agit du même protocole que dans le poumon mais les cycles sont séparés de 28 jours J₁-J₂₈. Un protocole 5 jours existe également avec deux administrations supplémentaires d'étoposide à J₄ et J₅.

3. Evaluation des effets indésirables

La recherche dans le domaine des anticancéreux vise à trouver de nouvelles thérapies plus spécifiques et plus ciblées. En effet les chimiothérapies classiques, agissent aussi bien sur les cellules malades que sur les cellules saines ce qui entraîne des effets indésirables systémiques plus ou moins conséquents. C'est le cas du carboplatine qui est une de ces anciennes molécules, découvertes et utilisées depuis de nombreuses années dont les effets indésirables sont conséquents.

L'activité cytotoxique du carboplatine tout comme les autres agents anticancéreux s'exerce naturellement sur les tissus sains et tout particulièrement sur ceux dont le renouvellement est rapide : moelle osseuse, tractus digestif et cellules sexuelles.

L'évaluation quantitative des effets indésirables est indispensable pour adapter les traitements, réajuster les indications, prendre des mesures correctrices. Plusieurs grilles de cotation des effets indésirables existent. (National Cancer Institute – European Organisation for Treatment of Cancer (EORTC)) [Annexe 3]

Elles fournissent des échelles de toxicité spécifique croissante en cinq grades (de 0 à 4) [Annexe 4]. L'avantage de l'utilisation de ces grilles est de fournir des fourchettes de valeurs déterminant un grade de toxicité. Elles permettent, de plus, de comparer facilement des traitements entre eux et de mieux situer les conséquences des manifestations toxiques. Toutefois, certaines variations biologiques observées pendant une chimiothérapie peuvent être dûes à la pathologie tumorale en elle-même plutôt qu'à l'agent médicamenteux.

3.1. Notion de toxicité limitante

On définit comme toxicité limitante la toxicité de plus haut grade, nécessitant un ajustement de dose voire un arrêt de la chimiothérapie. Pour le carboplatine, la toxicité limitante est

hématologique même si d'autres effets indésirables sévères dose-dépendants y sont associés.

3.2. Myélo-toxicité

Les effets indésirables majeurs observés avec le carboplatine sont les effets sur les cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse. Les cellules les plus affectées par le carboplatine sont les globules blancs et les plaquettes. Peu d'anémies ont été rapportées. Cette toxicité est dose-dépendante.

3.2.1 Neutropénie

La Neutropénie est une diminution significative des globules blancs se traduisant majoritairement par une chute de polynucléaires neutrophiles. Les valeurs normales sont entre 2 et $10 \cdot 10^9/L$. La leuconeutropénie est dite modérée de $0,8$ à $1,8 \cdot 10^9/L$. On parlera d'agranulocytose pour des taux inférieurs à $0,3 \cdot 10^9/L$. La gravité de cette myélosuppression dépend de son intensité et de sa durée.

Des leucopénies de grade 2 ou 3 sont communes après un traitement par carboplatine. Le nadir de la leucopénie se situe entre le 14^{ème} et le 21^{ème} jour. La normalisation s'effectue aux environs du 42^{ème} jour. (23)

Lorsque la neutropénie reste discrète après une cure de chimiothérapie, une augmentation des doses peut-être envisagée pour les cures suivantes. Si au contraire, elle est très importante, il sera nécessaire de réduire l'administration suivante.

La leucopénie n'est pas un problème majeur en soi, si elle est de courte durée. Il n'y a pas lieu d'instituer une antibiothérapie prophylactique. Les conséquences de cette toxicité sont un risque majeur d'infections bactériennes, virales ou fongiques. La survenue d'une fièvre constitue, en revanche, une urgence. On parlera de neutropénie fébrile. Elle impose la réalisation immédiate d'une numération formule sanguine (NFS) et doit faire craindre le choc septique. Une surveillance précise de la NFS doit être instaurée chaque semaine et notamment les jours du cycle où surviennent les nadirs.

L'utilisation préventive des facteurs de croissance permet d'éviter ce type de toxicité. Les facteurs de croissance sont des substances naturelles responsables de la prolifération et de

la différenciation des cellules souches sanguines. Les facteurs de croissance de la lignée blanche sont

- Human Granocyte-Colony Stimulating factor (HuG-CSF) G-CSF : facteurs de croissance hématopoïétiques granulocytaires.
- Human Granocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor (Hu-GM-CSF) : facteurs de croissance granulo-macrophagiques.

Ils favorisent la différenciation des précurseurs des polynucléaires et la libération de ces neutrophiles vers le compartiment sanguin augmente la durée de vie des cellules impliquées dans les mécanismes de défense immunitaire et en stimule la différenciation et la maturation.

La première génération de produits (NEUPOGEN[®], GRANOCYTE[®], LEUCOMAX[®]) réduit la durée et non l'intensité de la leuconéutropénie. Ils permettent le respect des délais de prescription de chimiothérapie mais n'autorisent pas d'augmentation des doses. Ces médicaments sont administrés quotidiennement jusqu'à récupération hématologique alors que la deuxième génération de produit, pégylée (NEULASTA[®]) permet une administration unique 24 heures après la fin de la chimiothérapie cytotoxique. (3) (24)

3.2.2 Thrombopénie

La thrombopénie est une diminution significative du taux de plaquettes. Le carboplatine entraîne des thrombopénies de grade 3 et 4. La numération des plaquettes est un examen de pratique courante pour surveiller les traitements antitumoraux. Les valeurs normales sont comprises entre 150 et 450.10⁹/L. Dans la plupart des cas, une thrombopénie est observée pour des doses supérieures à celles entraînant la neutropénie. Le nadir de la neutropénie est souvent retardé de quelques jours par rapport à celui des leucopénies, la normalisation est se fait en 35 jours en moyenne (23).

Le risque hémorragique n'est pas en relation directe avec le nombre de plaquettes mais devient très important si celui-ci est inférieur à 30.10⁹/L et est majoré en cas de fièvre et de méningite. Quand cette valeur (30.10⁹/L) est atteinte ou quand des troubles hémorragiques apparaissent, une transfusion de concentrés plaquettaires s'impose. Il s'agit soit de concentrés standard, soit de concentrés unitaires de plaquettes (CUP) provenant de la cytaplasmaphérèse d'un seul donneur. Cette dernière technique permet de limiter le risque d'auto-immunisation.

Avant l'administration du carboplatine, il faut bien évidemment tenir compte d'une autre source de réduction éventuelle des souches totipotentes comme une radiothérapie ou une chimiothérapie intensive. Les déficits plaquettaires entraînent aussi des réductions de dose d'antitumoraux. L'adaptation posologique est d'autant plus importante que le grade est élevé. La myélotoxicité du carboplatine est majorée en cas d'insuffisance rénale, après 65 ans et en cas d'association avec d'autres produits myélotoxiques.

La toxicité limitante pour cette molécule est la toxicité hématologique. La surveillance de la Numération Formule Sanguine (NFS) est donc obligatoire tout au long des cures et après la dernière cure.

3.3. Toxicité rénale

Les dérivés du platine sont éliminés par le rein et de fortes concentrations de platine sont présentes dans les cellules rénales. Le carboplatine présente beaucoup moins d'effets indésirables au niveau rénal que le cisplatine. C'est un des avantages principaux de cette molécule qui s'avère donc un peu plus facile d'utilisation.

Le cisplatine est le sel de platine qui possède la plus grande toxicité rénale. En effet, des lésions tubulaires se traduisant par d'abord une polyurie et ensuite une réduction du débit rénal sont fréquentes (25 à 75%). Une atteinte chronique du rein aboutit à une insuffisance rénale généralement réversible. Cette néphrotoxicité s'explique par un mécanisme double au niveau rénal : une vasoconstriction consécutive à l'administration du produit et une toxicité cellulaire directe. (7)

Le carboplatine étant éliminé par voie urinaire sous forme inchangée, ne présente pas cette toxicité directe sur les tubules rénaux. L'administration n'impose pas au préalable un protocole d'hyperhydratation et de diurèse forcée. Toutefois, à fortes doses il peut parfois provoquer des néphrites dose-dépendantes et cumulatives avec des tubulopathies évoluant vers la nécrose. Il demeure donc néphrotoxique mais de façon beaucoup moins marquée que le cisplatine. Cette toxicité rapidement réversible n'est pas limitante. Les anomalies rénales engendrées par le carboplatine sont d'autant plus importantes lorsque la fonction rénale est déjà perturbée avant le traitement par carboplatine.

3.4. Toxicité digestive

La toxicité digestive est le plus fréquent des effets indésirables provoqués par les anti-tumoraux. Nausées et vomissements, diarrhées, stomatites voire oesophagites sont courants en oncologie. Globalement, le carboplatine est responsable d'une forte toxicité digestive de grade 2. (7)

3.4.1 Nausées et Vomissements

On distingue selon le délai de survenue, deux types de nausées et vomissements.

a) Aigus

Les nausées et vomissements sont soit d'origine centrale par stimulation de l'*area postrema* soit périphérique par libération de sérotonine par les cellules entérochromaffines. D'après Go *et al.* (11) la chimiothérapie par carboplatine entraîne des modifications du métabolisme de la sérotonine. De grandes variations existent selon les associations, les cycles de traitement mais aussi selon les patients. La sensibilité individuelle joue un rôle primordial dans le déclenchement des nausées et vomissements. Il convient d'éviter le vomissement dès la première cure car certains malades, extrêmement angoissés refusent des chimiothérapies à visée curatrice du fait de ces vomissements trop pénibles à supporter.

Dans la classification du CNHIM (5) [Annexe 5] exprimant la fréquence en pourcentage du nombre de patients sujets à des nausées ou vomissements après une chimiothérapie, le carboplatine appartient à la classe des chimiothérapies à fort pouvoir émétisant (60 à 90% des malades). Les antiémétiques sont en général plus efficaces à titre préventif que curatif.

Plusieurs classes pharmacologiques existent mais les plus utilisées sont incontestablement les antagonistes des récepteurs 5-HT3 :

- Ondasétron, ZOPHREN®
- Granisétron KYTRIL®
- Tropisétron, NAVOBAN®
- Dolasétron, EMEND®

Ils sont associés aux corticoïdes (dexaméthasone ou méthylprednisolone) à faible dose et sont particulièrement efficaces lors d'administration des complexes du platine.

D'autres molécules peuvent également être utilisées : ce sont les anti-histaminiques H1 (Alimémazine, THERALENE®) mais ils semblent moins adaptés.

En cas d'échec, il est possible d'utiliser les neuroleptiques en association avec les corticoïdes. Parfois des benzodiazépines anxiolytiques peuvent être prescrites lorsque les vomissements sont anticipés et supposés être plus dûs à un effet psychologique.

b) Retardés

Les vomissements retardés sont en rapport avec un autre mécanisme mal connu et ne répondent pas toujours bien aux traitements précédents. On les traite généralement avec les molécules telles que :

- la Chlorpromazine, LARGACTIL[®], le Métopimazine, VOGALENE[®]
- des butyrophénones (Halopéridol, HALDOL[®], Dropéridol, DROLEPTAN[®])
- des benzamides (Métoclopramide, PRIMPERAN[®] - Alizapride PLITICAN[®]) la dompéridone.

Ces nausées tardives empêchent la reprise rapide de l'alimentation et conduisent à une anorexie fréquente, prolongée et souvent contrariée par des reprises d'alimentation trop rapides.

3.4.2 Mucite

Le carboplatine, comme les autres agents alkylants, entraîne également des atteintes au niveau des muqueuses surtout bucco-pharyngées. (7) Ces mucites sont provoquées par l'élimination salivaire de concentrations élevées de cytostatiques.

La mucite apparaît souvent sous forme de stomatite surinfectée par une mycose buccale ou un herpès ou une oesophagite.

La prévention de ces effets impose une hygiène buccale stricte et des bains de bouche à la chlorhexidine ou avec des anti-fongiques. Si une atteinte sévère est installée, l'utilisation d'antibiotiques, d'antifongiques et d'antiviraux locaux ou systémiques devra être envisagée.

L'alopécie associée est réversible, peu intense et se limite généralement au grade 1.

3.4.3 Trouble du transit

Les diarrhées sont fréquentes après un traitement par carboplatine. Elles peuvent être d'origines diverses et consécutives à des effets stimulants directs, ou à une atteinte de la muqueuse intestinale. Ces manifestations intestinales sont responsables d'une perte de

poids souvent importante avec une altération de l'état général. La surveillance de la courbe pondérale est donc impérative tout au long du traitement.

3.5. Toxicité neurologique

Des neuropathies périphériques ont été signalées après des traitements prolongés de 4 à 7 mois avec des sels de platine. 4% des patients présenteraient des neuropathies périphériques telles que paresthésie et diminution des réflexes ostéotendineux. D'après Go et al. (11) la neuropathie est dose-dépendante, cumulative et intervient pour des doses supérieures à 300 mg/m². Dans 50% des cas, elle est irréversible.

Des pertes de goût et de la sensibilité peuvent également intervenir. Ceci impose donc une attention particulière chez les patients traités par ces molécules. De même, une ototoxicité uni- ou bilatérale avec bourdonnements et perte auditive (hautes fréquences 4000Hz à 8000 Hz) est possible. (1% des patients traités). D'origine cochléaire, elle est cumulative (13) et d'autant plus importante que les doses administrées sont élevées et rapprochées.

Des troubles visuels réversibles incluant une diminution de la vision, ont été observés chez des patients insuffisants rénaux avec des doses administrées supérieures à celles recommandées.

3.6. Toxicité cutanée, allergie

Certains patients traités par carboplatine peuvent présenter des troubles cutanés qui restent généralement peu sévères. Il s'agit d'érythème, de prurit ou d'œdème.

Il convient de surveiller les manifestations de type allergique pouvant intervenir dans les minutes suivant l'injection et qui ne doivent pas être confondues avec de simples manifestations cutanées, prurit, rash, urticaire éventuellement accompagnés de bronchospasmes et d'hypertension. Les réactions de type anaphylactique restent relativement rares.

3.7. Asthénie

L'administration d'un traitement anticancéreux d'une façon générale entraîne une asthénie importante chez les malades. Deux indices existent pour évaluer l'état général d'un patient : l'indice de Karnofsky et le Performance Status (PS) [Annexe 6]. Les variations de ces

indices permettent de quantifier les variations de l'état général au cours de la maladie et de ces traitements. Elles servent de référence pour connaître l'impact d'un traitement.

3.8. Extravasation

Les chimiothérapies sont des traitements mettant en jeu des molécules extrêmement toxiques pour les cellules. Il n'est pas possible de les administrer par voie intraveineuse périphérique. Une telle pratique entraînerait la nécrose des veines et des tissus en contact avec le médicament. Les chimiothérapies sont donc toutes perfusées à partir d'une voie dite centrale. La pose d'une voie centrale consiste à placer un site implantable sur la veine jugulaire ou sous-clavière. Cette manœuvre est effectuée sous anesthésie locale ou générale mais le plus souvent en ambulatoire. Le site reste en place pendant toute la durée du traitement.

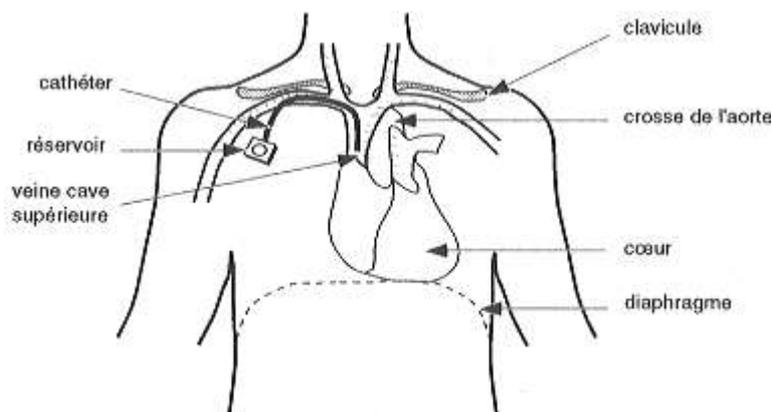


Figure 10: Positionnement du site implantable
Extrait de (25)

Les molécules ainsi administrées, accèdent directement dans la circulation générale à un débit important *via* le flux sanguin sans nécroser les vaisseaux ou tissus adjacents. Le produit est de cette façon, dilué au fur et à mesure de son introduction dans le sang. Lors de l'administration d'une chimiothérapie par cette voie, une vérification du bon fonctionnement du site est nécessaire. Si ce test préalable n'est pas conforme, le patient doit être orienté vers le service d'imagerie pour qu'un repérage échographique soit pratiqué afin de vérifier le bon positionnement du dispositif.

Si lors d'une perfusion, malgré la surveillance, le produit n'empreinte pas le cathéter du site implantable : le passage extravasculaire se produit, il s'en suit des phénomènes inflammatoires péri veineux plus ou moins diffus et parfois une nécrose tissulaire importante étendue et suivie de séquelles pouvant être irréversibles. La sévérité est fonction de la

toxicité du produit. Le carboplatine entraîne des réactions inflammatoires graves pouvant évoluer vers la nécrose dermo-hypodermique. (5)

Dès qu'un diagnostic d'extravasation est posé, il convient donc d'interrompre l'administration.

D. LIMITES D'UTILISATION DU CARBOPLATINE

1. Toxicité dose-dépendante

La principale limite de l'utilisation du carboplatine est la myélotoxicité. La diminution des leucocytes et des polynucléaires dans un premier temps puis des plaquettes dans un deuxième temps est la première cause d'arrêt et donc d'échec de ces traitements. Le carboplatine ne peut donc pas être exploité au maximum de ses possibilités et l'efficacité anti-tumorale n'est par conséquent pas optimale.

L'objectif d'un traitement par carboplatine est donc l'administration de la plus grande dose possible associée à des effets indésirables supportables. Malheureusement, l'index thérapeutique du carboplatine est faible : les doses à administrer pour obtenir une réponse thérapeutique sont couramment voisines des seuils toxiques. A l'inverse, les doses thérapeutiques sont proches des seuils d'inefficacité. Il est donc difficile de définir la bonne dose à administrer pour chaque patient.

En outre, d'après Tranchand *et al.* (15) la variabilité de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique est très importante. Une même dose peut entraîner des réponses différentes. Le carboplatine, étant administré par voie parentérale, la variabilité des concentrations plasmatiques provient donc des processus de distribution, de métabolisme ou d'élimination. Les variabilités intra- et interindividuelles sont donc liées principalement aux modifications de la fonction rénale, elle-même dépendante de facteurs liés au malade (âge, sexe, poids...).

La figure 11 suivante illustre cette variabilité : une même dose de carboplatine administrée chez trois patients peut entraîner trois expositions différentes selon leur clairance rénale.

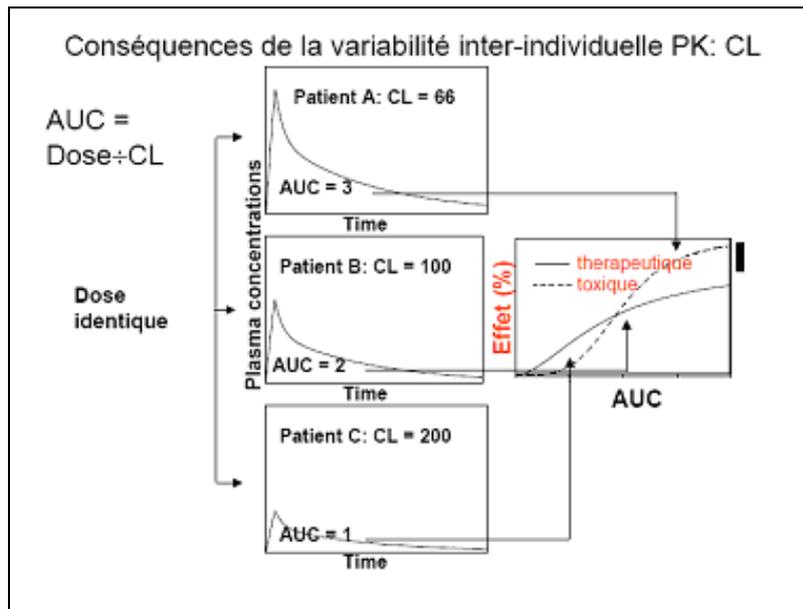


Figure 11: Conséquences de la variabilité interindividuelle pharmacocinétique
Extrait de (22)

Pour les populations à risques ou plus fragiles (traitées par carboplatine haute dose, Insuffisance rénale, enfants etc.), le suivi thérapeutique pharmacologique peut être utile. (17)

Toutefois, d'après Marquet *et al.* (17) l'intérêt de la mesure des concentrations plasmatiques est généralement limité du fait que le médicament est administré selon une perfusion courte ne permettant pas une modulation de la dose. Les résultats étant rendus après la fin de la perfusion, aucune stratégie ne peut être prise pour réajuster le traitement. En revanche, la détermination des paramètres pharmacocinétiques individuels peut permettre d'adapter le traitement pour les administrations suivantes.

Pour les protocoles « carboplatine haute dose », réalisés lors de chimiothérapie intensive avant autogreffe en pédiatrie, la dose totale de chaque cycle est généralement fractionnée. Il devient alors possible de la moduler en jouant sur les dernières administrations de manière à atteindre l'ASC cible. Les concentrations de carboplatine lors d'un protocole haute dose sont représentées sur la figure 12.

Hautes doses de carboplatine suivies d'une greffe de moelle autologue AUC totale cible

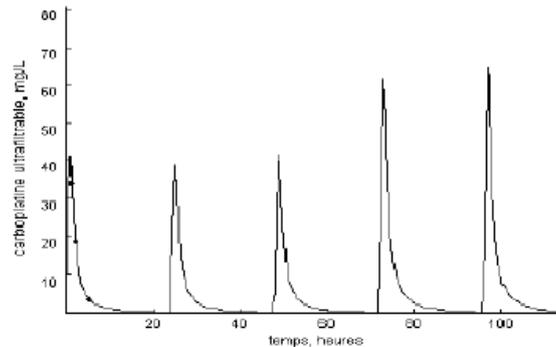


Figure 12: ASC totale cible dans les protocoles hautes doses
Extrait de (22)

L'interprétation des résultats se fait systématiquement en fonction du contexte : protocole de chimiothérapie, technique de dosage, milieu utilisé... Le Centre René Gauducheau réalise ce type de dosage pour d'autres centres. Les demandes sont accompagnées de la feuille située en Annexe 7 .

2. Résistance aux complexes du platine

L'efficacité de la chimiothérapie est limitée par les phénomènes de résistance. Les cellules cancéreuses ont ou acquièrent la possibilité de contourner les mécanismes d'action des médicaments de chimiothérapie. Certains types sont naturellement résistants à tous les médicaments, d'autres sont d'abord sensibles mais développent des capacités de résistance en cours de traitement. Ceux-ci deviennent moins efficaces au fil des cures. Il existe de nombreuses résistances croisées expliquant l'échec de médicament non encore utilisés chez les patients mais contre lesquelles les cellules cancéreuses se sont déjà protégées. Les mécanismes de résistance sont à l'origine d'échec primaire ou secondaire des chimiothérapies. (7)

Cette résistance constitue un des problèmes majeurs lors de la mise en œuvre d'une chimiothérapie par les complexes du platine. Elle est souvent due à la combinaison de plusieurs mécanismes qu'il est possible de différencier selon qu'ils interviennent avant ou

après la fixation du platine sur l'ADN. Il existe une résistance croisée entre le cisplatine et le carboplatine. (13)

2.1. Mécanismes précoces

2.1.1 Concentration du cytotoxique insuffisante dans la cellule cancéreuse

La concentration intracellulaire du cytotoxique peut être insuffisante car l'entrée dans la cellule est augmentée ou sa sortie diminuée.

Dans le cas du carboplatine, les phénomènes de résistance s'expliquent d'avantage par une expulsion importante du médicament puisque le passage du médicament à travers la membrane cytoplasmique est surtout attribué à une simple diffusion passive. (13) Toutefois, l'existence de systèmes de transport spécifique n'est pas excluable.

Dans certains cas de résistance au carboplatine, une surexpression de la LRP (Lung Resistant Related Protein) au niveau de la membrane nucléaire a été observée. (7) Cette protéine est souvent incriminée avec la MDR1 (Multi Drug Resistance Protein 1) dans les phénomènes de résistance contre les agents de chimiothérapie anticancéreuse. (26) La présence de cette protéine pourrait être impliquée dans les mécanismes de résistance par augmentation de l'efflux du carboplatine hors de la cellule. Le pH pourrait être intervenir dans ces mécanismes. Les formes neutres seraient moins réactives et subiraient un efflux important à travers la membrane cellulaire.

2.1.2 Augmentation du métabolisme intracellulaire du cytotoxique

Pour le carboplatine, l'augmentation de l'inactivation non spécifique est un mécanisme de résistance. L'inactivation se produit lorsque le sel de platine se lie aux groupements thiols de différentes protéines (Cf. I.B.3.1).

Les agents alkylants fortement électrophiles, se lient facilement aux groupements thiols des agents nucléophiles tels que le glutathion. Cette réaction entraîne une détoxification de ces molécules qui ne peuvent alors plus agir au niveau de l'ADN. Le carboplatine est ainsi rendu inactif. Cette détoxification résulte de la conjugaison avec le glutathion, et de la stimulation de la glutathion S transférase. Ce phénomène est à l'origine de résistance croisée entre le cisplatine et le carboplatine. (20)

De la même façon, les sels de platine réagissent avec la métallothionine. La métallothionine est une protéine hépatique contenant 61 à 62 amino-acides dont 20 résidus cystéine. Sa principale fonction biologique est de protéger les cellules contre les effets toxiques des métaux lourds. En présence de sels de platine, elle capte les atomes de platine grâce aux groupements S-S des résidus cystéine et les soustrait à la circulation générale, ce qui détourne le médicament de sa cible initiale et diminue son efficacité clinique. (7)

2.2. Mécanismes retardés intervenant après la fixation sur l'ADN

Cette résistance est due à une efficacité accrue de la réparation des lésions de l'ADN induites par les cytotoxiques (7). A ce jour, deux mécanismes non spécifiques de résistance aux sels de platine ont été mis en évidence :

- la résistance par stimulation du système NER (réparation par excision de nucléotide) « Nucleotide Excision Repair ». Grâce à ce système, les bases contenant l'adduit de platine sont éliminées sous forme d'un oligonucléotide renfermant la lésion.

- la résistance par désactivation du système MMR (réparation des mésappariements) « mismatch repair ». Ce système corrige les erreurs de l'ADN se produisant au cours de la réplication.

2.3. Mécanismes impliquant les médiateurs de l'apoptose

L'activité du carboplatine est reliée à une augmentation intracellulaire de la protéine p53 qui freine le cycle cellulaire et favorise l'apoptose des cellules. Un mécanisme de résistance au carboplatine est l'inactivation de gènes pro-apoptotiques. Aussi, l'inactivation, par mutation du gène pro-apoptotique *p53* est à l'origine de phénomènes de résistance. Une altération de ce gène ou un déficit en protéine p53 diminue l'entrée en apoptose des cellules et favorise le développement de la tumeur selon Go *et al.* (11).

La polychimiothérapie ou une augmentation de la dose sont des moyens pour contourner ces résistances.

E. CALCUL DE LA DOSE DE CARBOPLATINE

La toxicité du carboplatine et la variabilité interpatient de la réponse au traitement imposent une adaptation posologique au cas par cas, pour chaque malade. L'amélioration de l'utilisation du carboplatine passe donc par l'amélioration des formules de calcul de la dose.

Plusieurs formules de calcul de la dose de carboplatine existent. Elles ont toutes le même objectif : adapter la dose au patient de façon à obtenir la plus grande efficacité tout en maîtrisant les effets indésirables.

D'autre part, les doses initiales fixées pour la première cure peuvent être modifiées par la suite. On peut les réduire si se manifestent des signes de toxicité qui chez certains malades s'accroissent avec la répétition des cures jusqu'à devenir intolérables. Toutefois, l'efficacité thérapeutique est d'autant plus grande que le maximum de traitement a été appliqué. Chez d'autres malades, au contraire, on peut les élever : une telle modification est justifiée quand la diminution des globules blancs et le nadir des granulocytes sont peu marqués et présentent une marge de sécurité.

Il existe une variabilité interpatient assez importante entre les patients naïfs de chimiothérapie et ceux qui ont déjà reçu des cures. De même, les posologies sont adaptées pour les enfants par exemple ou les personnes âgées.

1. Rappel sur les paramètres pharmacocinétiques et leur calcul

1.1. La clairance

D'après Labaune *et al.* (18) la clairance d'un organe est le volume sanguin ou plasmatique au niveau de l'organe totalement débarrassé de la substance médicamenteuse par unité de temps. Seule la clairance rénale sera abordée par la suite puisque le carboplatine a une élimination principalement rénale.

Le concept de la clairance rénale repose sur la loi de conservation de masse selon laquelle la quantité d'une substance secrétée par le rein est égale à la quantité éliminée dans l'urine.

$$Cl_R = \frac{[U].[V]}{[P]}$$

Cl_R : Clairance rénale en mL/mn

$[P]$: concentration sanguine de la substance en mg/mL

$[U]$: concentration urinaire de la substance en mg/mL

$[V]$: volume urinaire en mL/mn

1.2. Débit de filtration glomérulaire

Le débit de filtration glomérulaire équivaut à la clairance rénale si la substance choisie dans les calculs ci-dessus, présente une concentration stable au cours du temps, est libre et n'est filtrée qu'au niveau du glomérule c'est à dire ni réabsorbée, ni secrétée.

Dans la formule proposée, trois marqueurs répondent aux critères et sont utilisables en théorie. Il s'agit de l'inuline ou de la créatinine et de l'urée sanguine chez l'enfant. L'inuline est un marqueur idéal uniquement utilisé en recherche fondamentale. Le marqueur de référence actuellement est donc la créatinine.

1.2.1 Clairance de la créatinine

La créatinine est un déchet azoté, produit terminal du catabolisme de la créatine musculaire. Sa mesure présente un intérêt certain mais la créatinine ne possède pas toutes les caractéristiques du marqueur idéal. Ses atouts résident dans le fait que sa production, sa concentration plasmatique et la quantité de créatinine excrétée au niveau du rein sont relativement stables au cours du nyctémère, et que son élimination rénale résulte principalement de la filtration glomérulaire.

En revanche, pour un individu donné, la production de créatinine dépend essentiellement de sa masse musculaire et même si la créatinine est majoritairement filtrée par le glomérule, une partie est secrétée par les tubules rénaux.

Ainsi, la clairance de la créatinine des 24 heures sera toujours supérieure au débit réel de filtration glomérulaire et très dépendante de facteurs extra rénaux comme la masse musculaire. La clairance rénale de la créatinine n'est donc pas un marqueur idéal du fonctionnement du rein mais reste aujourd'hui encore un très bon reflet du débit de filtration glomérulaire.

La clairance de la créatinine est facilement déterminée par la mesure de concentration plasmatique et urinaire de créatinine ainsi que par le débit urinaire précis des 24 heures. La principale source d'erreur dans la détermination de la clairance du carboplatine est liée au caractère souvent incomplet du recueil urinaire. Cette technique de détermination de la clairance de la créatinine reste la méthode de référence même si par la suite, sont apparues d'autres techniques plus faciles à mettre en oeuvre.

La cystatine C s'est récemment révélée intéressante dans l'évaluation du débit de filtration glomérulaire pour des cas extrêmes de poids et d'âge. Il s'agit d'une protéine de 13kDa appartenant à la famille des inhibiteurs de la cystéine protéinase. Cette substance est sécrétée par toutes les cellules nucléées de l'organisme, filtrée par le glomérule et réabsorbée au niveau tubulaire où elle est métabolisée. D'après Thomas *et al.* (27) la cystatine C s'avère très intéressante pour évaluer la fonction rénale puisqu'elle n'est ni dépendante du sexe, de l'âge ou du régime alimentaire, ni sensible aux variations de masse musculaire. Toutefois, elle ne remplace pas la créatinine dans l'évaluation de la fonction rénale. Aujourd'hui l'utilisation de l'une n'est pas envisagée sans l'autre. Associée à la créatinine et à certaines caractéristiques morphologiques, il semble qu'elle puisse donner une bonne estimation de la fonction rénale. La principale limite à l'utilisation de la cystatine C est l'augmentation inexplicée de sa valeur consécutivement à un traitement par glucocorticoïdes sans que cela traduise une détérioration des fonctions rénales.

Diverses formules de calcul existent pour évaluer le débit de filtration glomérulaire.

1.2.2 Formule d'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG)

L'estimation du débit de filtration glomérulaire par la détermination de la clairance rénale de la créatinine avec recueil urinaire est possible. Cependant pour s'affranchir des erreurs liées au recueil urinaire et améliorer l'estimation apportée par la clairance rénale de la créatinine, d'autres formules reliant le débit de filtration à la valeur sérique de la créatinine ont été proposées.

Un très grand nombre de formules portant respectivement le nom des scientifiques les ayant déterminées (Gates, Edwards, Davis Hull, Bjornson) a vu le jour depuis le début des années 50 allant de simples formules à des équations complexes multiparamétriques.

Les plus importantes sont par ordre chronologique, les formules de

- Jelliffe.
- Cockcroft Gault.
- MDRD (Modification of Diet in Renal Disease).

a) Estimation de Jelliffe

En 1973, Jelliffe *et al.* (28) mettent au point une formule de calcul du débit de filtration glomérulaire basée sur l'âge, la surface corporelle et la valeur de la créatinine sérique. Après modification en 1976, la formule devient l'équation de Jelliffe modifiée.

Femme:

$$DFG = \frac{98 - 1,8 \cdot (\text{âge} - 20)}{\text{CréatinineSérique}} \cdot 0,9 \cdot \frac{\text{SurfaceCorporelle}}{1,73}$$

Homme:

$$DFG = \frac{98 - 1,8 \cdot (\text{âge} - 20)}{\text{CréatinineSérique}} \cdot \frac{\text{SurfaceCorporelle}}{1,73}$$

DFG : débit de filtration glomérulaire en mL/min

Créatinine sérique en $\mu\text{mol/L}$

Surface corporelle en m^2

Age en années

b) Estimation de Cockcroft & Gault

Cockcroft et Gault en 1976 (29) ont élaboré par la suite une formule de calcul du débit de filtration glomérulaire. Celle-ci intègre la valeur de la créatinine, l'âge, le poids et le sexe.

Femme:

$$DFG = \frac{1,08 \cdot (140 - \text{Age}) \cdot \text{Poids}}{\text{CréatinineSérique}}$$

Homme :

$$DFG = \frac{1,25 \cdot (140 - \text{Age}) \cdot \text{Poids}}{\text{CréatinineSérique}}$$

DFG : débit de filtration glomérulaire en mL/min

Créatinine sérique en $\mu\text{mol/L}$

Age en années

Poids en kg

c) Estimation MDRD

Andrew et *al.* en 1999 (30) ont élaboré au point une nouvelle méthode de calcul du débit de filtration glomérulaire. L'étude a été menée sur un échantillon de patients dont la fonction rénale était altérée et participant au protocole MDRD (Modification of Diet Renal Disease). L'équation a été déterminée par régressions successives. En conclusion, une nouvelle formule a été développée fournissant une estimation plus précise du débit de filtration glomérulaire que la clairance de la créatinine ou que d'autres formules (Cockcroft & Gault). La formule intègre la valeur de la créatinine sérique, l'âge, la valeur de l'urée sérique, l'albumine. Un coefficient multiplicateur doit être appliqué pour les femmes et les sujets de race noire.

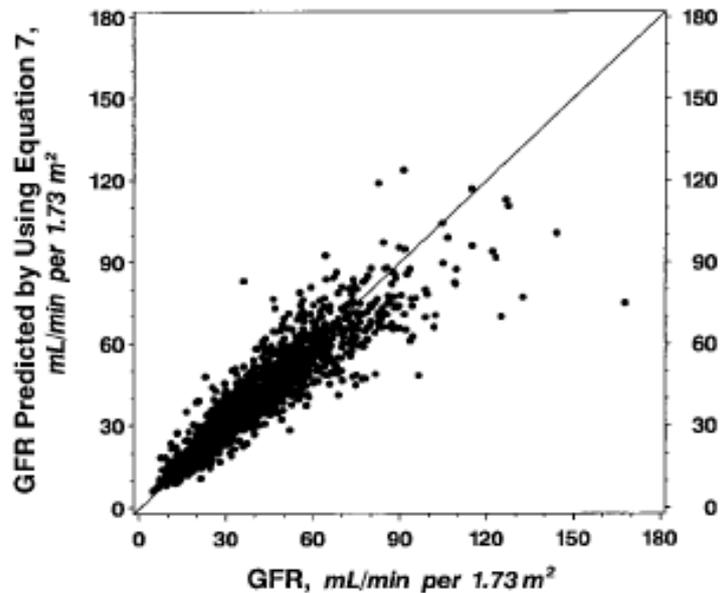


Figure 13: Représentation du débit de filtration glomérulaire estimé par l'équation MDRD en fonction du débit de filtration glomérulaire réel (fonction rénale altérée)
Extrait de (30)

d) Intérêt pratique des formules

Afin d'évaluer la qualité de chacune des formules, Hadj-Aïssa et al. (31) ont comparé les valeurs moyennes obtenues par chaque méthode avec celles déterminées expérimentalement avec l'inuline. Il s'est avéré que la valeur moyenne n'était pas un bon paramètre de comparaison et que le coefficient de corrélation était un meilleur outil. L'équation de Cockcroft & Gault présenterait un coefficient de Pearson¹ $r = 0,82$ avec les valeurs réelles tandis que la formule de Jelliffe un $r = 0,81$.

La formule de Jelliffe n'était utilisable que pour des patients âgés de 18 à 110 ans et des taux de créatinine sérique compris entre 0,7 et 9 mg/dL. Très longtemps utilisée comme référence en médecine, elle ne l'est plus aujourd'hui .

Aujourd'hui la formule de Cockcroft & Gault reste la technique de référence pour l'évaluation de la fonction rénale. Toutefois, pour des débits de filtration glomérulaire élevés, la formule ne s'avère pas très précise : plus la fonction rénale est normale, plus la formule la sous-estime. On considère que pour un débit > 60 mL/min/1,73m², la formule n'est plus vraiment utilisable. De la même façon, la formule surestime le débit de filtration glomérulaire chez les jeunes et le sous-estime beaucoup dans la population âgée. L'équation est fiable pour des patients âgés de 30 à 50 ans et inutilisable pour des sujets de plus de 70 ans. La valeur

¹ Le coefficient de Pearson est utilisé en analyse statistique afin de vérifier la signification d'une corrélation entre deux variables. (Plus r est proche de 1, meilleure est la corrélation)

prédictive de ces équations est imparfaite particulièrement chez les patients obèses ou dénutris. Pour des valeurs extrêmes d'Indice de Masse Corporelle ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$), la formule n'est plus utilisable. La méthode de dosage est extrêmement importante et il est nécessaire d'en tenir compte avant d'utiliser ou de comparer des calculs de débit de filtration glomérulaire. Les résultats peuvent varier considérablement selon la technique mise en oeuvre.

Globalement, la performance de ce calcul est moins bonne chez l'enfant, la femme enceinte et le patient obèse, si bien qu'elle n'est utilisable que pour des patients âgés de 18 à 110 ans, dont le poids est compris entre 35 et 120 kg et pour des valeurs de la créatinine sérique entre 6 et 70 mg/dL.

Aujourd'hui encore, aucune formule n'estime parfaitement le débit de filtration glomérulaire dans la population générale. Une adaptation posologique du carboplatine basée sur une de ces formules n'est donc pas optimale.

1.3. Aire Sous la Courbe

D'après Labaune et *al.* (18) l'aire sous la courbe ASC (« Area Under Curve » en anglais) est la surface limitée par les axes de la concentration sanguine et plasmatique du médicament en fonction du temps. Elle peut être limitée à un temps déterminé ou extrapolée jusqu'à l'infini.

L'ASC reflète le niveau d'exposition systémique au produit concerné. Elle correspond donc à une imprégnation de l'organisme en médicament. Sa précision croît avec le nombre de mesures de concentration effectuées. Sa valeur dépend de la clairance plasmatique de l'élément considéré.

1.3.1 Méthodes de calcul des ASC

a) Méthode des trapèzes

L'ASC peut être calculée par la méthode des trapèzes qui consiste à tracer des trapèzes entre les points expérimentaux, calculer leur surface et effectuer la somme des aires. Cette méthode de calcul est indépendante des modèles mathématiques. On détermine l'aire de chaque trapèze selon la formule suivante :

$$Aire_{\text{trapèze}} = \frac{(C_1 + C_2) \cdot (t_2 - t_1)}{2}$$

t_1, t_2 : temps de prélèvement 1 et 2

C_1, C_2 : concentration aux temps t_1 et t_2

L'extrapolation à l'infini s'obtient par le calcul suivant :

$$ASC_0^\infty = ASC_0^t + \frac{C_t}{\beta}$$

ASC_0^∞ : Aire sous courbe entre l'infini et 0 (mg/mL.min)

ASC_0^t : Aire sous courbe entre 0 et t (mg/mL.min)

C_t : concentration plasmatique au temps t (mg/mL)

β : constante de vitesse en h^{-1}

b) Méthode mathématique

La méthode mathématique est un autre moyen de calcul de l'ASC. L'ASC est la surface sous la courbe représentant l'intégrale de 0 à l'infini de l'équation exponentielle décrivant l'évolution des concentrations. Elle s'exprime en concentration multipliée par le temps. Pour le carboplatine, la cinétique étant de type bicompartimental, l'ASC des concentrations se calcule comme suit :

$$ASC_0^\infty = \int_0^\infty (Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}) dt$$

$$ASC_0^\infty = \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta}$$

ASC_0^∞ : Aire sous courbe entre l'infini et 0 (mg/mL.min)

A et B : valeurs des concentrations constantes pour chaque exponentielle en $\mu g/mL$

α, β : constante de vitesse correspondant aux deux processus de premier ordre en h^{-1}

2. Adaptation de la dose de carboplatine

Une corrélation entre l'ASC et l'efficacité antitumorale a été mise en évidence par Calvert *et al.* (21) mais au-delà d'un certain seuil (évalué d'après Go *et al.* (11) à 7,5 mg/mL.min), l'augmentation des doses ne semble plus augmenter l'efficacité antitumorale. L'ASC dépendant de la clairance plasmatique du carboplatine, il faut donc connaître les paramètres liés à la clairance pour adapter la posologie.

2.1. Relation entre clairance du carboplatine et surface corporelle

La figure 14 expose les différentes valeurs de clairance du carboplatine relevées chez 109 patients, représentées en fonction de la surface corporelle.

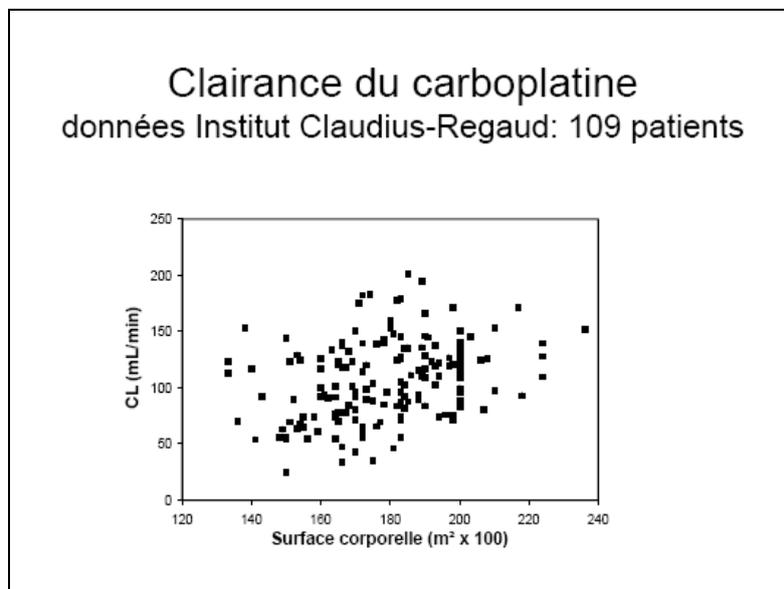


Figure 14: Clairance du carboplatine et surface corporelle
Extrait de (22)

Il en ressort que l'élimination du carboplatine n'est pas directement liée avec la surface corporelle des individus. L'utilisation de la surface corporelle dans le calcul de la dose de carboplatine n'est donc pas correcte. Pourtant au début de sa commercialisation, la posologie du carboplatine était calculée de façon traditionnelle en fonction de la surface corporelle à l'aide d'abaques.

Une dose de 400 mg/m² toutes les 3 à 4 semaines avait été définie en monothérapie chez des individus non traités au préalable, avec une fonction rénale normale. Pour des patients en polychimiothérapie ou en cas d'insuffisance rénale une dose plus faible était recommandée.

La formule habituellement utilisée donnant la surface corporelle en fonction du poids et de la taille est la formule de Dubois.

Surface corporelle selon Dubois :

$$SC[m^2] = \frac{Poids^{0,425}[kg].taille^{0,725}[cm].71,84[m^2 / kg.cm]}{10000}$$

Poids en kg

Taille en cm

Nous savons aujourd'hui qu'une telle adaptation de dose est non seulement inadéquate mais peut être dangereuse.

2.2. Relation entre clairance du carboplatine et débit de filtration glomérulaire

La clairance résulte de deux phénomènes d'élimination : la filtration glomérulaire du carboplatine ultrafiltrable et la clairance non rénale, correspondant à la fixation protéique irréversible. La part de la clairance non rénale étant faible, la clairance du carboplatine est donc principalement liée à la fonction rénale. Calvert *et al.* (21) ont montré une forte corrélation entre le débit de filtration glomérulaire et la clairance du carboplatine (figure 15).

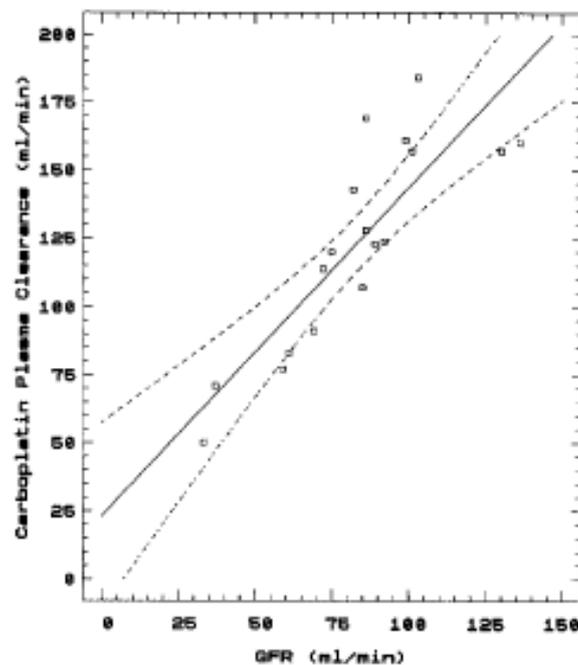


Figure 15: Corrélation entre la clairance du carboplatine libre et l'estimation du GFR
Extrait de (21)

De cette façon, l'ASC ou le niveau d'exposition au carboplatine dépend donc principalement de l'état de la fonction rénale *via* le débit de filtration glomérulaire. La dose de carboplatine sera alors adaptée sur l'état de la fonction rénale des patients.

2.3. Relation entre ASC et toxicité

L'ASC du carboplatine ultrafiltrable est corrélée à la toxicité hématologique du médicament et plus particulièrement à la thrombopénie (21). Au-delà d'une valeur limite d'ASC, la toxicité n'est plus acceptable ; c'est pourquoi l'adaptation des doses se fera sur un objectif d'ASC.

Aussi l'ASC recherchée ou cible est l'ASC entraînant la meilleure réponse thérapeutique tout en induisant une toxicité acceptable. Elle a été déterminée de façon empirique selon trois critères principaux qui sont :

- le type de chimiothérapie (mono ou poly-chimiothérapie)
 - la localisation et l'existence ou non d'un traitement antérieur
 - une toxicité acceptable soit un nadir plaquettaire à environ 30% de la valeur initiale.
- (11)

On considère que l'ASC cible est de 7 mg/mL.mn pour un patient naïf en monothérapie, de 5 mg/mL.mn pour un patient prétraité en monothérapie ou pour un patient naïf en association. (17) Des doses supérieures peuvent être utilisées en cas d'intensification thérapeutique ou sous couvert de greffes de cellules souches hématopoïétiques.

Malgré une marge thérapeutique étroite, le carboplatine possède une efficacité clinique extrêmement intéressante. C'est pourquoi différentes formules de calcul, souvent basées sur la fonction rénale, ont été établies afin de déterminer la dose à administrer pour obtenir l'ASC souhaitée.

2.4. Formule de calcul de la dose

A l'heure actuelle, seuls Egorin, Calvert et Chatelut ont proposé chacun une formule de calcul différente. A partir de la formule de Calvert se greffent de nombreuses autres versions selon la méthode de calcul utilisée pour déterminer le débit de filtration glomérulaire.

2.4.1 Formule d' EGORIN

Egorin *et al.* en 1984 (32) ont proposé d'ajuster la dose de carboplatine à l'aide du débit de filtration glomérulaire estimé par la clairance de la créatinine sur 24h mesurée à deux

reprises. Une troisième mesure est nécessaire si les deux premières valeurs sont trop contradictoires. La formule d'Egorin donne la dose en mg /m². Cette formule considère d'une part la clairance de la créatinine du patient et d'autre part un facteur pharmacodynamique : le pourcentage de diminution des plaquettes tenant compte de la numération plaquettaire avant le traitement et du nadir de la numération plaquettaire souhaitée. Enfin la formule prend également en compte le fait que le patient est naïf ou non de chimiothérapie.

Pour un patient indemne de chimiothérapie :

$$Dose = 1,091 \cdot \frac{ClairanceCréatinine}{SurfaceCorporelle} \cdot \frac{TauxPlaquettesAvantTraitement - TauxPlaquettesNadir}{TauxPlaquettesNadir} \cdot 100 + 16$$

Pour un patient préalablement traité par chimiothérapie :

$$Dose = 1,091 \cdot \frac{ClairanceCréatinine}{SurfaceCorporelle} \cdot \left(\frac{TauxPlaquettesAvantTraitement - TauxPlaquettesNadir}{TauxPlaquettesNadir} \cdot 100 - 7 \right) + 16$$

Clairance rénale en mL/min

Surface corporelle en m²

Toutefois, cette clairance de la créatinine est un mauvais reflet du débit de filtration rénale, particulièrement chez les patients prétraités avec du cisplatine.

2.4.2 Formule de CALVERT

Hillary Calvert a développé (23) en 1989 une formule de calcul de la dose de carboplatine basée sur la détermination du débit de filtration glomérulaire par injection d'acide éthylène di-amino tétra-acétique marqué au chrome 51 (⁵¹Cr-EDTA). Dans la formule, le débit de filtration glomérulaire est donc déterminé avant le traitement par la mesure de la clairance au ⁵¹Cr-EDTA, produit exogène éliminé uniquement par filtration glomérulaire.

$$Dose = ASC \text{ cible} \times Cl \text{ carboplatine}$$

$$Dose = ASC \text{ cible} \times [DFG + 25]$$

ASC : aire sous la courbe en mg/mL.min

DFG : débit de filtration glomérulaire en mL/min

Cl carboplatine : clairance carboplatine en mL/min

Clairance extra rénale, supposée fixe chez tous les individus, = 25 ml/min.

Parmi les différentes estimations du débit de filtration glomérulaire, la mesure par cette technique est considérée comme étant la plus fiable. La clairance à ⁵¹Cr-EDTA en donne une estimation précise. Cependant cette détermination est compliquée car le patient, après l'injection intraveineuse du radioélément doit subir une série de prélèvements pendant les 4

heures qui suivent. Elle est invasive, coûteuse, implique l'utilisation de radioéléments et n'est pas disponible dans la plupart des centres ce qui la rend inutilisable en pratique clinique (prix, temps).

En raison des inconvénients de cette méthode au $^{51}\text{Cr-EDTA}$ en 2001, Calvert *et al.* (33) élaborent une autre formule de calcul du débit de filtration glomérulaire en comparant le débit de filtration glomérulaire des patients au débit de filtration glomérulaire mesuré par la technique de référence du $^{51}\text{Cr-EDTA}$. Un logiciel de pharmacocinétique de population est utilisé pour mesurer l'importance de chaque co-variable. La formule suivante a ainsi été établie :

$$DFG = \frac{(6,580 - 0,8,8.\text{âge}).SC.(1 - 0,168.\text{genre})}{CréatinineSérique}$$

Genre = 1 pour femme, 0 pour homme

DFG : débit de filtration glomérulaire en mg/min

Age en années

Créatinine sérique en $\mu\text{mol/L}$

SC : surface corporelle en m^2

La formule de Calvert a, par la suite, été déclinée en de nombreuses versions selon la méthode de détermination du débit de filtration glomérulaire mais puisque les formules d'estimation du débit de filtration glomérulaire ne sont pas idéales, l'adaptation posologique ne peut pas être parfaite.

2.4.3 Formule de Chatelut

Les travaux de Chatelut *et al.* ont aboutit à la détermination d'une nouvelle formule en 1995 (34) afin de remédier aux inconvénients de la détermination de la débit de filtration glomérulaire par la méthode isotopique et assurer une meilleure prédiction que celles liées aux formules de Cockcroft et de Jelliffe. Dans cette étude, une corrélation entre la valeur de la créatinine sérique et la clairance au carboplatine a été mise en évidence. Contrairement aux deux formules précédentes, elle ne sous-estime pas les capacités d'élimination du carboplatine chez les patients ayant une fonction rénale peu ou pas altérée.

$$Dose = ASC\ cible \times Clairance\ carboplatine\ (\text{ultrafiltrable})$$

ASC cible : aire sous courbe cible en mg/mL.min

Clairance au carboplatine en mL/min

Avec

$$\text{Clairance Carboplatine} = 0,134 \cdot \text{poids} + \frac{218 \cdot \text{poids} (1 - 0,00457 \cdot \text{âge}) (1 - 0,134 \cdot \text{sexe})}{\text{Créatinine Sérique}}$$

Clairance carboplatine en mL/min

Poids en kg

Age en années

Créatinine sérique en $\mu\text{mol/L}$

Sexe = 0 lorsqu'il s'agit d'un homme et 1 s'il s'agit d'une femme

Par extension cette formule s'appelle formule de Chatelut.

2.5. Limites des formules de calcul de la dose de carboplatine

2.5.1 Influence du dosage de la créatinine sur les formules de calcul

Ando *et al.* en 2000 (35) ajoutent un facteur correctif (+ 0.2 mg/dL) sur les valeurs de la créatinine sérique mesurée par la méthode Peroxydase Antiperoxydase (PAP) pour valider l'utilisation des formules de Calvert et de Chatelut. Cette étude montre la fragilité des formules développées qui restent particulièrement liées à la méthode de dosage.

Chatelut *et al.* en 2002 (36) préconisent l'ajout d'une covariable dans la formule de calcul du carboplatine lorsque la méthode de Jaffe remplace la méthode de dosage de la créatinine utilisant la créatinine amidohydrolase et une détection réflectométrique sur un analyseur Vitros/Ektachem.

Plusieurs comparaisons des formules de calcul ont été effectuées afin d'évaluer l'exactitude et la précision des équations.

2.5.2 Influence du poids

Chez les patients obèses, présentant un surpoids d'au moins 20% par rapport au poids idéal, Bénézet *et al.* en 1997 (37) proposent une formule de calcul dans laquelle le poids réel est remplacé par la moyenne entre le poids idéal et le poids réel (calculé selon l'équation de Lorentz). En effet puisque la valeur de la créatinine sérique dépend à la fois de la fonction rénale et de la masse musculaire, ce paramètre n'est pas utilisable chez ce type de patients.

Selon Herrington *et al.* (38) la formule de Calvert est préférable à celle de Chatelut ou Bénézet pour des patients obèses (IMC>27) ou cachectiques. Toutefois, il est nécessaire de

calculer un poids ajusté pour la population obèse et d'utiliser une valeur fixe pour la créatinine sérique chez les patients dénutris.

2.5.3 Influence de l'ASC_{cible}

D'après les travaux de Okamoto *et al.* en 1998 (39), la formule de Calvert (que le débit de filtration glomérulaire soit estimé par la créatinine des 24 heures ou par la formule de Cockcroft & Gault) estime mieux les paramètres pharmacocinétiques du carboplatine que la formule de Chatelut pour des doses standards. En revanche, aucune des deux n'est adaptée pour des doses faibles (25 mg/m²).

Etienne *et al.* (40) en 2003, démontrent que la formule de Chatelut n'est plus utilisable lorsque le carboplatine est administré à faibles doses (ASC < 1 mg/mL.min).

2.5.4 Influence du sexe

Selon Dooley *et al.* en 2002 (41) la formule de Chatelut tend à surestimer la dose de carboplatine chez les hommes (9%) et à la sous-estimer chez les femmes (25%) comparativement à la formule de Calvert.

2.5.5 Etudes sur population standard

Chatelut *et al.* en 1998 (42) améliorent l'équation de la formule de Cockcroft. Grâce à une étude basée sur la pharmacocinétique de population et menée sur 123 patients atteints d'affection tumorale, une nouvelle formule plus précise de l'estimation du débit de filtration glomérulaire est établie.

$$DFG = \frac{(1 - 1,252\text{sexe}) \cdot (1 - 1,00496\text{âge}) \cdot (163 \cdot \text{poids})}{\text{CréatinineSérique}}$$

DFG : débit de filtration glomérulaire en mg/min

Sexe = 0 pour l'homme et 1 pour la femme

Poids en kg

Age en années

Créatinine sérique en mol/L

D'après l'étude de Donahue *et al.* (43) les équations de Cockcroft Gault, la méthode urinaire (par recueil sur 2 ou 24 heures) et la formule de Chatelut ont une assez bonne précision pour estimer le débit de filtration glomérulaire mesuré par la méthode isotopique au ^{99m}Tc-

DTPA (comparable à celle du $^{51}\text{Cr-EDTA}$). Le biais le plus important pourrait résulter en un sous-dosage en carboplatine.

L'objectif de l'étude menée par Shoji Nagao *et al.* (44) a été d'évaluer cinq méthodes de calcul estimant la clairance du carboplatine chez des patientes atteintes de tumeurs gynécologiques. Il en ressort que la formule de Jelliffe est moins précise que celle de Cockcroft & Gault, de Wright ou de Chatelut. Elle surestime la valeur réelle lorsque la surface corporelle est faible et la sous-estime lorsque la surface corporelle est grande. Pour une surface corporelle comprise entre 1.5 et 1.75 m², l'approximation est comparable aux autres.

D'après les travaux d'Ekhart *et al.* en 2006 (45) aucune des formules de Calvert ou de Chatelut n'est reliée à la clairance au carboplatine à travers une large population hétérogène de patients adultes. Dans cette étude où les patients inclus avaient finalement tous une fonction rénale normale (débit de filtration glomérulaire > 50 mL/min), la méthode de choix est donc incontestablement la technique utilisant $^{51}\text{Cr-EDTA}$. Il apparaît, en outre, que chez ces patients à fonction rénale normale, une dose fixe basée sur la clairance moyenne de la créatinine devrait être administrée.

$$\text{Dose} = \text{ASC cible (mg/mL.min)} \times \text{Cl carboplatine moyenne}$$

Les conclusions de cette étude sont pour le moins novatrices puisque pour la première fois, le calcul de la dose optimale ne serait plus basé sur des données individuelles mais des données plus globales. Le concept d'adaptation individuelle de la posologie ne semble plus, pour une population standard, la meilleure technique de calcul de la dose.

Il ressort de ces études que la formule de Chatelut n'est pas applicable dans des extrêmes d'ASC et de poids. Toutefois, sur une population avec une fonction rénale pas ou peu altérée, elle permet une meilleure approximation que celle de Calvert si le débit de filtration glomérulaire est estimé par la formule de Cockcroft & Gault ou par la formule de Jelliffe qui sous-estiment les capacités rénales.

Les formules de calcul sont très dépendantes de la méthode de dosage utilisée pour la créatinine sérique : des facteurs correctifs doivent être appliqués.

Au travers de ces différents travaux, il apparaît clairement un besoin d'homogénéiser les pratiques. Il n'existe pas de formule idéale et souvent les études portent sur des échantillons trop petits et assez homogènes peu représentatifs de la population.

La recherche de formules plus adaptées pour maîtriser à la fois la toxicité et l'efficacité est l'objet du protocole sur lequel j'ai eu la chance de travailler.

II. ETUDE DE LA PHARMACOCINETIQUE DU CARBOPLATINE DANS LE CADRE D'UN PROTOCOLE DE RECHERCHE CLINIQUE

Le Centre René Gauducheau, Nantes-Atlantique est très actif et dynamique dans le domaine de la recherche thérapeutique et favorise l'innovation thérapeutique. Pour faciliter la gestion des essais thérapeutiques, plusieurs structures internes ont été créées. Le Centre René Gauducheau s'est donc doté progressivement d'unités spécialement dédiées à la gestion des essais. Cette organisation tout à fait originale, permet une conduite optimale des protocoles de recherche clinique dans le respect des Bonnes Pratiques Cliniques (BPC). (46)

Les protocoles de recherche clinique sont proposés par les promoteurs d'essais cliniques : industries privées, laboratoires pharmaceutiques, institutions ou plus rarement hôpitaux. Par ailleurs, les centres de soin qui participent aux protocoles en incluant certains de leurs patients sont appelés investigateurs.

A. LA RECHERCHE CLINIQUE AU CENTRE RENE GAUDUCHEAU

1. Centre d' Evaluation Clinique

Le Centre d'évaluation Clinique (CEC), crée en 1994 fut un des premiers centres de ce type à voir le jour en France. Cette structure uniquement consacrée à l'investigation des essais cliniques est un service pivot.

A sa création en 1994, le CEC comptait 3 personnes mais l'essor considérable des protocoles de recherche clinique en oncologie en France a conduit, en plus de dix ans, à un effectif de 17 personnes aujourd'hui. Ce centre comprend médecin, pharmacien, interne, externe en pharmacie et attachés de recherche clinique (ARCs). De très nombreux projets de protocoles lui sont régulièrement soumis mais la capacité du Centre ne permet pas de tous les accepter et un choix doit être envisagé. Il est effectué par les oncologues en collaboration avec médecin et pharmacien du CEC. La décision repose sur plusieurs critères tels que la pertinence scientifique du projet, le type de pathologie traitée, la co-existence éventuelle de projets similaires ou le sérieux des promoteurs, etc.

Le projet, après acceptation, est soumis à de nombreuses formalités administratives : la signature d'une convention entre les établissements, la souscription d'une assurance et

l'accord du CCP (Comité de Protection des Personnes se prêtant à la recherche biomédicale).

L'Attaché de Recherche Clinique (ARC) est l'assistant de l'oncologue pour la bonne réalisation du protocole. Il prend en charge la réunion de mise en place de l'essai durant laquelle le protocole est expliqué en détail par le promoteur. Il veille ensuite en collaboration avec l'oncologue au bon déroulement du protocole. Il est chargé du respect strict du calendrier et doit s'assurer que tous les examens médicaux, radiologiques, sanguins nécessaires ont été pratiqués. C'est lui qui possède tous les documents scientifiques et légaux se rattachant à l'essai y compris les cahiers d'observation couramment désignés par le terme anglais CRF (Case Report Form) qu'il remplit en temps réel. Pour l'équipe soignante, il organise le suivi du malade et indique la nature et la fréquence des actes à réaliser. Il explique aux patients les essais thérapeutiques, recueille leur consentement éclairé et les éventuels effets indésirables. Pour les malades, il devient un point de repère qui les guide, les oriente et leur explique la finalité des examens qu'ils subissent.

Au cours de l'essai, lors de réunions régulières dites réunions de monitoring, les promoteurs collectent des données dans les centres investigateurs et s'assurent de la bonne compréhension du protocole par les équipes locales. Des informations complémentaires peuvent être apportées et lorsqu'une modification majeure intervient, elle est annexée au protocole sous la forme d'un amendement. Lors de la réunion de clôture, la fin de l'essai est officialisée.

La cellule de promotion de la recherche clinique du Centre René Gauducheau est commune avec celle du CHU de Nantes et se trouve dans le département de la recherche clinique.

2. Unité de Développement de Thérapeutiques Précoces

L'unité de Développement des Thérapeutiques Précoces (UDTP) est un service clinique dédié aux protocoles de recherche thérapeutique. Cette structure uniquement consacrée aux essais cliniques est originale et novatrice dans les centres anticancéreux puisqu'elle accueille uniquement les patients chez lesquels un acte médical ou technique est réalisé dans le cadre d'un protocole de recherche clinique. Le bon fonctionnement du service repose sur la coopération entre tous les acteurs de santé. Le personnel de cette unité est spécialement formé et sensibilisé aux essais thérapeutiques.

3. Pharmacie à usage intérieur

La pharmacie est un service très impliqué dans les essais thérapeutiques. S'y trouvent les unités de traitements en essai et toutes les documentations relatives aux protocoles de recherche. La pharmacie prend en charge la rédaction et la validation des thésaurus relatifs aux protocoles.

Les médicaments injectables sont reconstitués dans des poches de soluté avant dispensation, dans une unité centralisée protégée des contaminations extérieures, hermétique en surpression et facile à nettoyer. Le personnel entre dans ces locaux en tenue stérile après un lavage chirurgical des mains. La préparation des poches se fait sous des hottes à flux d'air aspirant vertical, comportant une vitre de protection en façade ou dans des isolateurs. Quels qu'ils soient, ces systèmes offrent l'avantage de protéger le personnel préparant les chimiothérapies et d'éviter les contaminations microbiennes des poches par des germes. Au Centre René Gauducheau, la pharmacie est équipée d'une zone à atmosphère contrôlée munie de trois hottes à flux laminaire.

Le carboplatine par exemple, est commercialisé sous forme de flacons à 50 mg, 150 mg ou 450 mg destinés à être injectés. La molécule très toxique, doit être manipulée par du personnel formé dans ces structures particulières. Il est toujours préparé dans des poches de glucose G5% dont le volume varie en fonction de la dose. L'utilisation de poche de Na Cl est formellement interdite en raison de l'instabilité de la molécule en présence d'ions chlorure. Le temps de perfusion varie de 30 à 1 heure. (7)

4. Département de biologie oncologique

Le département de biologie du Centre René Gauducheau comporte un laboratoire d'analyses biomédicales, un laboratoire transversal dédié aux essais thérapeutiques et d'autres unités plus spécialisées : pharmacocinétique, protéomique, oncogénétique... Techniciennes et infirmières gèrent les prélèvements issus des essais thérapeutiques.

B. DESCRIPTION DU PROTOCOLE CLINIQUE

Le protocole Optimum Carbo, actuellement en cours au Centre, est un Protocole Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) dont l'investigateur principal est le professeur Chatelut de l'Institut Claudius Regaud de Toulouse. Le Centre René Gauducheau est un des centres

investigateurs de l'essai. A ce titre, les médecins participant au protocole incluent des patients dans l'étude.

1. Objectif, but

Le protocole Optimum Carbo a pour objectif principal de déterminer l'exposition plasmatique optimale ou ASC optimale en carboplatine et les paramètres dont elle dépend. L'objectif secondaire est de proposer des formules de calcul de dose adaptées aux différents protocoles de chimiothérapie.

L'étude est ouverte, multicentrique (14 sites) et sans bénéfice direct individuel. Les patients ayant donné ou non leur consentement, reçoivent le même traitement. La seule différence engagée par la participation à l'essai est le prélèvement régulier de sang les jours de perfusion durant les deux premières cures.

Le but du protocole est de corrélérer l'ASC des patients inclus avec d'autres paramètres potentiellement pertinents et non encore utilisés comme tels. Les prélèvements sanguins serviront d'une part à mesurer ces paramètres et d'autre part à établir le profil pharmacocinétique du carboplatine.

La durée prévue de l'essai est de 2 ans. Le recrutement est prévu jusqu'en octobre 2007. Le nombre de sujets nécessaires est de 400.

2. Rationnel

Différentes équations intégrant les capacités rénales des individus et un objectif d'exposition (ASC) ont été proposées ces dernières années pour définir la dose de carboplatine à administrer. Toutefois, ces formules ne sont pas idéales. De plus, le choix d'une valeur d'ASC cible est largement empirique et repose sur des publications d'essais cliniques utilisées chez un nombre limité de patients et utilisant des méthodologies discutables.

L'étude Optimum Carbo a pour objectif de prendre en compte de nombreux facteurs dans le calcul de la dose de carboplatine :

- pharmacocinétiques : créatinine sérique, poids, âge, sexe, poids idéal ou encore, taux sériques cystatine C, présence d'ascite ou d'oedèmes.
- pharmacodynamiques : médicaments associés, âge du patient, type histologique de la tumeur, traitement antérieur et concomitant, certains paramètres biologiques.

- pharmacogénomiques : étude du polymorphisme au niveau de gènes impliqués dans la détoxification des dérivés du platine, (expression de la glutathion S-transférase) ou dans la réparation des adduits platine- ADN (système NER) et étude du polymorphisme du gène NR1I2 (gène impliqué dans la régulation de glutathion S-transférase notamment)

3. Méthodologie

L'exploration est principalement de deux types : pharmacodynamique à l'aide d'hémogrammes réguliers et pharmacocinétique consistant en 4 prélèvements au long de la perfusion intraveineuse pendant deux cures de carboplatine.

On distingue deux types de prélèvements selon qu'ils sont analysés dans les centres investigateurs ou à l' Institut Claudius Regaud de Toulouse.

Les protocoles de recherche clinique sont désormais quasiment toujours multicentriques. Afin de limiter les variations de mesure entre les laboratoires, il est fréquent que tous les dosages soient effectués dans un seul et même centre : ils sont alors dits centralisés. Dans notre exemple, les prélèvements sont centralisés au Centre Claudius Regaud. La centralisation des protocoles est intéressante au niveau méthodologie : elle permet de comparer entre eux les résultats de patients issus de différents centres et de s'affranchir des erreurs laboratoire- ou méthode dépendants. Même si elle reste la méthode de choix, il n'est pas toujours possible de centraliser les prélèvements et par exemple, quand les résultats sont urgents, les dosages sont obligatoirement réalisés sur place.

Dans le cas du protocole Optimum Carbo, le dosage de la créatinine pour le calcul de la dose est réalisé dans les centres investigateurs puisque cette donnée doit être fournie rapidement pour commencer la cure. Le calcul de la dose se fait grâce à l'équation de Chatelut. Par la suite et dans le but de corréliser l'ASC à la créatinine, c'est la valeur obtenue au centre de Toulouse qui sera utilisée puisque des variations supérieures à 30 % ont pu être mises en évidence entre les valeurs mesurées de la créatinine, selon la technique de dosage utilisée.

D'un point de vue purement méthodologique, la centralisation des dosages de carboplatine plasmatique et ultrafiltré aurait été préférable. Toutefois, pour des raisons économiques, il a été décidé que sept des quatorze sites investigateurs, dont le Centre René Gauducheau, les

réaliseraient. Cette dispersion potentiellement à l'origine d'écart de mesure est compensée par des contrôles qualité externes, permettant d'harmoniser les méthodes.

3.1. Prélèvements analysés sur site

3.1.1 Prélèvements du protocole pharmacocinétique

Le protocole pharmacocinétique consiste en 4 prélèvements :

- avant le début de la perfusion (P_0)
- 5 minutes avant la fin de la perfusion (P_1)
- une heure (P_2) après la fin de la perfusion
- quatre heures (P_3) après la fin de la perfusion.

La poche de carboplatine est perfusée à l'aide d'une pompe sur une durée de 60 minutes. Le protocole pharmacocinétique figure en Annexe 8 .

3.1.2 Prélèvements nécessaires pour l'évaluation de la toxicité

Une évaluation de la toxicité concernant les deux premiers cycles est prévue grâce à plusieurs prélèvements avant la chimiothérapie, puis durant l'intercycle (J_5 , J_8 , J_{15} , et au premier jour du cycle suivant). Elle correspond au suivi classique d'un patient sous carboplatine.

3.2. Prélèvements supplémentaires centralisés

Ces prélèvements sont au nombre de trois.

Deux tubes de sang sont tout d'abord prélevés (un tube avant chacun des deux cycles) pour la détermination de la créatinine sérique (selon la méthode de Jaffe modifiée) et celle des autres paramètres potentiellement pertinents pour expliquer la variabilité pharmacocinétique et /ou pharmacodynamique : cystatine C, albumine sérique, α 1-glycoprotéine acide, urée, lactate déshydrogénase (LDH).

Un troisième prélèvement est réalisé avant le premier cycle pour une exploration pharmacogénomique prévue de façon centralisée dans un laboratoire encore différent.

C. ROLE DU LABORATOIRE DE PHARMACOCINETIQUE

1. Traitements des échantillons

Dans le cadre de l'étude Optimum Carbo les tubes sont expédiés au promoteur s'ils sont centralisés et traités sur place dans le cas du dosage du carboplatine. Les hémogrammes sont réalisés par le laboratoire d'analyses biomédicales.

Les échantillons du protocole de pharmacocinétique sont transférés au laboratoire de pharmacocinétique, accompagnés de la feuille de relevé [Annexe 9] sur laquelle figurent les heures de début et de fin de la perfusion ainsi que les heures de prélèvement. Sans ces éléments, les données ne sont pas interprétables.

1.1. Plasma

Après réception, chaque prélèvement sanguin est centrifugé, sans délai, à 1500 g durant 10 minutes à 4°C. Le surnageant ou plasma est congelé à -80°C si le dosage n'est pas effectué immédiatement. Un millilitre de plasma est conservé pour l'obtention de l'ultrafiltrat. Pendant les heures d'ouverture du laboratoire, les tubes sont transmis immédiatement après prélèvement. En dehors de ces heures, ils sont conservés temporairement entre +2°C et +8°C, dans les salles de soin, après centrifugation.

1.2. Ultrafiltrat

L'ultrafiltrat s'obtient en centrifugeant un millilitre de plasma (15 minutes à 1500 g à 4°C) au travers d'un filtre constitué d'une membrane sélective. Dans certains cas, l'ultrafiltrat a été obtenu à partir d'un tube de plasma congelé.

Le matériel utilisé pour l'ultrafiltration est « CENTRIFREE® AMICON Micropartition Devices For In Vitro Use » commercialisé par les laboratoires MILLIPORE et représenté figure 16 (47). Ce dispositif est utilisé pour séparer un ligand libre du ligand lié aux protéines. Une séparation fine, basée sur la centrifugation a lieu sans dilution ou changement de pH ni modification ionique. Ce dispositif est constitué de membranes hydrophiles peu absorbantes. La membrane a une perméabilité hautement sélective grâce aux pores de très faible diamètre et retient 99,9% des protéines plasmatiques et moins de 5% de L-thyroxine. Ce type de dispositif est conçu pour séparer des ligands liés jusqu'à 99%. Cette technique de séparation est la technique de référence pour mesurer la fraction libre ou liée et les

constantes d'affinité. Elle présente de nombreux avantages puisqu'elle est rapide, ne nécessite pas d'équipement particulier en dehors d'une centrifugeuse et ne change pas le volume de l'échantillon, ni la concentration. Les protéines sont retenues par la membrane alors que le ligand libre passe à travers la membrane avec le solvant. Le volume d'ultrafiltrat disponible avec ce dispositif est de 0,15 à 1mL. Pour plus d'efficacité, le plasma introduit doit être pré centrifugé.

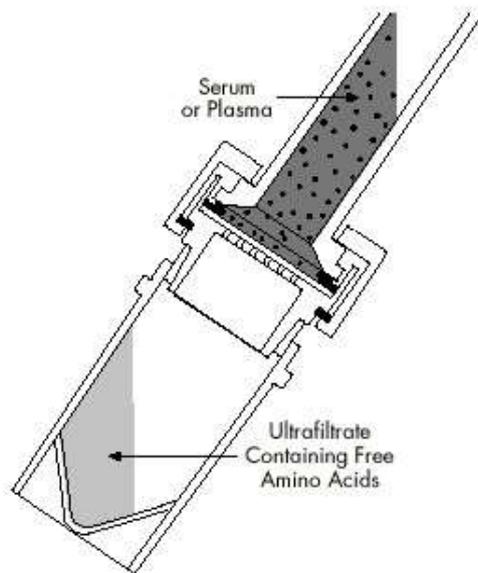


Figure 16: Schéma de dispositif utilisé pour l'obtention de l'ultrafiltrat
Extrait de (47)

Dans le cadre de notre étude, ce dispositif est utilisé dans la détermination des concentrations de carboplatine libre. Un petit volume du plasma (1mL) total du malade est introduit dans le dispositif.

L'ultrafiltrat ainsi obtenu doit être congelé à -20°C , s'il n'est pas dosé immédiatement. Les dosages sont réalisés sur site par la méthode de référence : la spectrométrie d'absorption atomique.

2. Dosage du Carboplatine

2.1. Théorie de la spectrométrie d'absorption atomique

La spectrométrie par absorption atomique est basée sur la loi de Kirchhoff (1855) selon laquelle « tout corps chimique peut absorber les radiations qu'il émet dans des conditions déterminées ».

L'atome est constitué d'un noyau où est concentrée pratiquement toute la masse M de l'atome portant Z charges positives et d'un nuage électronique formé de Z électrons, maintenu autour du noyau par un champ électrique crée par celui-ci. Les électrons les plus éloignés, ceux de la couche de valence participent aux réactions et aux liaisons.

Un tel système ne peut exister de manière stable que si son énergie possède certaines valeurs bien déterminées appelées niveaux d'énergie quantifiés. Parmi ces niveaux, l'un d'entre eux est appelé niveau ou état fondamental et possède l'énergie minimale. Les autres niveaux sont appelés niveaux excités. Le passage d'un atome de l'état fondamental à un état excité ne peut se faire que par un apport d'énergie mécanique ou électromagnétique. Dans le cas de la spectrométrie par absorption atomique, c'est l'excitation électromagnétique qui permet le passage à l'état excité. (48)

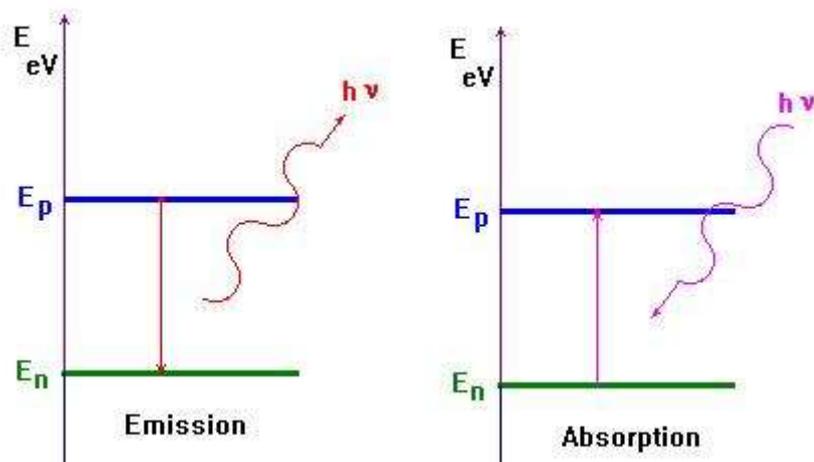


Figure 17: Emission et absorption atomique
Extrait de (49)

Selon le modèle de Bohr, l'émission de lumière se fait par transition spontanée de l'atome d'un niveau excité d'énergie E_p à un niveau moins excité d'énergie E_n . L'énergie perdue par l'atome $E_p - E_n$ se retrouve sous forme d'énergie rayonnante, sous forme d'un photon de fréquence ν transportant l'énergie $h\nu$. Quand un photon de fréquence ν arrive sur un atome d'énergie E_n , celui-ci peut l'absorber. Il possède alors l'énergie $h\nu + E_n$. L'absorption n'a lieu que si cette énergie correspond à un niveau excité E_p . (50)

La radiation est donc identique à l'émission « un atome ne peut absorber que les radiations qu'il est capable d'émettre ». Les propriétés d'émission et d'absorption sont donc complémentaires. Toutefois, il y a une différence : pour qu'il y ait une radiation donnée, il faut qu'il y ait suffisamment d'atomes dans l'état excité, il faut donc qu'il y ait une excitation au

préalable. Au contraire, pour qu'il y ait absorption de la radiation, c'est le niveau inférieur de basse énergie qui doit être suffisamment peuplé. (51)

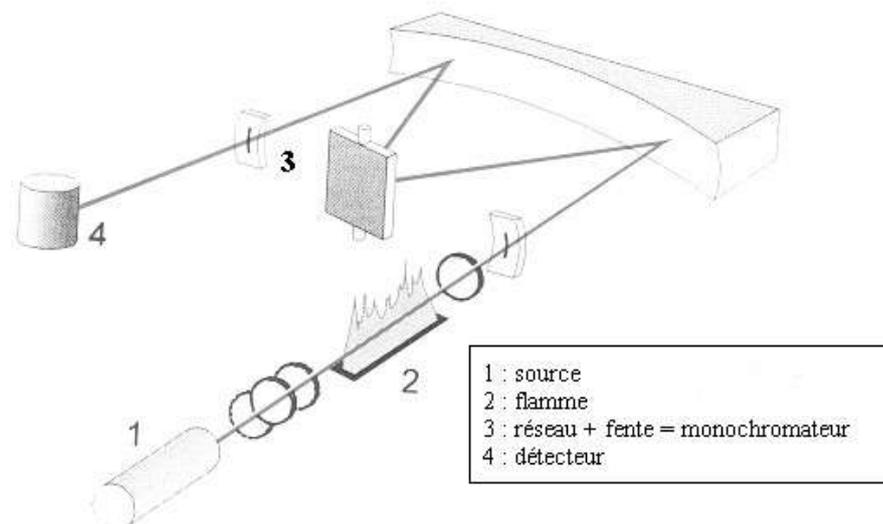
Il faut savoir que la différence d'énergie entre deux niveaux ne correspond pas toujours à une radiation. Les règles de transition qui interdisent certaines combinaisons sont basées sur des probabilités de transition. Une raie d'émission est d'autant plus intense que sa probabilité de transition est grande.

En spectrométrie d'absorption atomique, on obtient la meilleure sensibilité possible, en utilisant une raie dont le niveau inférieur a la plus forte population possible. Si plusieurs niveaux d'absorption partent de ce niveau, il faut choisir celle qui est la plus intense. Enfin, il faut utiliser une source émettant une raie aussi fine que possible. La mesure d'intensité lumineuse est faite à une longueur d'onde spécifique de l'élément à doser.

La concentration en élément à doser est déduite de l'absorption de la lumière par les atomes de l'élément restés à l'état fondamental lorsqu'ils sont éclairés. On relie la concentration de l'élément à doser à l'intensité de l'absorption correspondante. Le calcul de la concentration présente dans l'échantillon dépend donc de la variation de l'intensité lumineuse du faisceau avant et après son passage sur l'échantillon. Plus la quantité d'atomes présents dans la cellule est élevée, plus l'absorption est importante.

2.2. Description générale de l'appareil

Le schéma d'un appareil d'absorption atomique est illustré par la figure 18, modèle de base de type monofaisceau comportant quatre parties principales. Le faisceau lumineux issu de la source (Figure 18: 1) traverse la flamme (Figure 18: 2) dans laquelle l'élément se trouve porté à l'état atomique, pour que des phénomènes d'absorption puissent se produire. Il est ensuite focalisé sur la fente d'entrée d'un monochromateur (Figure 18: 3) qui sélectionne un intervalle très étroit de longueurs d'onde. Le trajet optique se termine sur la fenêtre d'entrée du détecteur (Figure 18: 4). (51)



Spectrophotomètre d'absorption atomique

Figure 18: Spectrométrie d'absorption atomique
 Extrait de (51) p248

Le spectromètre d'absorption atomique du laboratoire de pharmacocinétique du Centre René Gauducheau est un appareil piloté par un micro-ordinateur, de marque VARIAN, référence 600 DB datant de juin 1995. L'interface OS-2 initialement installé sur le PC a été remplacé par le logiciel SpectrAA compatible avec le système d'exploitation Windows.

2.2.1 Générateur de radiations

Le générateur de radiation du spectromètre du Centre René Gauducheau est une source de raie. Le principe général de ces sources consiste à faire émettre la variation de résonance par l'élément que l'on veut doser. Deux types de lampes existent principalement : la lampe à vapeur métallique et la lampe à cathode creuse. La source de photons utilisée au Centre René Gauducheau est une lampe à cathode creuse représentée sur la figure 19. Constituée d'une cathode cylindrique creuse en platine pour le dosage du platine, la lampe se présente sous forme de tube comprenant une enveloppe en verre possédant un fenètre, une anode constituée d'un simple fil de tungstène et un gaz de remplissage (Argon).

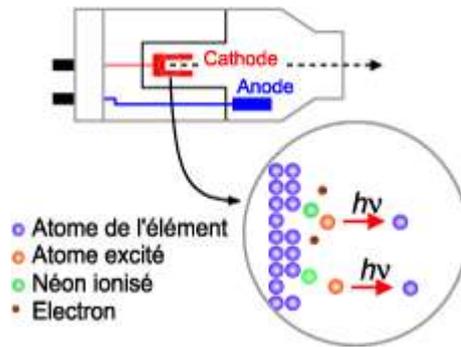


Figure 19: Lampe à cathode creuse
Extrait de (52)

A l'intérieur des tubes, la cathode reçoit un flux positif formé par l'ionisation du gaz de remplissage, l'argon (gaz inerte avec un spectre pauvre). Ces ions Ar^+ acquièrent une grande vitesse à proximité de la cathode et possèdent une énergie suffisante pour arracher les atomes de platine la constituant. Comme celle-ci est creuse, l'atmosphère métallique reste confinée à l'intérieur de la cavité et les atomes métalliques peuvent être excités et émettre ainsi les radiations correspondantes.

Ce type de lampes fournit des conditions expérimentales permettant une bonne sensibilité.

2.2.2 Dispositif thermique pour obtenir des gaz atomiques

Le but de l'atomisation est la création d'une vapeur atomique capable d'absorber sélectivement la radiation intéressante produite par le générateur. Il existe actuellement deux grandes méthodes : l'atomisation avec flamme et l'atomisation sans flamme. L'atomisation avec flamme se fait après nébulisation dans une flamme comportant un brûleur alimenté par un mélange combustible/comburant (acétylène/ air par exemple) mais cette technique dangereuse est désormais peu utilisée.

L'atomisation électrothermique est plus courante. L'efficacité d'atomisation est largement supérieure à celle de la flamme. Il existe plusieurs types d'appareillages. Ici, l'atomisation se produit dans un four graphite cylindrique (figure 20), ouvert aux deux extrémités et qui contient un trou au centre pour la présentation des échantillons. (51)

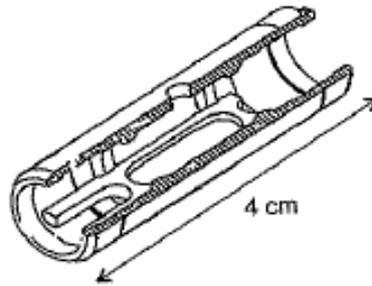


Figure 20: Four en graphite
Extrait de (51) p251

La figure 21 représente la circulation d'eau et de gaz dans le four. Le tube graphite est entouré d'une double gaine. L'une sert à faire circuler l'argon (gaz inerte) pour protéger les éléments de l'oxydation et l'autre de l'eau pour refroidir l'ensemble.

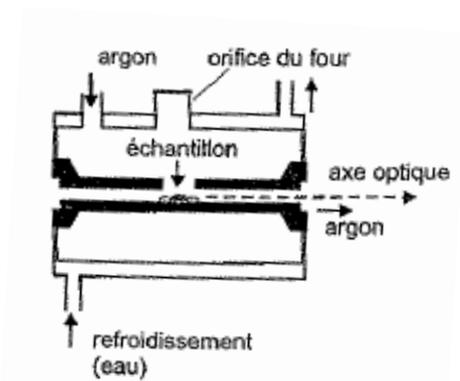


Figure 21: Dispositif à four graphite chauffé par effet Joules
Extrait de (51) p251

Le cycle de montée en température comprend plusieurs paliers représentés sur la figure 22.

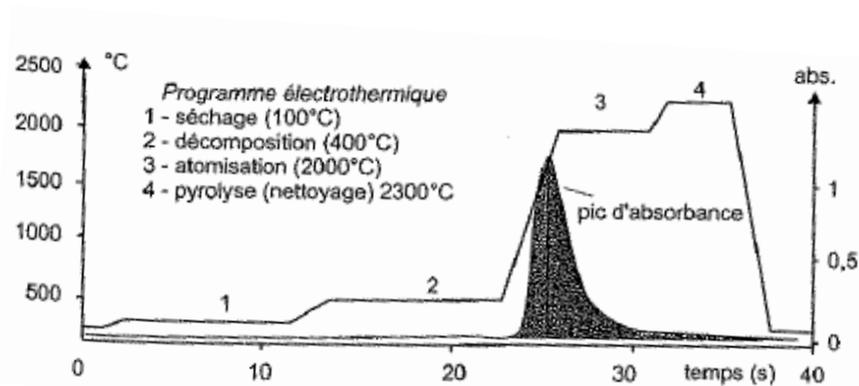


Figure 22: Exemple de système d'atomisation électrothermique
Extrait de (51) p251

Dans le cas du carboplatine, le premier palier (Figure 22: 1) à basse température (85°C) est destiné à l'évaporation du solvant. La montée en température est progressive pour éviter les projections. Un palier intermédiaire (Figure 22: 2) à une température de 120°C, facilitant l'évaporation de la matrice est suivi par une étape de prétraitement à 1200°C permettant l'élimination de la matrice. La température doit être suffisamment basse pour éviter l'évaporation des éléments à doser. Juste avant l'atomisation (Figure 22: 3), le courant d'argon est coupé afin de ne pas perturber les phénomènes d'absorption atomique. Les étapes de nettoyage du four et de pyrolyse constituent les derniers paliers du cycle (Figure 22: 4).

2.2.3 Monochromateur

Un filtre sélectif de la longueur d'onde est indispensable à la sortie afin que seule la longueur d'onde concernée soit mesurée avec le moins d'interférences possibles. Ce filtre appelé monochromateur ne laisse passer qu'une seule longueur d'onde et se situe en aval de la cellule de mesure.

2.2.4 Détecteur

Le détecteur situé à la sortie, traite le signal.

2.3. Correction des absorptions parasites

L'absorption atomique permet de doser des éléments à des concentrations très faibles. Il est nécessaire de faire une correction du bruit de fond, à la fois pour neutraliser les fluctuations d'intensité de la lampe et retrancher les absorptions parasites. Avec les dispositifs à four graphite, les échantillons déposés à l'état brut, solide ou liquide, peuvent engendrer une absorption parasite résultant d'une atomisation incomplète de la matrice. (51)

Trois techniques existent actuellement pour réduire ces phénomènes. Il s'agit de :

- La correction avec lampe au Deutérium
- La correction par effet Zeeman
- La correction SH (Smith-Heiftje)

Le spectromètre du Centre René Gauducheau possède uniquement une correction Deutérium.

2.4. Interférences

Un certain nombre de phénomènes, résumés sous l'appellation interférences peuvent entacher d'erreurs les résultats obtenus. On appelle interférence toute modification de l'absorbance pour une concentration donnée de l'élément à doser. (48) (51)

a) Les interférences spectrales

Le dispositif du four peut conduire à une émission parasite due aux parois du tube. Une superposition entre la radiation due à l'élément à doser et à un autre élément est donc possible.

b) Superposition de l'émission et de l'absorption d'un même élément

Une fraction des atomes de certains éléments passe à l'état excité par effet thermique. Ces atomes émettent des photons de même énergie que les atomes restés à l'état fondamental, sont susceptibles d'absorber.

c) Les interférences physiques et chimiques

Il s'agit essentiellement des phénomènes de viscosité et de tension superficielle. Une faible viscosité ou une faible tension superficielle conduisent pour une même concentration à des valeurs d'absorbance plus élevées.

Les atomes présents dans la flamme n'absorbent que s'ils sont à l'état fondamental. S'ils sont excités ou ionisés, ils n'absorberont pas. Par ailleurs s'ils forment avec les atomes et radicaux présents dans la flamme des hydroxydes ou des hydrures, ils ne contribueront pas à l'absorption.

3. Manipulation

3.1. Caractéristiques générales

Avant utilisation, le spectromètre doit être préalablement étalonné. L'absorption est convertie par l'appareil, en absorbance qui est proportionnelle à la concentration de l'élément à doser. Une courbe d'étalonnage est donc établie à partir des solutions de concentrations connues - dites solutions étalons. Par la suite, il suffit de reporter sur cette courbe, l'absorbance d'un échantillon à doser, pour en déterminer sa concentration. Sur notre appareil, cette étape est automatisée ainsi que l'injection des échantillons dans le four. Afin de s'assurer de l'exactitude de la gamme étalon, des échantillons de concentrations connus, appelés

contrôles qualité externes et internes (QC) sont insérés régulièrement au milieu des dosages. Ils sont garants de la validité de la manipulation.

L'élément à doser doit être en solution diluée puisque la spectrométrie ne permet un dosage que d'éléments sous formes de traces. Tous les échantillons doivent être dilués au 1/10 dans l'eau. Cette première dilution est appelée dilution technique.

Par sécurité, tous les dosages sont effectués en double, ce qui entraîne un doublement du temps de dosage mais rend la méthode plus sûre.

Puisque le spectromètre est automatisé, la manipulation ne consiste qu'en la préparation des échantillons et leur disposition sur le passeur d'échantillons. Le volume doit être faible (1 mL par échantillon seulement) pour limiter le temps de séchage et pour permettre une absorption homogène. (53)

Dans le protocole Optimum Carbo, il s'agit de doser le carboplatine présent dans le plasma ou dans l'ultrafiltrat. En pratique, c'est le platine du carboplatine qui est dosé. Puisque chaque molécule de carboplatine comporte un atome de platine alors la concentration molaire en platine est égale à la concentration molaire en carboplatine.

Lors de la mise au point de cette technique de dosage, la gamme étalon a été réalisée à partir d'une solution commerciale de cisplatine. Le dosage du carboplatine se fait contre une gamme de cisplatine. Cette modification ne perturbe en rien les résultats finaux puisque une molécule de cisplatine ou de carboplatine ne compte qu'un seul atome de platine. Aussi la concentration molaire en platine équivaut à la concentration molaire en cisplatine ou carboplatine.

Le spectromètre donne les résultats en concentration massique de cisplatine en $\mu\text{g/mL}$. Une table de conversion a donc été créée pour facilement obtenir le résultat en carboplatine. [Annexe 10]

La sélectivité de la spectrométrie d'absorption atomique est très élevée : la raie de 269 nm est caractéristique du platine. La limite de quantification correspond à la borne inférieure de notre intervalle de dosage soit 495 ng/mL de carboplatine.

3.2. Préparation des échantillons

D'une façon générale, lorsqu'on travaille en ultrafiltrat, le milieu est aqueux. Dans le cas du dosage plasmatique, la matrice comprendra systématiquement 10% de plasma. De cette façon, la concentration plasmatique toujours identique d'un échantillon à l'autre, ne peut pas être source d'erreur.

3.2.1 Solution étalon

La solution étalon est donc une solution de cisplatine de concentration à 4 µg/mL, réalisée par dilution d'un flacon commercial de cisplatine dans l'eau osmosée pour les dosages d'ultrafiltrats et dans le plasma dans le cas des dosages plasmatiques. Ces solutions sont fabriquées en série puis conservées respectivement à -20°C ou à -80°C.

Le spectromètre du Centre René Gauducheau réalise automatiquement une gamme par dilutions successives à partir de cette solution étalon. Pour cela, il suffit de placer dans l'appareil une cupule de solution étalon, après dilution technique au 1/10, et une cupule de solvant de dilution c'est à dire de l'eau osmosée si on dose le carboplatine dans l'ultrafiltrat, du plasma au 1/10 si on dose le carboplatine plasmatique.

3.2.2 Echantillons

Lorsque l'absorbance de l'échantillon dosé se situe au-delà de la gamme d'étalonnage, l'automate le dilue avant de refaire une mesure. Cette étape prend beaucoup de temps, c'est pourquoi il est généralement préférable de diluer manuellement les échantillons au préalable.

Des dilutions supplémentaires, en plus de la dilution technique, sont ainsi réalisées. Les prélèvements P₁, P₂ et P₃ sont respectivement dilués 1/10, 1/5, 1/4 dans un solvant de dilution qui est l'eau osmosée pour les dosages dans l'ultrafiltrat et le plasma au dixième pour les dosages plasmatiques.

Lorsque l'absorbance de l'échantillon dosé se situe en dessous de la gamme, il n'est pas possible d'en déterminer sa concentration.

3.2.3 Contrôles qualité

Deux types de contrôles qualité (QC pour « Quality Control » en anglais) existent. (54)

a) Contrôles qualité internes

Les contrôles internes, systématiquement utilisés au cours d'une manipulation servent à valider les manipulations en interne. Ce sont trois solutions de cisplatine de concentrations connues à 0,5 µg/mL, 2,5 µg/mL et 25µg/mL réalisées à l'identique de la solution étalon. La concentration de chacune doit être déterminée au début et à la fin d'une manipulation.

b) Contrôles qualité externes

Les contrôles externes, en provenance de laboratoires extérieurs et dosés ponctuellement servent à valider la méthode par rapport aux autres centres. Régulièrement insérés dans les manipulations, ils permettent aux établissements d'harmoniser leur méthode, de réduire les écarts laboratoire dépendants, et enfin de permettre la comparabilité des toutes les valeurs entre elles.

3.3. Organisation générale d'une manipulation

3.3.1 Préparation

Les échantillons sont par la suite disposés un à un, dans des cupules sur le passeur d'échantillon. Une plaque protectrice en plastique est placée au dessus afin de limiter la dégradation par la lumière et l'évaporation des solutions.

3.3.2 Optimisation

Avant de commencer un dosage, une étape d'optimisation est nécessaire. Elle permet la réalisation de quelques réglages fins et en particulier, le positionnement du bras injecteur assurant un dépôt correct de la solution dans le four. La moindre anomalie entraîne des erreurs de dosages. Le dépôt de la goutte est automatisé mais les erreurs de dépôt ne sont pas détectées automatiquement. La réalisation d'une mesure à blanc est souvent nécessaire pour visualiser ce dépôt. De la même façon, le rinçage de la seringue est important puisqu'une bulle est responsable d'erreur par défaut. Lorsque la manipulation est lancée, tout arrêt est définitif.

3.3.3 Etalonnage

Au début de chaque manipulation, un étalonnage est réalisé. Il sert de référence. A chaque point de la gamme de concentration connue, correspond une absorbance. Le domaine sur lequel nous travaillons (en carboplatine : 495 à 4950µg/mL) est de second degré global ou

quadratique sur l'intervalle. Ainsi par la suite, lorsqu'une absorbance sera enregistrée pour un prélèvement de concentration inconnue, l'appareil pourra donner la valeur de la concentration de l'échantillon par lecture sur le graphe préalablement établi.

3.3.4 Contrôles qualité et échantillons

Une fois la gamme réalisée, les contrôles qualité, puis les échantillons sont dosés.

III. RESULTATS PRELIMINAIRES DES DOSAGES DE CARBOPLATINE

A. LA VALIDATION ANALYTIQUE

Toute manipulation ne peut être acceptée que si la technique de dosage a été elle même préalablement validée. La mise au point du dosage aboutit à la constitution du rapport analytique regroupant les caractéristiques de la méthode. Le dosage du platine par spectrométrie d'absorption atomique est une méthode validée.

La validation analytique est un des rôles du pharmacien. J'ai pu progressivement effectuer cette validation et comprendre son importance. Le regard du pharmacien permet une analyse critique sur les manipulations.

Le spectromètre d'absorption atomique permet l'impression des données et fournit les paramètres de la courbe de calibration. [Annexe 11]

1. Validation analytique de la manipulation

La validation à l'issue du dosage certifie que le dosage s'est déroulé correctement et que les résultats sont exploitables. Elle comprend l'analyse de plusieurs critères.

1.1. Les contrôles qualité

1.1.1 Internes

Les contrôles qualité internes sont trois solutions de concentrations connues.

Un minimum de six contrôles qualité est nécessaire au cours d'une manipulation. Chaque point doit être passé en double : une fois juste après la gamme d'étalonnage, une fois après la série de dosages. La première série permet de s'assurer de la validité de la gamme d'étalonnage, la seconde de la conformité de la manipulation toute entière. (54)

Le contrôle qualité le plus faible (QC₁) valide la gamme dans ses valeurs inférieures. La partie supérieure quant à elle, est validée par les contrôles qualité de valeur moyenne (QC₂). Le contrôle qualité à 25 µg/mL (QC₃) est dilué au 1/10 (en plus de la dilution technique) afin

que son absorbance se situe dans la gamme d'étalonnage. Il évalue donc la qualité de la dilution.

Pour qu'une manipulation soit acceptée, la valeur des contrôles qualité doit être comprise dans une fourchette de $\pm 10\%$ par rapport à la valeur cible.

Tableau II. Valeur cible des contrôles qualité (en $\mu\text{g/mL}$).

	Valeur inférieure	Valeur cible	Valeur supérieure
QC ₁	0,45	0,5	0,55
QC ₂	2,25	2,5	2,75
QC ₃	22,5	25	27,5

Malgré tout, si au maximum deux des six contrôles qualité se situent hors du domaine d'acceptabilité et si ces deux points ne correspondent pas au même niveau, il reste possible de valider la méthode. Bien sûr, si ces deux points correspondent à la même concentration, la gamme n'est pas fiable dans le domaine de concentration correspondant. La comparaison de la valeur des QC₂ et QC₃ rend compte des erreurs de dilution.

1.1.2 Externes

Ces contrôles qualité externes permettent de s'assurer de l'homogénéité et de la comparabilité des résultats d'un centre doseur à un autre. Sans eux, il n'est pas possible d'envisager une exploitation complète des données émanant de laboratoires différents. Régulièrement, tous les six mois en moyenne, ils sont insérés au milieu des dosages. Pour le dosage du platine, ils proviennent du Centre Jean Perrin de Clermont-Ferrand. Ces contrôles sont réalisés en aveugle, c'est à dire que la valeur exacte de la concentration est inconnue des manipulateurs, ce qui permet un dosage en toute objectivité et une meilleure appréciation globale de la méthode.

A l'issue des dosages, la valeur réelle du contrôle qualité est révélée par le laboratoire ce qui renseigne sur la qualité de la méthode. En cas d'écart supérieur à 10% par rapport à la valeur cible, la technique doit être revue. En Annexe 12, figurent les résultats du dosage des contrôles qualité datant de la fin de l'année 2006. Les résultats du Centre René Gauducheau sont tout à fait corrects comparativement aux autres laboratoires. [Annexe 12]

1.2. Les coefficients de variation

Les dosages sont réalisés en double. Théoriquement les deux mesures doivent donner deux résultats très proches. Le coefficient de variation entre deux absorbances doit être le plus faible possible et on considère que le résultat est acceptable s'il est inférieur à 10%. S'il est supérieur, alors une des deux mesures est considérée comme incorrecte. Un trop grand coefficient de variation reflète généralement un mauvais dépôt de la goutte dans le four en graphite. La validation analytique intègre cette notion de coefficients de variation.

1.3. Autres paramètres nécessaires à la validation analytique

Avant de valider définitivement la manipulation, d'autres paramètres doivent être contrôlés. Par exemple le four graphite n'est pas conçu pour résister à plus de 700 montées en température ou « coups de feux ». Au delà, il n'est plus utilisable et peut être à l'origine d'erreurs (53). Grâce au moniteur SAA (Spectrométrie Absorption Atomique) utilisé, il est possible de relever avant la manipulation, le nombre de coups de feux à son actif.

La tension appliquée aux bornes de la cathode creuse, lors du zéro instrument, doit être reportée sur la feuille de manipulation. Elle est de 300 Volts environ.

La bonne utilisation des contrôles qualité doit être également vérifiée. Une conservation maximale de un an est prévue après congélation. Au delà de cette période, en l'absence d'études de stabilité, il est préférable de ne pas les utiliser.

2. Enregistrement

Tous ces critères de validation doivent figurer sur la feuille de validation analytique. Ils sont les garants de la validité de la manipulation. Les numéros de lot des consommables doivent être joints et la liste des opérations de maintenance effectuées sur le spectromètre doit être accessible.

Une fois la validation analytique effectuée, les résultats sont rendus au centre promoteur de Toulouse. Pour chaque manipulation, une feuille type est remplie. [Annexe 13]

B. RESULTATS PRELIMINAIRES

1. Caractéristiques de la population étudiée

Les inclusions dans le protocole Optimum Carbo ne sont pas terminées à ce jour. Au total, entre le mois d'octobre 2005 et la fin du mois de septembre 2007 plus de 50 personnes ont donné leur accord pour participer au protocole au Centre René Gauducheau. Certains patients sont sortis d'essai avant même la perfusion de carboplatine.

49 patients ont reçu au moins une cure de chimiothérapie : 11 hommes et 38 femmes. La moyenne d'âge est de 59 ans, l'écart type de 11,7 ans².

D'après la figure 23, les âges des patients inclus dans le protocole Optimum Carbo au Centre René Gauducheau ne sont pas très représentatifs de la population générale. La proportion de patients jeunes ou âgés est faible.

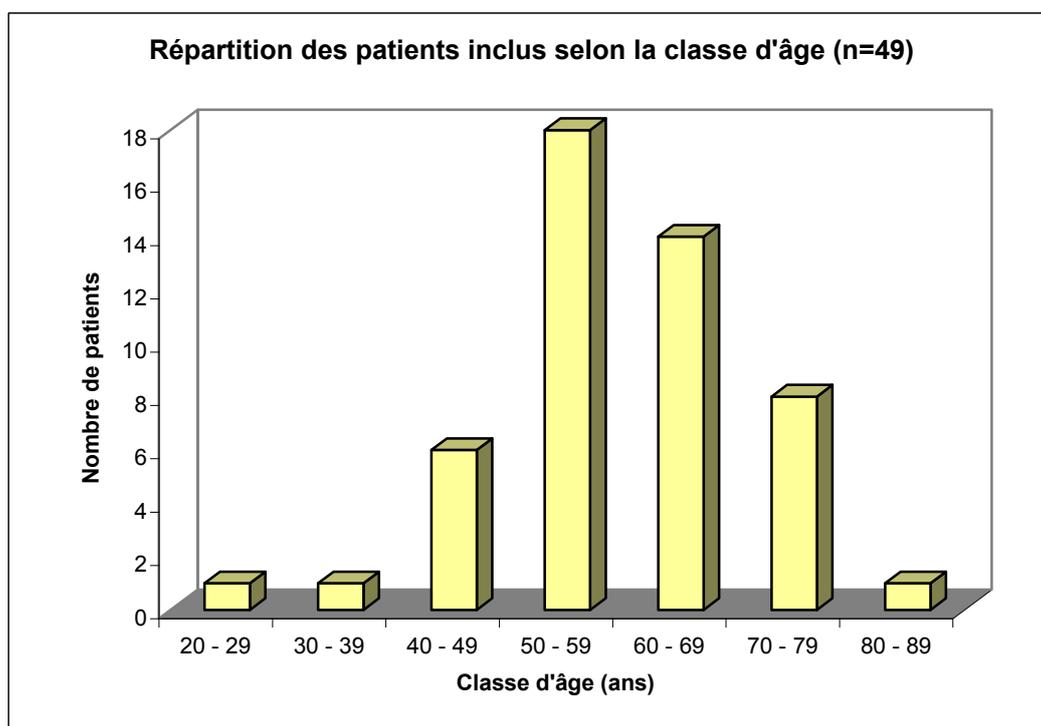


Figure 23: Répartition des patients nantais inclus dans l'étude Optimum Carbo selon la classe d'âge

La figure 24 représente l'ensemble des tumeurs prises en charge dans le cadre du protocole Optimum Carbo. Elle reflète l'utilisation du carboplatine en pratique courante. Les indications sont préférentiellement les atteintes tumorales des ovaires ou du péritoine puis des bronches et des poumons.

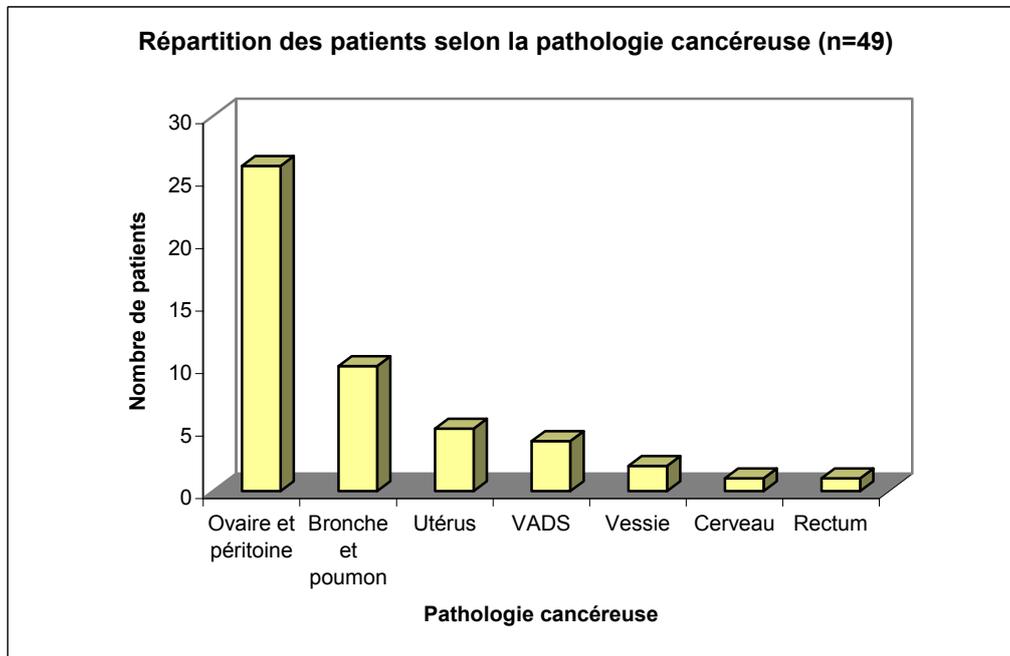


Figure 24: Répartition des patients selon la pathologie cancéreuse

2. Caractéristiques de la chimiothérapie à base de carboplatine

2.1. Durée de perfusion de carboplatine

La durée moyenne de perfusion de carboplatine est homogène comme le montre la figure 25. La durée moyenne de perfusion se situe entre 50 et 60 minutes. Dans certains cas, durant le premier cycle, l'administration du carboplatine a été réalisée par erreur sur 30 minutes (n=6). Au deuxième cycle, les erreurs sont moins nombreuses (n=1) du fait d'une meilleure connaissance du protocole par les équipes infirmières, ce qui explique les variations observées.

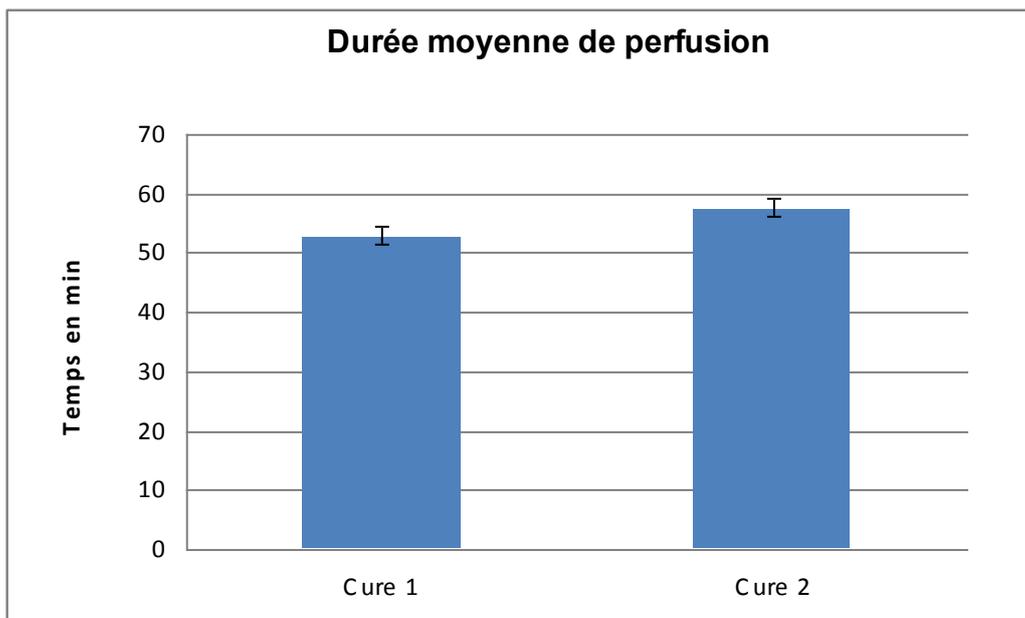


Figure 25: Durée moyenne de perfusion de carboplatine

2.2. Dose de carboplatine administrée

2.2.1 Dose moyenne pour les cures 1 et 2

En moyenne, les patients reçoivent une dose comprise entre 500 et 600 mg de carboplatine. La figure 26 présente la dose moyenne de perfusion du carboplatine pour les patients inclus dans le protocole Optimum Carbo. La dose moyenne de carboplatine ne varie pas d'une cure à l'autre. Les caractéristiques générales de la population (poids et valeur de la créatinine sérique) sont donc globalement les mêmes d'une cure à l'autre.

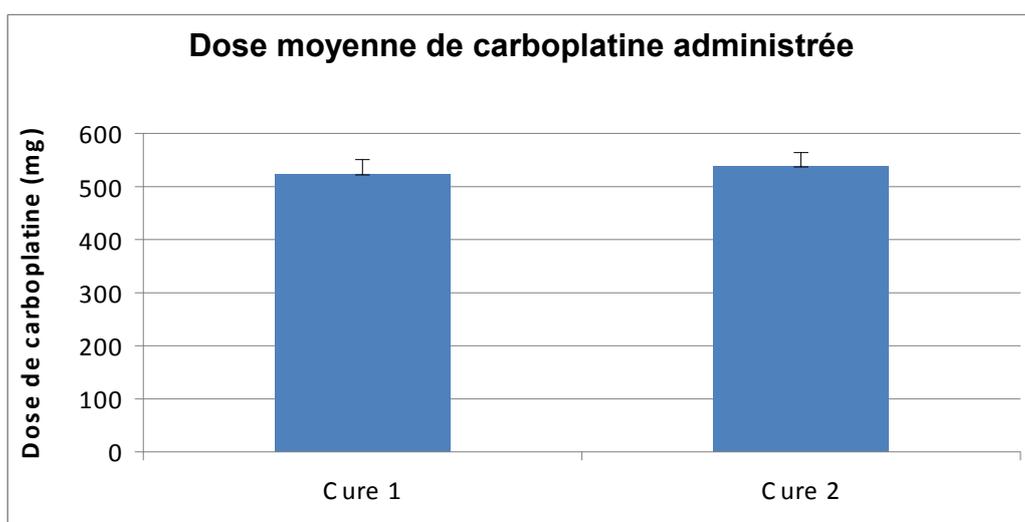


Figure 26: Dose moyenne de carboplatine administrée

2.2.2 Dose moyenne selon la pathologie

D'après la figure 27 qui donne la dose moyenne de carboplatine administrée selon la pathologie cancéreuse, la dose moyenne de carboplatine est plus faible dans le traitement des tumeurs utérines que pour les tumeurs ovariennes ou bronchiques. Cela s'explique par le fait que les protocoles thérapeutiques et les associations médicamenteuses ne sont pas les mêmes selon l'atteinte tumorale.

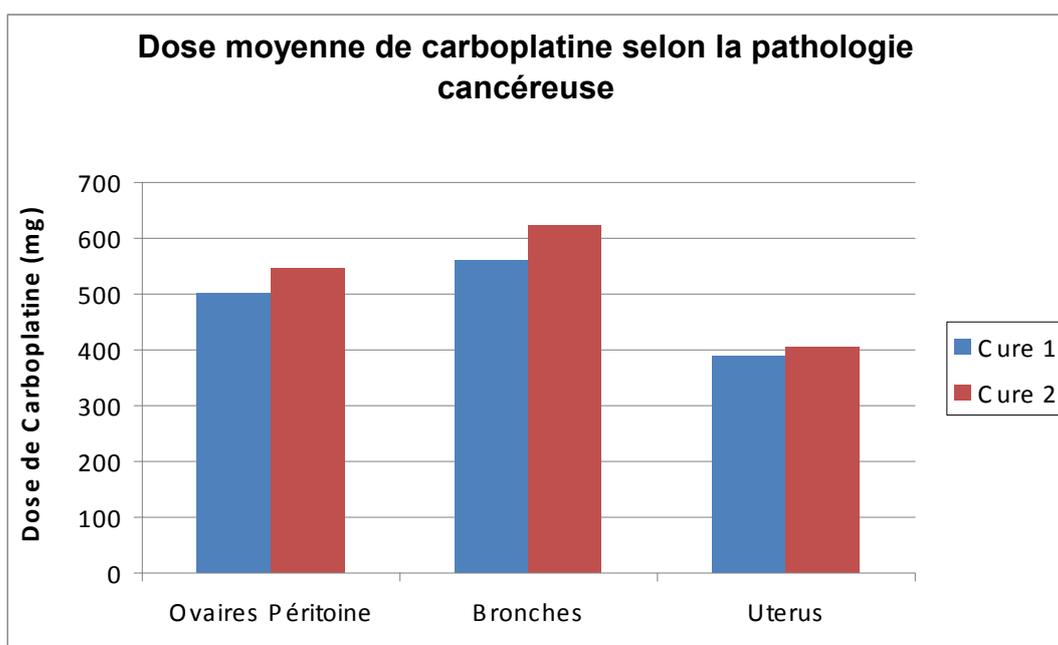


Figure 27: Dose moyenne de carboplatine selon la pathologie cancéreuse

3. Résultats obtenus

Après la validation analytique, les résultats ont été reportés sur des feuilles anonymisées patient par patient [Annexe 13] puis ont été communiqués au centre investigateur. Pour une présentation plus synthétique, les résultats ont été regroupés dans un tableau et présentés en Annexe 14 . Seuls les patients dont le dosage complet (plasma et ultrafiltrat) est terminé, soit 39 patients, figurent dans le tableau de résultats.

Tableau III. Exemple de résultat des dosages de carboplatine

N° patient	Age (années)	Localisation de la pathologie cancéreuse	Sexe	N° cure	ASC cible (mg/mL.min)	Dose (mg)	Durée perf (min)	Prélèvement	Heure de prélèvement	Conc. UF ¹ (ng/mL)	Conc. Plasma ² (ng/mL)
40	70	utérus	F	C1	5	458,05	57	P0	10:40	0	0
								P1	15:49	30356	25371
								P2	17:08	15190	13941
								P3	19:55	5135	5943
				C2	5	465	58	P0	14:30	0	0
								P1	16:07	28785	26583
								P2	17:11	16093	15933
								P3	20:10	4675	6836
47	78	bronches	F	C1	5	427,9	54	P0	10:55	0	0
								P1	14:54	22204	23404
								P2	15:47	15500	17083
								P3	19:11	5330	7078
				C2	5	420,3	60	P0	12:57	0	0
								P1	15:55	26583	28513
								P2	17:20	14807	15005
								P3	21:00	5155	5756

Ces résultats ne sont que des données préliminaires.

4. Exemple de résultat pharmacocinétique pour un patient

Grâce au logiciel MicroPharmKinetics^{®3}, la meilleure équation de type « somme des exponentielles » correspondant à une cinétique bicompartimentale et passant par les quatre points expérimentaux, a été choisie pour la représentation graphique.

La figure 28 représente l'évolution de la concentration plasmatique en fonction du temps, obtenue à partir des données d'un de nos patients. P₀ correspond au prélèvement avant le début de la perfusion, P₁ : 5 minutes avant la fin de la perfusion, P₂ : une heure après et P₃ : quatre heure après.

¹ Concentration de Carboplatine dans l'ultrafiltrat.

² Concentration de Carboplatine dans le plasma.

³ Logiciel de pharmacocinétique utilisable sous Windows.

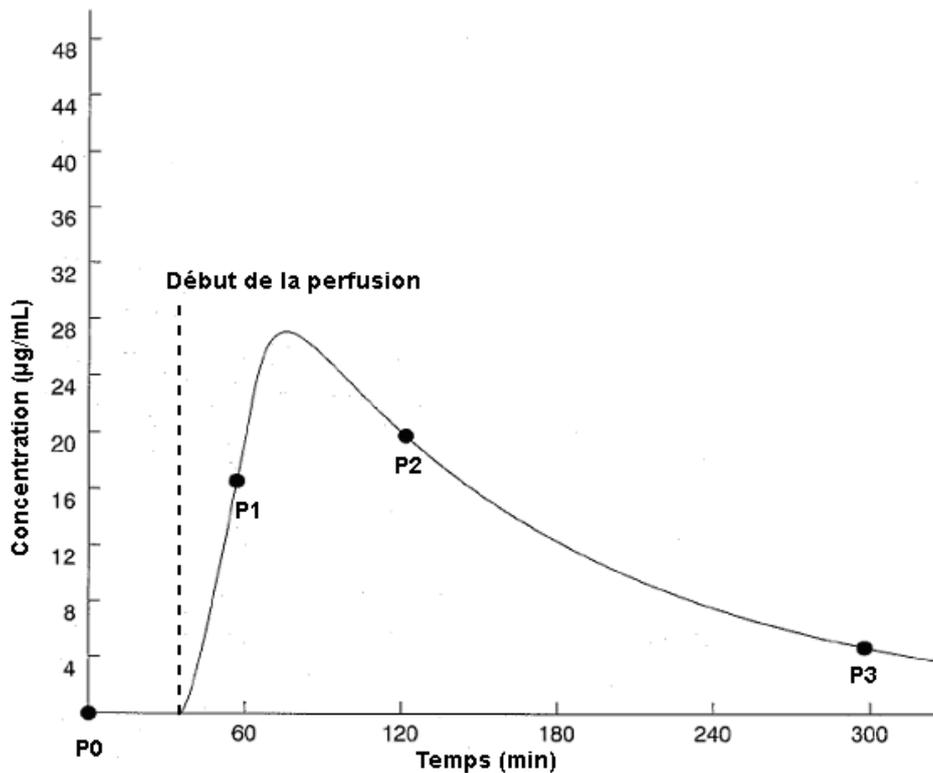


Figure 28: ASC (cure 1 - patient 275) issue du logiciel MPK®

5. Comparaison ASC réelle / ASC cible

A partir des résultats préliminaires de l'étude Optimum Carbo, l'ASC plasmatique a été calculée pour chaque patient, grâce au logiciel MicroPharmKinetics®, par la méthode des trapèzes qui, à défaut d'être la méthode de référence, permet une approche convenable.

De cette façon, l'écart entre l'exposition préconisée (ASC cible) et l'exposition réelle (ASC calculée par la méthode des trapèzes) des patients est quantifiable. Cette donnée, propre au Centre de Nantes, est relativement intéressante car elle peut nous renseigner sur d'éventuels risques de sous ou surdosage. Les deux risques sont aussi préjudiciables pour le patient. Un sous-dosage est à l'origine d'un manque d'efficacité thérapeutique et un surdosage majore le risque d'effets indésirables.

49 patients ont reçu au moins une administration de carboplatine dans le cadre du protocole Optimum Carbo, ce qui représente potentiellement 98 cures. 5 cures ont été annulées pour raison médicale, 2 séries de prélèvements se sont avérées inexploitable car incomplètes. D'autre part, 25 dosages ne sont pas encore terminés. Aussi, seuls les résultats de 36 patients représentant 66 cures ont pu être utilisés pour cette comparaison. L'Annexe 15 contient l'ensemble des résultats.

Tableau IV. Exemple de résultats de calculs d'écart relatif $ASC_{réelle} / ASC_{cible}$

N° patient	N° cure	ASC cible (mg/mL.min)	dose (mg)	ASC réelle plasmatique (mg/mL.min)	Ecart relatif ¹ ASC cible / ASC réelle	Age (années)	Localisation	Sexe
40	C1	5	458,05	7,13	42,7%	70	utérus	F
	C2	5	465	4,69	-6,2%			
47	C1	5	427,9	6,33	26,7%	78	bronche	F
	C2	5	420,3	6,67	33,4%			

5.1. $ASC_{réelle} / ASC_{cible}$

Un graphique a été effectué pour visualiser l'écart relatif des $ASC_{réelles}$ avec les ASC_{cibles} sur la figure 29.

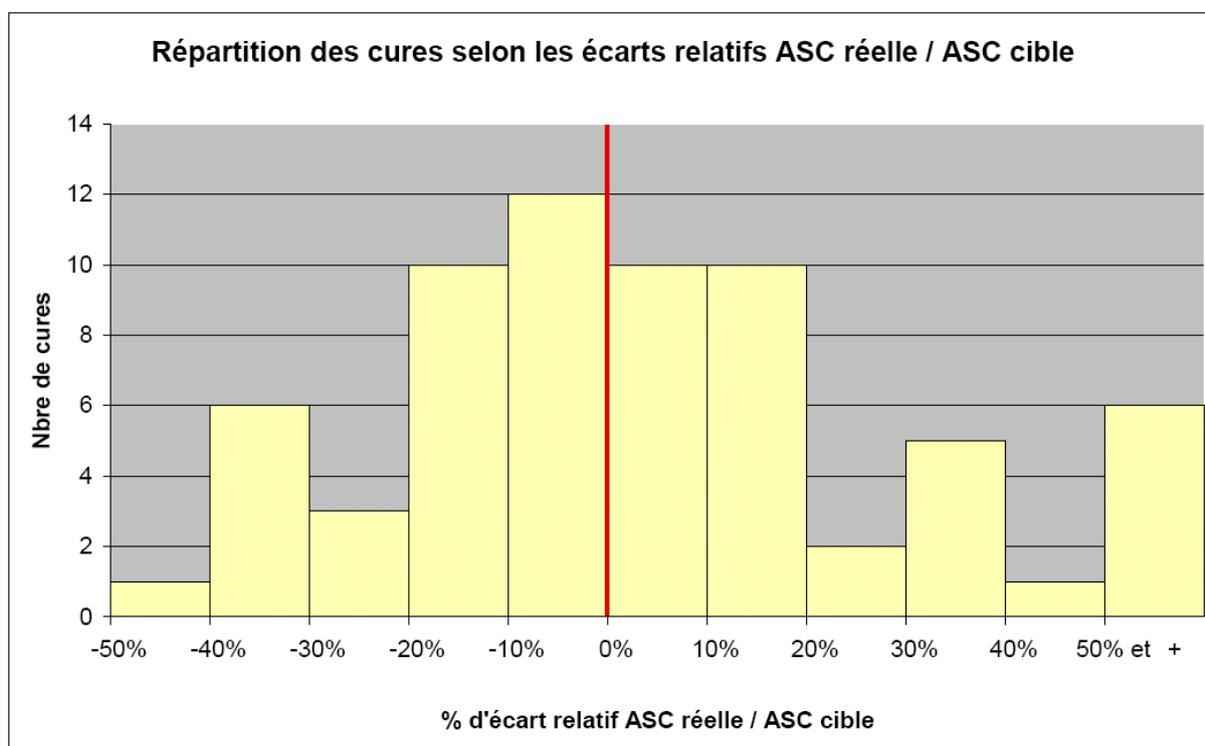


Figure 29: Répartition des cures selon les écarts relatifs $ASC_{réelle}$ par rapport à l' ASC_{cible}

La répartition est relativement homogène et symétrique excepté pour certains patients avec une ASC très élevée. Six patients présentent un écart relatif supérieur à 50%. L' $ASC_{réelle}$ correspond donc à l' ASC_{cible} dans un tiers des cas seulement. Pour une cure sur dix, l'exposition au carboplatine est beaucoup trop importante comparativement à l'objectif thérapeutique entraînant un risque majeur de toxicité. Il résulte que la formule de Chatelut utilisée pour le calcul d' ASC n'est donc pas idéale. Cette constatation renforce le besoin de

¹ L'écart relatif est calculé selon : $[(ASC_{réelle} - ASC_{cible}) / ASC_{cible}] * 100$

recherches complémentaires sur le carboplatine et la mise au point de nouvelles formules plus adaptées et plus proches de la réalité.

5.2. Représentations des pourcentages des écarts selon le sexe et la dose de carboplatine administrée

La figure 30 représente l'écart relatif entre l'ASC_{réelle} et l'ASC_{cible} en fonction de la dose de carboplatine administrée et du sexe. Les points sont assez dispersés. On constate des écarts assez importants aussi bien pour les hommes que pour les femmes. Plus de patients ont reçu une dose trop importante que trop faible par rapport à l'objectif thérapeutique.

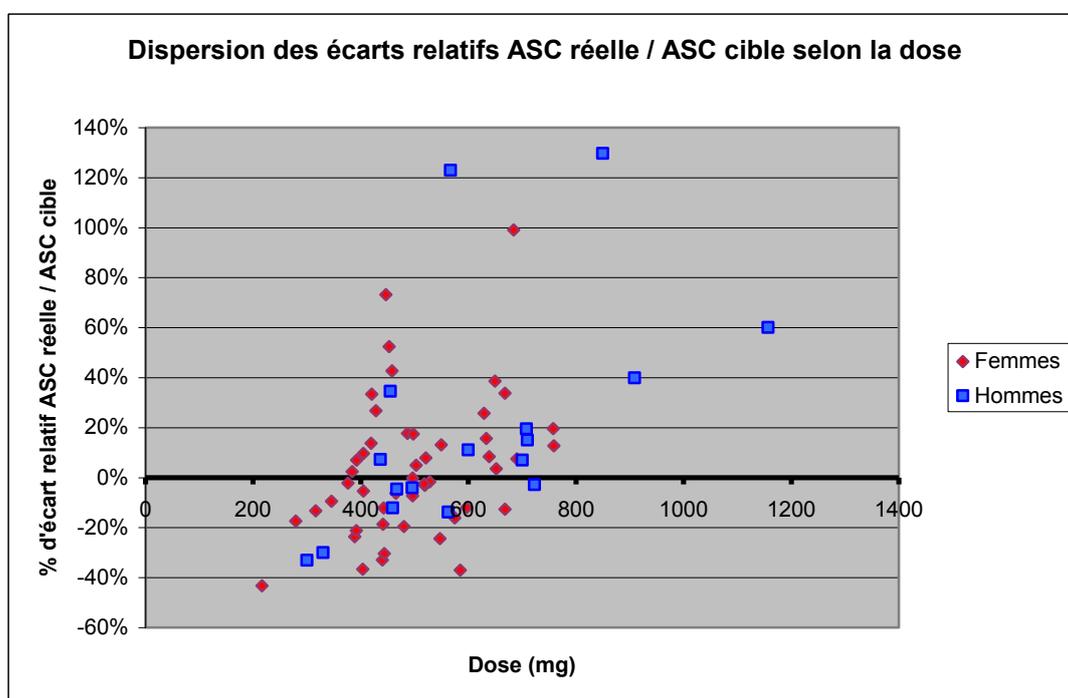


Figure 30: Dispersion des écarts relatifs ASC_{réelle} par rapport à l'ASC_{cible} selon la dose

Selon l'aspect global de la répartition des points, il semble bien que la dose ait une influence sur l'exposition : plus les doses sont élevées, plus l'exposition obtenue est supérieure à l'exposition souhaitée et inversement. Le plus grand écart positif a été obtenu avec une dose de 850 mg de carboplatine, le plus grand écart négatif est consécutif à une administration de 216 mg de carboplatine.

5.3. Représentations des pourcentages des écarts selon l'âge

La figure 31 représente l'écart relatif entre l'ASC_{réelle} et l'ASC_{cible} en fonction de l'âge des patients. Dans la population étudiée, toutes les classes d'âge ne sont pas représentées. Dans notre échantillon, les écarts relatifs se situent majoritairement entre -40% et +60%.

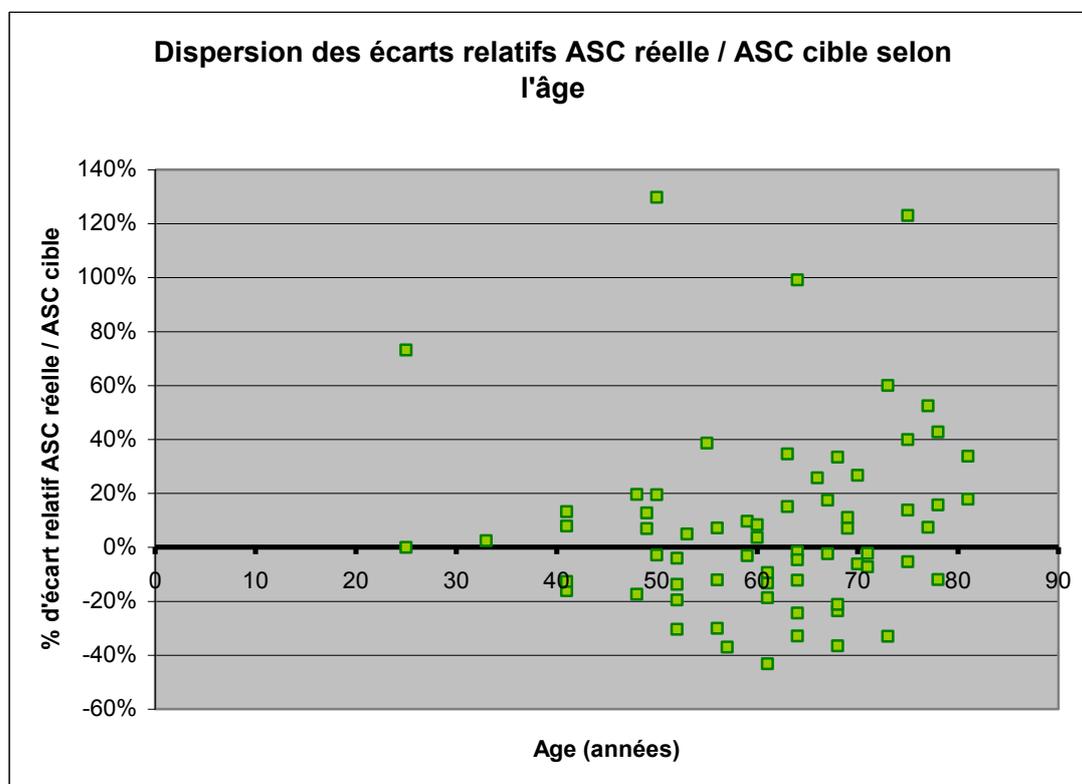


Figure 31: Dispersion des écarts relatifs ASC_{réelle} par rapport à l'ASC_{cible} selon l'âge

5.4. Représentations des pourcentages des écarts selon la pathologie

La figure 32 présente la dispersion des écarts relatifs ASC_{réelle} / ASC_{cible} selon la pathologie tumorale. Les échantillons étudiés ne sont pas suffisamment grands pour être représentatifs mais il apparaît que les écarts relatifs ASC_{réelle} / ASC_{cible} des patientes traitées pour une tumeur ovarienne sont moins étendus que dans le cas de tumeurs pulmonaires ou utérines.

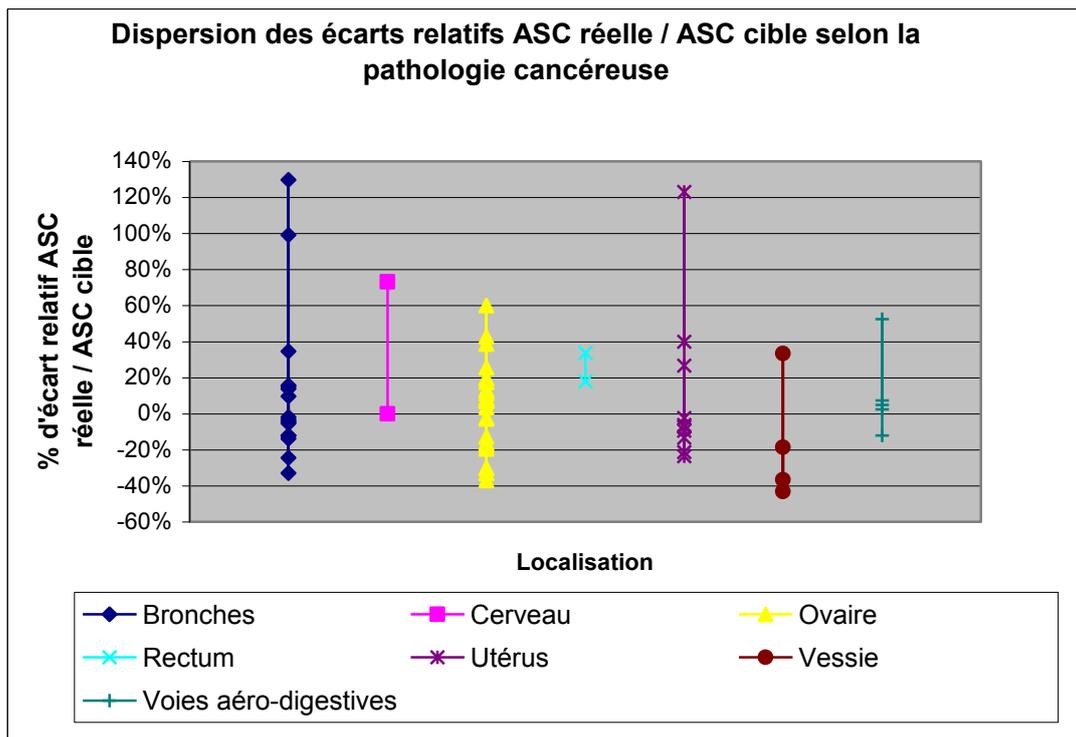


Figure 32: Dispersion des écarts relatifs ASC_{réelle} par rapport à l'ASC_{cible} selon la pathologie cancéreuse

L'existence d'écarts entre l'exposition au carboplatine réellement obtenue et l'exposition souhaitée traduit une inadéquation des formules utilisées. La comparaison effectuée accentue le besoin de recherche complémentaire dans le domaine du carboplatine et le manque de maîtrise des effets indésirables.

C. CRITIQUES DE LA METHODE DE DOSAGE

1. Différences plasma – ultrafiltrat

En théorie, la quantité de carboplatine plasmatique est supérieure à la quantité de carboplatine retrouvée dans l'ultrafiltrat puisque dans le plasma, co-existent les deux formes libres et liées alors que dans l'ultrafiltrat, seule la fraction libre existe. Toutefois, après validation analytique, cela n'a pas toujours été vérifié pour nos résultats.

Tout au long des différentes semaines passées au laboratoire de pharmacocinétique, il m'est apparu progressivement que les dosages sur l'ultrafiltrat étaient les plus faciles à mener. Effectivement lors des dosages plasmatiques, la valeur des contrôles qualité se situait fréquemment hors de la zone cible et les coefficients de variation étaient parfois très élevés. Les difficultés seraient donc dûes à la matrice plasmatique.

2. Analyse des différences plasma – ultrafiltrat

2.1. Appareillage

Pour s'assurer que les anomalies observées lors des dosages plasmatiques n'étaient toutefois pas imputables à l'appareil, plusieurs vérifications ont été effectuées. Le fabricant du spectromètre a été contacté et nous a incité à procéder à certaines vérifications sur le matériel fixe et les consommables (four, capillaire, solution de rinçage). Un soin particulier a été apporté à l'étape d'optimisation.

2.2. Paramètres extérieurs

Le fabricant préconise que le spectromètre soit placé dans un local climatisé uniquement dédié à ces dosages. En effet, la montée en température nécessaire à l'atomisation du platine, est brève mais très intense et contribue en l'augmentation progressive de la température ambiante, potentiellement responsable d'évaporation des échantillons. Ces recommandations n'ont pas pu être suivies au Centre René Gauducheau et pour éviter cette évaporation, les échantillons ne sont introduits dans la pièce qu'au fur et à mesure des dosages.

2.3. Effet matrice

Puisque ni un défaut d'appareillage ou de conception de l'installation ne semble pouvoir expliquer nos différences de résultats entre le dosage en milieu plasmatique et en ultrafiltrat, plusieurs hypothèses ont été retenues.

La viscosité de la goutte de plasma pourrait être à l'origine de mauvais dépôt voire parfois d'un dépôt incomplet.

Une hypothèse possible est la variabilité de la concentration protéique des plasmas. Pour les plasmas riches, des protéines liées au carboplatine restent en suspension même après centrifugation et sont dosées alors que pour les plasmas plus pauvres, les protéines liées au carboplatine restent au niveau du culot sans être dosées.

Eventuellement une autre explication pourrait résider dans le fait que l'ultrafiltrat n'est pas toujours rigoureusement obtenu de la même façon. Parfois il est obtenu à partir d'un plasma frais et parfois à partir d'un plasma congelé. Les travaux de Deporte *et al.* (53) préconisent

pourtant un délai maximum d'une heure entre la centrifugation et l'obtention de l'ultrafiltrat, ce qui n'est pas toujours respecté.

Nous ne savons pas si ces différentes hypothèses sont réellement les causes de nos difficultés. Par manque de temps, il ne m'a pas été possible de le vérifier mais l'équipe de pharmacocinétique devra réaliser ce travail par la suite. Un certain nombre de mesures ont d'ores et déjà été prises. Par exemple, le plasma utilisé pour nos dilutions est désormais commandé au Centre de Transfusion Sanguine alors qu'avant mon arrivée, il était issu d'un pool de patients traités au Centre, ce qui ne garantissait pas l'absence de carboplatine.

CONCLUSION

Cette année passée au laboratoire de pharmacocinétique du Centre René Gauducheau a été très profitable et enrichissante. Cette expérience m'a permis de m'intégrer dans une équipe nouvelle et de m'investir dans un protocole de recherche clinique. J'ai eu la chance de découvrir les étapes entre la mise en évidence d'un problème thérapeutique qu'est le calcul de la dose de carboplatine et la réalisation d'un essai. De même, cela m'a permis de comprendre l'organisation générale du Centre René Gauducheau ; les rôles et missions de chaque service et de réaliser que les avancées thérapeutiques sont souvent le fruit d'une collaboration à grande échelle. Bien sûr, les résultats obtenus ne sont que des résultats préliminaires et n'apportent pas à ce jour de réponses aux questions soulevées par le protocole. Mais ils constituent tout de même une petite contribution, qui cumulée au travail des autres centres, permettra d'aboutir à une meilleure connaissance du carboplatine et à une meilleure gestion des effets indésirables. Je suis fière d'avoir pu, à mon niveau et par ce travail, contribuer à l'amélioration de la prise en charge thérapeutique et donc à la lutte contre le cancer.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Site faculté de médecine Necker Enfant malade
Polycopié d'anatomie pathologique Version Web - Octobre 1999
http://www.anapath.necker.fr/ENSEIGN/poly/chap9_nem.html consulté le 25 septembre 2007 (MAJ 07/08/2001)
- (2) Daly-Schweitzer N. Cancérologie clinique 1^{ère} éd. Collection Abrégés de Médecine MASSON.
- (3) Site ONCOPROF
Cours de CANCEROLOGIE GENERALE Ch.9
Heron JF. Faculté de Médecine de CAEN – FRANCE
http://www.oncoprof.net/Generale2000/g09_Chimiotherapie/Chapitre_09.pdf consulté le 22 août 2007 (MAJ 19/12/2003)
- (4) Médicaments anticancéreux
Bruzzoni-Giovanelli H. CIC Hôpital Saint Louis – Laboratoire pharmacologie Paris VII
http://www.medecine.univ-paris7.fr/DCEM3/documents/pharmacologie_module17/Medicaments%20anticancereux%202024-04-2007.pdf
- (5) Dossier du CNIHM. Médicaments utilisés en cancérologie. 4^{ème} éd. 2001.
- (6) Site ONCOPROF
Cours de CANCEROLOGIE GENERALE Ch.11
Heron JF. Faculté de Médecine de CAEN – FRANCE
http://www.oncoprof.net/Generale2000/g11_AutresTraitements/g11_at01.html consulté le 07 octobre 2007 (MAJ 01/04/2004)
- (7) Traité de chimie thérapeutique. Volume 6. Médicaments antitumoraux et perspectives dans le traitement des cancers.
Association française des enseignants de chimie thérapeutique. Tec & Doc, Ed. Médicales internationales 2003
- (8) Les bases de la chimiothérapie
Dietrich PY. Oncologie HUG
<http://edumed.unige.ch/apprentissage/amc/medinter/seminaires/documents/Medicamentsanti-tumoraux.pdf>
- (9) Rosenberg B, Vancamp L, Krigas T.
Inhibition of cell division in Escherichia Coli by electrolysis products from a platinum electrode.
Nature. 1965 Feb 13;205:698-9.
- (10) Allain P. Les médicaments. 3^{ème} éd. CdM Editions 2000.
- (11) Go RS, Adjei AA.
Review of the comparative pharmacology and clinical activity of cisplatin and carboplatin.
J. Clin Oncol. 1999 Jan(1);17:409-22.
- (12) Lacoste S. Fréquence et réparation de dommages à l'ADN associés à la 4-(méthylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (nnk), une nitrosamine spécifique du tabac.
<http://www.theses.ulaval.ca/2007/24219/ch01.html> thèse en ligne consultée le 06 octobre 2007 (MAJ 21/06/2007)
- (13) Site de l'université Louis Pasteur Strasbourg
Module de Pharmacologie Clinique DCEM 3 2005/2006.

Loichot C. LES ANTICANCEREUX CYTOTOXIQUES

http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/e_cours/pharmaco/pdf/dcm3/DCEM3-%20Pharmaco_Chap22-anticancereux-cytotoxiques_2006.pdf consulté le 2 septembre 2007 (MAJ 01/2006)

(14) Perez RP.

Cellular and molecular determinants of cisplatin resistance

Eur J Cancer 1998 Jan;34(10):1535-1542

(15) Tranchand D. Guide pratique de pharmacocinétique clinique en Oncologie. 2ème éd.: FRISON-ROCHE 1997.

(16) Boisdron-Celle M, Gamelin E.

Pharmacology of platinum analogs-taxanes interactions

Bull Cancer. 2000 Aug;87 Spec No:30-3. Review. French.

(17) Marquet P. Suivi Thérapeutique pharmacologique. ELSEVIER 2004

(18) Labaune JP. Pharmacocinétique. Principes fondamentaux. 2^{ème} éd. MASSON 1987

(19) Site Pharmacorama

Allain P. MODELE A 2 COMPARTIMENTS

<http://www.pharmacorama.com/cinetique/c13.php> consulté le 30 septembre 2007 (MAJ 15/02/2003)

(20) Godwin A, Meister A, O'Dwyer P, Shiou Huang C, Hamilton T, Anderson M.

High resistance to cisplatin in human ovarian cancer cell lines is associated with marked increase of Glutathion synthesis

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1992 (89):3070-74

(21) Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, O'Reilly S, Burnell M, Boxall FE *et al.*

Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function.

J Clin Oncol. 1989 Nov;7(11):1748-56.

(22) Chatelut E.

Adaptation de posologie des médicaments anticancéreux

SFPO Cannes 2005.

(23) Site de l'AFSSAPS

Résumé des caractéristiques d'un produit – Carboplatine

<http://afssaps-prd.afssaps.fr/php/ecodex/rcp/R0072635.htm> consulté le 30 septembre (MAJ le 17/12/2004)

(24) Base de données Thériaque

www.theriaque.org consulté le 29 septembre 2007 (MAJ le 03/08/2007)

(25) Site de la Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le cancer

<http://www.fnclcc.fr/-dic/dico/images/pharmaco.gif> consulté le 07 octobre 2007 (MAJ le 10/07/2007)

(26) Oudard S, Lauraine EP.

Dose individualization for carboplatin in cancer chemotherapy

Bull Cancer. 1997 Jun;84(6):675-7. French.

(27) Thomas F, Vivien-séronie S, Malard L, Chatelut E.

Intérêt de la cystatine C pour l'adaptation de posologie des médicaments anti-cancéreux à élimination rénale.

Thérapie 2007 Mars-Avril : 62(2) : 121-127

(28) Jelliffe RW.

Letter: Creatinine clearance: bedside estimate.

Ann Intern Med. 1973 Oct;79(4):604-5. (Résumé)

(29) Cockcroft DW ; Gault MH.

Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. (Résumé)

Nephron. 1976;16(1):31-41.

(30) Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D.

A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group.

Ann Intern Med. 1999 Mar 16;130(6):461-70.

(31) Site : Journée scientifique de la Société Française de Biologie clinique, 4 novembre 2004

ANALYSE CRITIQUE DES METHODES D'EVALUATION DU DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE (FORMULE DE COCKCROFT, DE JELLIFFE OU DE WRIGHT OU AUTRE METHODE)

Hadj-Aissa A. Université Claude Bernard de LYON - FRANCE

<http://sfbc2004.cyim.com/jour02.asp> consulté de 1 septembre 2007 (MAJ 4/11/2004)

(32) Egorin MJ, Van Echo DA, Tipping SJ, Olman EA, Whitacre MY, Thompson BW, Aisner J.

Pharmacokinetics and dosage reduction of cis-diammine(1,1-cyclobutanedicarboxylato)platinum in patients with impaired renal function.

Cancer Res. 1984 Nov;44(11):5432-8.

(33) Wright JG, Boddy AV, Highley M, Fenwick J, McGill A, Calvert AH.

Estimation of glomerular filtration rate in cancer patients.

Br J Cancer. 2001 Feb;84(4):452-9.

(34) Chatelut E, Dezeuze A, Lavit M, Chevreau C, Pujol A, Boneu A, Roche H, Houin G, Bugat R, Canal P.

Prediction of carboplatin clearance from morphological and biological patient characteristics

Bull Cancer. 1995 Nov;82(11):946-53. French.

(35) Ando M, Minami H, Ando Y, Saka H, Sakai S, Yamamoto M, Sasaki Y, Shimokata K, Hasegawa Y.

Multi-institutional validation study of carboplatin dosing formula using adjusted serum creatinine level.

Clin Cancer Res. 2000 Dec;6(12):4733-8.

(36) Leger F, Seronie-Vivien S, Makdessi J, Lochon I, Delord JP, Sarda C, Canal P, Chatelut E.

Impact of the biochemical assay for serum creatinine measurement on the individual carboplatin dosing: a prospective study.

Eur J Cancer. 2002 Jan;38(1):52-6.

(37) Benezet S, Guimbaud R, Chatelut E, Chevreau C, Bugat R, Canal P.

How to predict carboplatin clearance from standard morphological and biological characteristics in obese patients.

Ann Oncol. 1997 Jun;8(6):607-9.

(38) Herrington JD, Tran HT, Riggs MW.

Prospective evaluation of carboplatin AUC dosing in patients with a BMI \geq 27 or cachexia.

Cancer Chemother Pharmacol. 2006 Jan;57(2):241-7. Epub 2005 Aug 25.

- (39) Okamoto H, Nagatomo A, Kunitoh H, Kunikane H, Watanabe K.
Prediction of carboplatin clearance calculated by patient characteristics or 24-hour creatinine clearance: a comparison of the performance of three formulae.
Cancer Chemother Pharmacol. 1998;42(4):307-12.
- (40) Etienne MC, Leger F, Pivot X, Chatelut E, Bensadoun RJ, Guardiola E, Renee N, Magne N, Canal P, Milano G.
Pharmacokinetics of low-dose carboplatin and applicability of a method of calculation for estimating individual drug clearance.
Ann Oncol. 2003 Apr;14(4):643-7.
- (41) Dooley MJ, Poole SG, Rischin D, Webster LK.
Carboplatin dosing: gender bias and inaccurate estimates of glomerular filtration rate.
Eur J Cancer. 2002 Jan;38(1):44-51.
- (42) Martin L, Chatelut E, Boneu A, Rostaing L, Roussilhes C, Caselles O, Canal P.
Improvement of the Cockcroft-Gault equation for predicting glomerular filtration in cancer patients.
Bull Cancer. 1998 Jul;85(7):631-6.
- (43) Donahue A, McCune JS, Faucette S, Gillenwater HH, Kowalski RJ, Socinski MA, Lindley C.
Measured versus estimated glomerular filtration rate in the Calvert equation: influence on carboplatin dosing.
Cancer Chemother Pharmacol. 2001 May;47(5):373-9.
- (44) Nagao S, Fujiwara K, Imafuku N, Kagawa R, Kozuka Y, Oda T, Maehata K, Ishikawa H, Koike H, Aotani E, Kohno I.
Difference of carboplatin clearance estimated by the Cockcroft-Gault, Jelliffe, Modified-Jelliffe, Wright or Chatelut formula.
Gynecol Oncol. 2005 Nov;99(2):327-33. Epub 2005 Jul 11.
- (45) Ekhardt C, de Jonge ME, Huitema AD, Schellens JH, Rodenhuis S, Beijnen JH.
Flat dosing of carboplatin is justified in adult patients with normal renal function.
Clin Cancer Res. 2006 Nov 1;12(21):6502-8.
- (46) Bouvenot G, Mvray. Essais cliniques : théorie, pratique et critique. 4^{ème}éd. Collection Statistique et biologie en médecine. FLAMMARION 2006
- (47) Site Millipore
Preparing Physiological Samples for Amino Acid Analysis With Centrifree micropartition devices
<http://www.millipore.com/publications.nsf/docs/an100en00> consulté le 07 octobre 2007 (MAJ 09/11/2006)
- (48) Site du ministère de la culture et de la communication
La spectrométrie d'absorption atomique
Daniel F. Centre de recherches sur la conservation des documents graphiques (CRCDG)
<http://web.culture.fr/culture/conservation/fr/methodes/atome.htm> consulté le 30 septembre 2007 (MAJ 21/07/1997)
- (49) Site Internet Chaumeton G.
<http://perso.orange.fr/quy.chaumeton/ts15ph.htm> onulté le 07 octobre 2007 (MAJ 03/06/2006)
- (50) Site de l'école nationale des Mines de Saint Etienne
Axe « Génie des procédés » centre SPIN
Méthodes spectrométriques d'analyse et de caractérisation – Spectrométrie d'absorption atomique
<http://www.emse.fr/spin/formation/ressources/absatom.html> consulté le 11 septembre 2007 (MAJ 2/05/2007)
- (51) Rouessac F, Rouessac A. Méthodes et techniques instrumentales modernes. 6^{ème}éd. DUNOD. 2004.

(52) Site EGID Bordeaux

L'absorption atomique

http://www.egid.u-bordeaux.fr/ressources/chimie/iframes/absorption_atomique.htm consulté le 07 octobre 2007 (MAJ 22/03/2007)

(53) Pinneau A, Guillard O. Techniques d'analyse des oligoéléments chez l'homme. Volume 2. TEC&DOC LAVOISIER. 2001.

(54) Baruthio F. Assurance de qualité de l'analyse des éléments trace en biologie. TEC&DOC LAVOISIER. 1997.

ANNEXES

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1	Caractéristiques physico-chimiques	105
Annexe 2	Structure d'un protocole	107
Annexe 3	Cotation des effets indésirables	108
Annexe 4	Grades d'intolérance	109
Annexe 5	Dossier CNHIM – Vomissements, Nausées	110
Annexe 6	ECOG Performance Status et Performance Status	111
Annexe 7	Fiche de Suivi thérapeutique pharmacologique pour le carboplatine haute dose	112
Annexe 8	Procédure générale de prélèvement	113
Annexe 9	Feuille de relevé pour prélèvement - étude pharmacocinétique – Optimum Carbo	115
Annexe 10	Fiche de résultats pour une manipulation - Optimum Carbo	116
Annexe 11	Résultats du Spectromètre d'absorption atomique	117
Annexe 12	Contrôle qualité externe	119
Annexe 13	Fiche de résultats patients – Optimum Carbo.....	123
Annexe 14	Résultats des dosages en Platine	124
Annexe 15	Calculs des écarts relatifs à partir des résultats.....	131

Caractères physico-chimiques :

Le carboplatine se présente sous la forme d'une poudre blanche voire incolore comme l'oxaliplatine, contrairement au cisplatine qui est une poudre cristalline colorée jaune vif. La formule chimique réduite du carboplatine est $C_6H_{12}N_2O_4Pt$. Sa masse moléculaire est de 371,3. Il est soluble dans l'eau ($s=14,5$ mg/mL), et peu soluble dans le DMF¹, l'alcool et l'acétone ($s<0,4$ mg/mL) et assez soluble dans le DMSO². Il précipite à froid.

Structures cristallines :

Il n'y a pas de différence significative entre dans les distances Pt-N ou Pt-O toutes les deux voisines de 2 Å. Les angles entre les ligands sont proches de 90° et sont conformes à ceux d'un plan carré

La cohésion dans le cristal est assurée par de très nombreuses liaisons hydrogène intermoléculaires, s'établissant dans les trois directions de l'espace. Le cycle oxygéné à 6 maillons adopte une conformation bateau. Les autres fragments de la molécule s'inscrivent dans deux plans sensiblement perpendiculaires. L'un renferme le motif cyclobutane, l'autre contient le centre de coordination, entouré de ses quatre ligands. Cet arrangement spatial se traduit par l'existence d'un plan de symétrie passant par les atomes de carbone du cycle et par l'atome de platine.

Données spectrales :

- *Spectres UV et visibles :*

Les ligands carboxylato des complexes du platine absorbent de façon très intense dans le domaine spectral inférieur à 300 nm. Pour cette raison, les spectres UV du carboplatine ne sont pas interprétables.

- *Spectroscopie IR:*

Tous les complexes du platine anti-tumoraux possèdent en commun le motif Pt-ammine (NH_3 ou NH_2) donnent lieu à de nombreuses vibrations, caractéristiques notamment dans la région comprise entre 4000 et 600 cm^{-1}

- *Spectre RMN 1H 13C 15N 195Pt*

Le ¹⁹⁵Pt par son moment magnétique et son abondance isotopique est un noyau qui se prête bien à la spectroscopie RMN. Cet outil combiné avec l'utilisation de la RMN du ¹⁵N constitue

¹ Diméthylformamide

² Diméthylsulfoxyde

un outil très puissant de détermination des structures et des mécanismes réactionnels des complexes du platine

Stabilité :

Le carboplatine présente une grande inertie en milieu aqueux qui s'explique par l'arrangement spatial de la molécule : la structure rigide du chélate impose un positionnement des carbonyles incompatibles avec la géométrie d'un composé intermédiaire. Il est stable en solution dans l'eau à la concentration de 10 mg/mL à température ambiante. Tous les complexes du platine sont très sensibles à la lumière. Ainsi le carboplatine soumis à une irradiation UV (313nm) perd son motif cyclobutanecarboxylate pour donner le diaquo-complexe cis $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$. L'acidité du milieu semble jouer un rôle clé dans cette photo réactivité. Il est instable en présence d'aluminium.

Contrôles :

Les complexes du platine sont inscrits à la pharmacopée européenne 4^{ème} édition.

Identification :

L'identification se fait essentiellement par spectrophotométrie dans l'IR par comparaison avec un spectre de référence.

Essai :

La nature des impuretés potentielles recherchées :

- le cisplatine et l'acide cyclobutane-1,1-dicarboxylique par CLHP
- Les ions baryum par SAA (mesure à 455,4nm) La teneur maximale autorisée est 10 ppm
- Les ions argent (<10 ppm)
- Les ions ammoniums (< 100ppm)
- Les chlorures (< 100ppm)

Dosage :

La pharmacopée européenne utilise une méthode gravimétrique basée sur la calcination à 800°C jusqu'à masse constante, d'un échantillon de substance préalablement desséchée. Le carboplatine contient au minimum 98% et au maximum 102% de cis-diamine-[cyclobutane-1,1-dicarboxylato (2-)-O, O'] platine calculé par rapport à la substance desséchée)

Une autre méthode utilisant la CLHP avec détection à 230 nm est utilisable. $\text{PM}_{\text{Platine}} = 195,09$

Le protocole décrit avec précision

- Les circonstances de la prescription :
 - Le type de pathologies traitées (localisation et histologie)
 - Le stade de la maladie
 - Son intégration au sein d'un protocole global pluridisciplinaire
 - Les références de littérature utiles
- Les médicaments utilisés :
 - La dose (rapportée au poids, à la surface corporelle.. etc.)
 - Le jour voire l'heure d'administration et l'ordre de passage des médicaments)
 - Le mode d'administration
 - Les thérapeutiques adjuvantes nécessaires ou utiles
 - Les précautions particulières d'utilisation et de surveillance
- Les cycles de traitement :
 - L'intervalle entre 2 cures
 - Le nombre de cures programmées
 - Les principales toxicités attendues
 - Les conditions de reprise du traitement
 - Les modifications du traitement ou adaptations de dose rendues nécessaires par une toxicité accrue.

Annexe 3 Cotation des effets indésirables

CTC Version 2.0
Révisée le 30 mars 1999

		Grade				
Toxicité	0	1	2	3	4	
AUDITION						
La perte d'audition conductrice est considérée comme une atteinte de l'oreille moyenne						
Les douleurs de l'appareil auditif sont classées dans la rubrique DOULEUR.						
Conduit auditif externe	normal	otite externe avec érythème ou desquamation sèche	otite externe avec érythème ou desquamation moite	otite externe avec décharge, ou mastoïdite	nécrose du canal (tissu mou ou os)	
Oreille interne	normale	perte de l'audition à l'audiométrie seulement	bourdonnements d'oreille ou perte d'audition, ne nécessitant pas à un appareil acoustique ou un traitement	bourdonnements d'oreille ou perte d'audition, pouvant être corrigés par un appareil acoustique ou un traitement	perte d'audition sévère unilatérale ou bilatérale (surdité), ne pouvant être corrigée	
Oreille moyenne	normale	otite sévère sans diminution subjective de l'audition	otite sévère ou infection nécessitant un traitement médical, diminution subjective de l'audition, rupture de la membrane du tympan avec décharge	otite avec décharge, mastoïdite ou perte de la conduction	nécrose du canal (tissu mou ou os)	
Autres	normal	minime	modéré	sévère	menaçant la vie ou incapacité	
HEMATOLOGIE						
CD4	normal (NL)	< NL - 500/mm ³	200 - < 500/mm ³	50 - < 200/mm ³	< 50/mm ³	
Haptoglobine	normale	diminuée	-	absente	-	
Hémoglobine (Hgb)	NL	< NL - 10.0 g/dl < NL - 100 g/L	8.0 - < 10.0 g/dl 80 - < 100 g/L	6.5 - < 8.0 g/dl 65 - 80 g/L	< 6.5 g/dl < 65 g/L	
Leucocytes	NL	< NL - 6.2 mmol/L < NL - 3.0 x 10 ⁹ /L < NL - 3000/mm ³	4.9 - < 6.2 mmol/L ≥ 2 - < 3.0 x 10 ⁹ /L ≥ 2000 - < 3000/mm ³	4.0 - < 4.9 mmol/L ≥ 1.0 x 10 ⁹ /L - > 2 ≥ 1000 - < 2000/mm ³	< 4.0 mmol/L < 1.0 x 10 ⁹ /L < 1000/mm ³	
Neutrophiles / granulocytes	NL	≥ 1.5 - < 2.0 x 10 ⁹ /L ≥ 1500 - < 2000/mm ³	≥ 1.0 - < 1.5 x 10 ⁹ /L ≥ 1000 - < 1500/mm ³	≥ 0.5 - < 1.0 x 10 ⁹ /L ≥ 500 - < 1000/mm ³	< 0.5 x 10 ⁹ /L < 500/mm ³	
Plaquettes	NL	< NL - < 75.0 x 10 ⁹ /L < NL - 75000/mm ³	≥ 50.0 - < 75.0 x 10 ⁹ /L ≥ 50000 - < 75000/mm ³	≥ 10.0 - < 50.0 x 10 ⁹ /L ≥ 10000 - < 50000/mm ³	< 10.0 x 10 ⁹ /L < 10000/mm ³	
Transfusion de culots globulaires	aucune			oui		
Autres	absent	minime	modéré	sévère	menaçant la vie ou incapacité	
CARDIOVASCULAIRE (ARYTHMIE)						
Anomalie de conduction / bloc auriculo-ventriculaire	absente	asymptomatique, ne nécessitant pas un traitement (par exemple ; bloc AV du deuxième degré, Mobitz type I, Wenckebach)	symptomatique mais ne nécessitant pas un traitement	symptomatique nécessitant un traitement (Mobitz type II, bloc AV de troisième degré)	menaçant la vie (par exemple, arythmie associée à insuffisance cardiaque, hypotension, syncope, choc)	
Troubles du rythme	absent	asymptomatique	symptomatique mais ne nécessitant pas un traitement	symptomatique nécessitant un traitement	menaçant la vie (par exemple, arythmie associée à insuffisance cardiaque, hypotension, syncope, choc)	
Palpitations	absentes	présentes				
Note : palpitations uniquement si l'arythmie n'est pas documentée.						
Bradycardie sinusale	absente	asymptomatique	symptomatique mais ne nécessitant pas un traitement	symptomatique nécessitant un traitement	menaçant la vie (par exemple, arythmie associée à insuffisance cardiaque, hypotension, syncope, choc)	
Tachycardie sinusale	absente	asymptomatique	symptomatique mais ne nécessitant pas un traitement	symptomatique nécessitant un traitement		

Grades d'intolérance toxicité:

0 : pas de manifestation toxique

1 : manifestations toxiques mineures permettant de poursuivre le traitement tel qu'il est prévu

2 : manifestations toxiques obligeant à modifier le traitement soit en allongeant les intervalles libres, soit plutôt en réduisant les doses.

3 : manifestations toxiques majeures conduisant à l'arrêt du traitement

4 : toxicité médicamenteuse majeure responsable partiellement ou totalement du décès du malade.

**Tableau I : Potentiel émétisant des anticancéreux
(fréquence des vomissements en % de patients atteints)**

Très forte (> 90 %)	
- Chlorméthine	- Cisplatine
- Cytarabine (dose >500 mg/m ²)	(≥ 75 mg/m ²)
- Streptozocine	- Dacarbazine
<hr/>	
Forte (60 à 90 %)	
- Actinomycine D	- Altrétamine
- Carboplatine	- Carmustine
- Cisplatine (< 75 mg/m ²)	- Cyclophosphamide (> 1500 mg/m ²)
- Interleukine 2 (en IV)	- Lomustine
- Méthotrexate (dose > 200 mg/m ²)	- Melphalan (> 100 mg/m ²)
	- Procarbazine
<hr/>	
Modérée (30 à 60 %)	
- Amsacrine	- Asparaginase
- Cisplatine (< 50 mg/m ²)	- Daunorubicine
- Doxorubicine	- Épirubicine
- Fluorouracile	- Fludarabine
- Gemcitabine	- Fotémustine
- Ifosfamide	- Idarubicine
- Mitomycine	- Irinotécan
- Oxaliplatine	- Mitoxantrone
- Raltitrexed	- Pentostatine
	- Topotécan
<hr/>	
Faible (10 à 30 %)	
- Bléomycine	- Cladribine
- Cytarabine (faible dose)	- Docétaxel
- Étoposide	- Hydroxyurée
- Interleukine 2 (en SC)	- Melphalan
- Mercaptopurine	- Méthotrexate (faible dose)
- Navelbine	- Tamoxifène
- Paclitaxel	- Vincristine
- Thiotépa	- Vinblastine
- Vindésine	
<hr/>	
Très faible (< 10 %)	
- Busulfan	- Chlorambucil
- Thioguanine	

Annexe 6 ECOG Performance Status et Performance Status

These scales and criteria are used by doctors and researchers to assess how a patient's disease is progressing, assess how the disease affects the daily living abilities of the patient, and determine appropriate treatment and prognosis. They are included here for health care professionals to access.

ECOG PERFORMANCE STATUS*	
Grade	ECOG
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited self-care, confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair
5	Dead

* As published in Am. J. Clin. Oncol.:

Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 5:649-655, 1982.

The ECOG Performance Status is in the public domain therefore available for public use. To duplicate the scale, please cite the reference above and credit the Eastern Cooperative Oncology Group, Robert Comis M.D., Group Chair.

INDICE DE KARNOFSKY

Capable de mener une activité normale	100 %	normal, pas de signe de maladie
	90 %	peut mener une activité normale, symptômes mineurs de la maladie, totalement autonome
	80 %	peut mener une activité normale, mais avec effort, symptômes ou signes mineurs, totalement autonome
Incapable de travailler, capable de vivre chez lui et d'assumer ses besoins personnels, une assistance variable est nécessaire	70 %	peut se prendre en charge, incapable de mener une activité normale, autonome mais à stimuler
	60 %	nécessite une aide occasionnelle mais peut prendre en charge la plupart des besoins, semi-autonome
	50 %	nécessite une aide suivie et des soins médicaux fréquents, semi-autonome
	40 %	handicapé, nécessite une aide et des soins particuliers
Incapable de s'occuper de lui-même, nécessite des soins hospitaliers ou l'équivalent	30 %	sévérement handicapé, dépendant
	20 %	très malade soutien actif, absence totale d'autonomie
	10 %	moribond, processus fatal progressant rapidement

Feuille d'adaptation de dose du Carboplatine haute dose

ASC cible des 5 jours du Carboplatine ultrafiltrable :mg / mn.ml

soit ASC cible quotidienne du Carboplatine ultrafiltrable :mg / mn.ml.

J1 : dose (mg) = $[2,9 \times P \times (1 - 0,00368 \text{ créat}) \times (1 - 0,239 \times Np) + 9,8] \times \text{ASC quotidienne}$.

Créat. : créatininémie $\mu\text{mol/l}$ P : poids en kg

Np = 1 si néphrectomie unilatérale Np = 0 en l'absence de néphrectomie

soit dose = mg dans 125 à 250 cc de G 5% en 1 heure

Dosages : NOTER L'HORAIRE DE LA PERFUSION ET DES PRELEVEMENTS :

PERFUSION EN 1 HEURE DE H A H

P1: 1er dosage -> De 0 à 30 mn après la fin de perfusion (prélèvement périphérique).

P2: 2ème dosage -> De 1 à 2 h après la fin de perfusion (prélèvement périphérique).

P3: De 4 à 5 heures après la fin de perfusion (voie périphérique ou centrale après rinçage du cathéter).

{ P1 à h en périphérie
P2 à h en périphérie
P3 à h au KT après purge

J2 : même dose que le J1 soit mg dans cc G 5 %

en 1 heure de h à h

J3 : même dose que le J1 soit mg dans cc G 5 %

en 1 heure de h à h

J4 : dose adaptée

soit mg dans cc de G 5 % en 1 heure de h à h

J5 : dose adaptée

soit mg dans cc de G 5 % en 1 heure de h à h

Dosage : NOTER L'HORAIRE DE LA PERFUSION ET DES PRELEVEMENTS :

DE..... H A H

P4: 1er dosage : entre fin de perfusion et 30 mn après la fin :
à h EN PERIPHERIE

P5: 2è dosage : Entre 4 et 5 heures après la fin de perfusion
à h AU KT APRES PURGE

Annexe 8 Procédure générale de prélèvement

<u>Protocole (pas de N° Thesaurus)</u>
Détermination de l'exposition plasmatique optimale en Carboplatine CARBOPTIMUM
INSTITUT CLAUDIUS REGAUD

ARC : Fra- SIS

TABLEAU GENERAL DE RECUEIL DES PRELEVEMENTS

	Type de tubes	Inclusion	Cycle 1, jour 1	Cycle 2, jour 1
Pharmacogénomie	Tube EDTA de 3 mL	1		
Pharmacocinétique	Tube hépariné de 5 mL		4	4
Marqueurs Biologiques	Tube sec de 5 mL		1	1

PHARMACOCINETIQUE: aux cycles 1 et 2, à J1 selon le schéma de prélèvement suivant :

P0	T0 : Avant administration du Carboplatine
P1	5 minutes avant la fin de la perfusion de Carboplatine
P2	1 heure après la fin de la perfusion
P3	4 heures après la fin de la perfusion

- Type de prélèvement : Plasma
- Type de tube de prélèvement sanguin : tubes héparinés (5 mL) fournis par le CRG
- Les tubes sont immédiatement placés dans un bain de glace avant centrifugation
- Centrifugation 10 minutes à 1500g à +4°C
- 1 mL de plasma est ultrafiltré (tube centrifuge) 20 minutes à 5000 tr/min (Attention, centrifugeuse située au laboratoire de pharmacocinétique)
- 1 mL de plasma est transféré dans un tube Nunc en polypropylène
- les tubes sont ensuite étiquetés avec les étiquettes fournies par l'institut Claudius Regaud et congelés aussitôt à -80°C

PHARMACOGENETIQUE

- Type de tube de prélèvement sanguin : tubes EDTA (3 mL) fournis par le CRG
- Etiqueter le tube avec les étiquettes fournies par l'institut Claudius Regaud
- Congelés aussitôt à -30°C

MARQUEURS BIOLOGIQUES

- Type de tube de prélèvement sanguin : tube sec (5 mL) fournis par le CRG
- Laisser décanter 20 minutes
- Centrifugation 10 minutes à 1500g à +4°C
- le plasma est transféré dans un tube Nunc en polypropylène
- les tubes sont ensuite étiquetés avec les étiquettes fournies par l'institut Claudius Regaud
- Congeler aussitôt à -80°C

08/10/2007

FEUILLE DE PRELEVEMENT

- Les heures de prélèvement seront à reporter sur les feuilles fournies par l'institut claudius Regaud et stockées au laboratoire de pharmacocinétique dans le classeur protocole

CONSERVATION DES TUBES

- Pharmacocinétique
 - UDTP : **-20°C (quelques heures maximum)**
 - Laboratoire de pharmacocinétique : **-80°C (V5 JOUAN)**
- Pharmacogénétique: **-30°C**
- Marqueurs biologiques **-80°C (V5 JOUAN)**

ENVOI DES ECHANTILLONS

Adresse d'envoi des tubes de pharmacogénomie

Centre de Toxicologie
CHU de Nimes

Adresse d'envoi des tubes de marqueurs biologiques

Laboratoire de Biochimie
Institut claudius Regaud

Annexe 9 Feuille de relevé pour prélèvement - étude pharmacocinétique – Optimum Carbo

Nom | | | | | Prénom | | | Centre N° | | | N° inclusion | | | | |

**PRELEVEMENTS DE PHARMACOCINETIQUE POUR
L'ADAPTATION DE POSOLOGIE DU CARBOPLATINE (CYCLE 1)**

Perfusion de carboplatine durant 1 heure à débit constant

Prélèvements (P0, P1, P2 et P3) : 3 mL de sang sur tube héparinate de lithium.
Transférer les tubes dans les 20 minutes après le prélèvements pour analyse au Laboratoire de Pharmacologie.

Date de la perfusion de carboplatine | | | / | | | / | | | | |

Horaire prévu Horaire réel Paraphe

CIP0 : Avant le début de la perfusion : | | |^h | | | | | | |^h | | | | |

Début d'administration du Carboplatine: | | |^h | | |

Horaire prévu Horaire réel

Fin d'administration du Carboplatine : | | |^h | | | | | | |^h | | |

Dose de Carboplatine administrée : | | | mg

Horaire prévu Horaire réel Paraphe

CIP1: 5 minutes avant la fin de la perfusion : | | |^h | | | | | | |^h | | | | |

CIP2: 1 heure après la fin de la perfusion : | | |^h | | | | | | |^h | | | | |

CIP3: 4 heures après la fin de la perfusion : | | |^h | | | | | | |^h | | | | |

1 copie de cette page doit être envoyée avec les tubes

CISPLATINE UF

DL	DO	caséine	peine	carboéine
		RII = 300.05	RII = 196.09	RII = 371.25
		C ug/mL	C ug/mL	C ug/mL
		3.332	10.6501	11.237
				*1000

CISPLATINE- ULTRAFILTRAT

résultats gamme 0.4 /std 4 µg/mL

DO	C ug/mL caséine	C ug/mL peine	C ug/mL carboéine	C ug/mL caséine	C ug/mL peine	C ug/mL carboéine
0.4	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
2	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
3	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
4	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

résultats QC

DO	C ug/mL caséine	C ug/mL peine	C ug/mL carboéine	C ug/mL caséine	C ug/mL peine	C ug/mL carboéine
0.5	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.5	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
2.5	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
2.5	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
2.5	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
2.5	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

référence gamme						
C ug/mL caséine	C ug/mL peine	C ug/mL carboéine	C ug/mL caséine	C ug/mL peine	C ug/mL carboéine	C ug/mL caséine
0.40	1.33	260.00	0.25	0.49	485	485
1.00	3.33	650.01	0.65	1.24	1237	1237
2.00	6.66	1300.01	1.30	2.47	2474	2474
3.00	10.00	1950.02	1.95	3.71	3711	3711
4.00	13.33	2600.03	2.60	4.95	4945	4945
référence QC						
0.5	1.87	325.00	0.33	0.62	619	619
1	3.33	650.01	0.65	1.24	1237	1237
2.50	8.33	1625.02	1.63	3.09	3093	3093
25.00	83.30	16250.16	16.25	30.93	30925	30925
Valeurs Théoriques						
0.45	1.50	292.50	0.29	0.56	557	557
0.9	3.00	585.01	0.59	1.11	1113	1113
2.25	7.50	1462.51	1.45	2.78	2793	2793
23.75	75.14	15427.66	15.44	29.38	29379	29379
Limites inférieures						
0.55	1.83	357.50	0.36	0.69	690	690
1.1	3.67	715.01	0.72	1.36	1361	1361
2.75	9.16	1787.52	1.79	3.40	3402	3402
26.25	87.47	17926.67	17.07	32.47	32471	32471
Limites supérieures						

CARBOPTIMUM- Nom patient/Cycle/date							
UF	DO	C ug/mL caséine	C ug/mL peine	C ug/mL carboéine	C ug/mL caséine	C ug/mL peine	C ug/mL carboéine
N° patient PO		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
N° CCP1	110	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
N° CCP2	115	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
N° CCP3	114	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

CARBOPTIMUM- Nom patient/Cycle/date							
UF	DO	C ug/mL caséine	C ug/mL peine	C ug/mL carboéine	C ug/mL caséine	C ug/mL peine	C ug/mL carboéine
N° patient PO		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
N° CCP1	110	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
N° CCP2	115	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
N° CCP3	114	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

Rapport SpectrAA

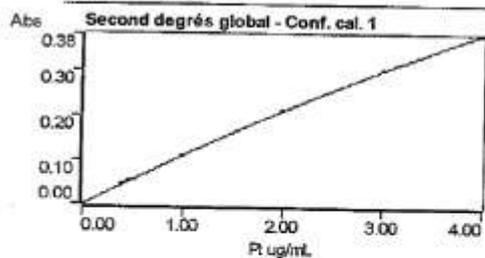
10:27 24/09/2007

Page 1 de 4

Analyste
Date départ 17:36 19/04/2007
Feuille de travail 07 04 19 UF FT 0.4-4 02
Commentaire
Méthodes Pt
Nom Ordinateur 7896F2E108124DE

Méthode: Pt ULTRA FILTRA (Four)

Echantillon	Conc. ug/mL	%RSD	Abs. moyenne	Abs fond
ZERO CAL	0.0000	9.8	0.0028	0.0034
	Mesures			
	0.0026	0.0029		
ETALON 1	0.4000	4.1	0.0454	0.0030
	Mesures			
	0.0467	0.0440		
ETALON 2	1.000	2.6	0.1080	0.0031
	Mesures			
	0.1060	0.1101		
ETALON 3	2.000	1.6	0.2102	0.0032
	Mesures			
	0.2076	0.2129		
ETALON 4	3.000	0.4	0.3006	0.0026
	Mesures			
	0.2998	0.3014		
ETALON 5	4.000	0.1	0.3813	0.0031
	Mesures			
	0.3816	0.3809		



Ajustement de la courbe = Second degrés global
 Conc. caractéristique = 0.04 ug/mL
 r = 1.0000
 Conc calculée = 0.02 0.40 0.99 2.01 3.01 3.99
 Résidu = -0.02 0.00 0.01 -0.01 -0.01 0.01

Conc = A

$$(-0.02625 \times A \times A - 0.03819 \times A + 0.11386)$$

Echantillon	Conc. ug/mL	%RSD	Abs. moyenne	Abs fond
	Mesures			
	0.0538 0.0530			
	Dilution entrée par l'utilisateur			
	1.0000			
QC1.1	0.4780	1.1	0.0534	0.0037
	Mesures			
	0.0538 0.0530			
	Dilution entrée par l'utilisateur			
	1.0000			
QC2.1	2.432	0.4	0.2497	0.0036
	Mesures			
	0.2480 0.2504			
	Dilution entrée par l'utilisateur			
	1.0000			
QC3.1	24.34	0.1	0.2499	0.0037
	Mesures			
	0.2500 0.2497			
	Dilution entrée par l'utilisateur			
	10.000			



Centre de Lutte Contre le Cancer d'Auvergne

Directeur : Professeur Jacques DAUPLAT
58, rue Montalembert - B.P. 392 - 63011 CLERMONT-FERRAND Cedex 1
Tél : 04 73 27 80 80 - Fax : 04 73 26 34 51 - Internet : www.cjcp.fr

Clermont-Ferrand le 6 février 2007

Laboratoire de Biochimie et Pharmacocinétique



Laboratoire de Pharmacocinétique

Laboratoire de Pharmacocinétique
Centre R. GAUDUCHEAU
Bd Jacques Monod
44805 SAINT HERBLAIN Cedex

Code Laboratoire : 389

Cher(e) Collègue,

Veillez trouver ci-joint les résultats de la deuxième confrontation inter laboratoires
2006 pour le dosage du **Platine** .

En espérant que ces données vous apporteront des éléments de réflexion et dans
l'attente de vos commentaires et suggestions, recevez, Cher(e) Collègue,
l'assurance de nos sentiments les meilleurs.

A. LEBLANC

F. LAURENT

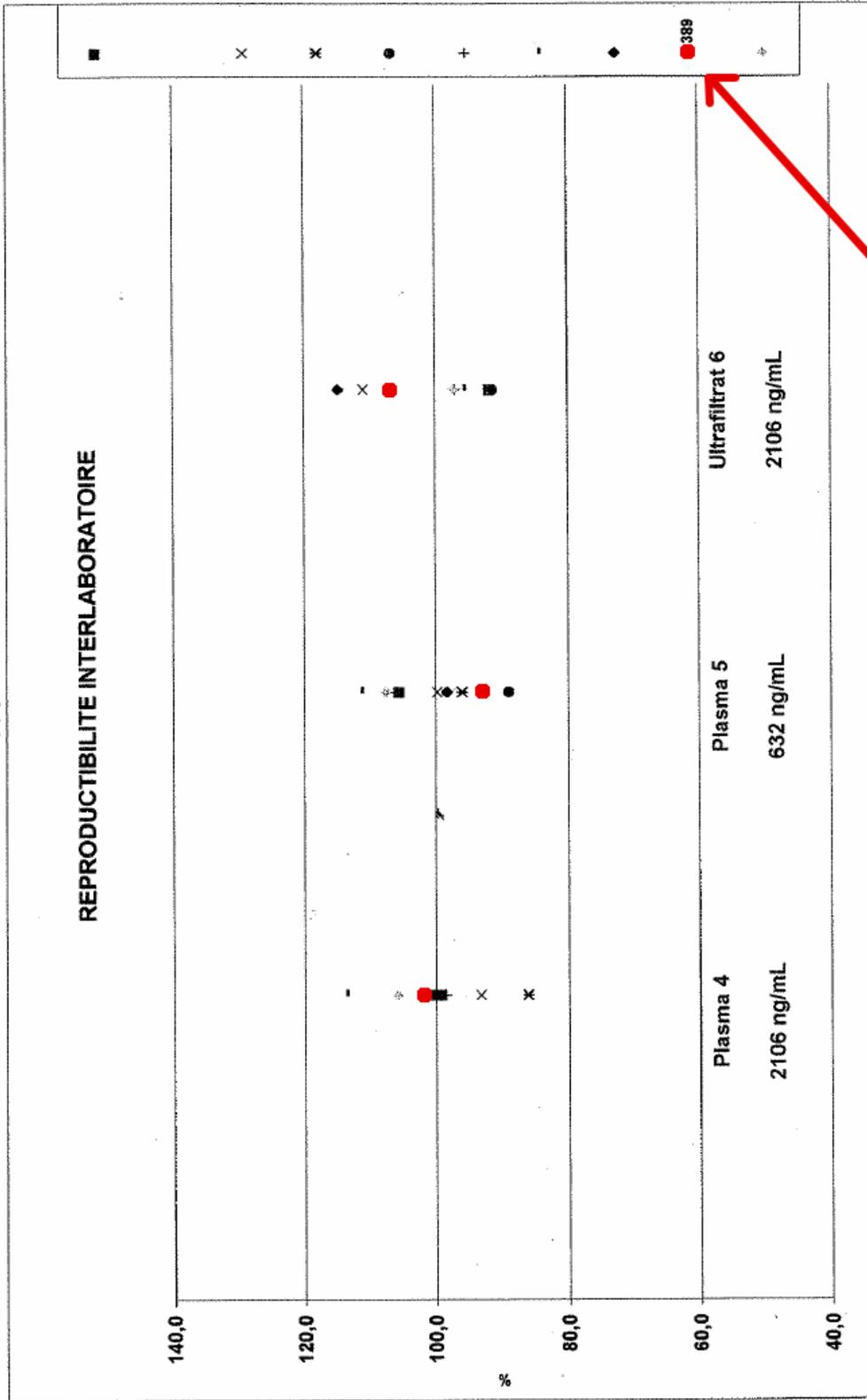
le 18.2.07



Etablissement reconnu d'utilité publique (02/08/63)-Accrédité sans réserve par l'ANAES en janvier 2003.

G.P.C.O.
 CONTROLE DE QUALITE PLATINE
 2006 n°2

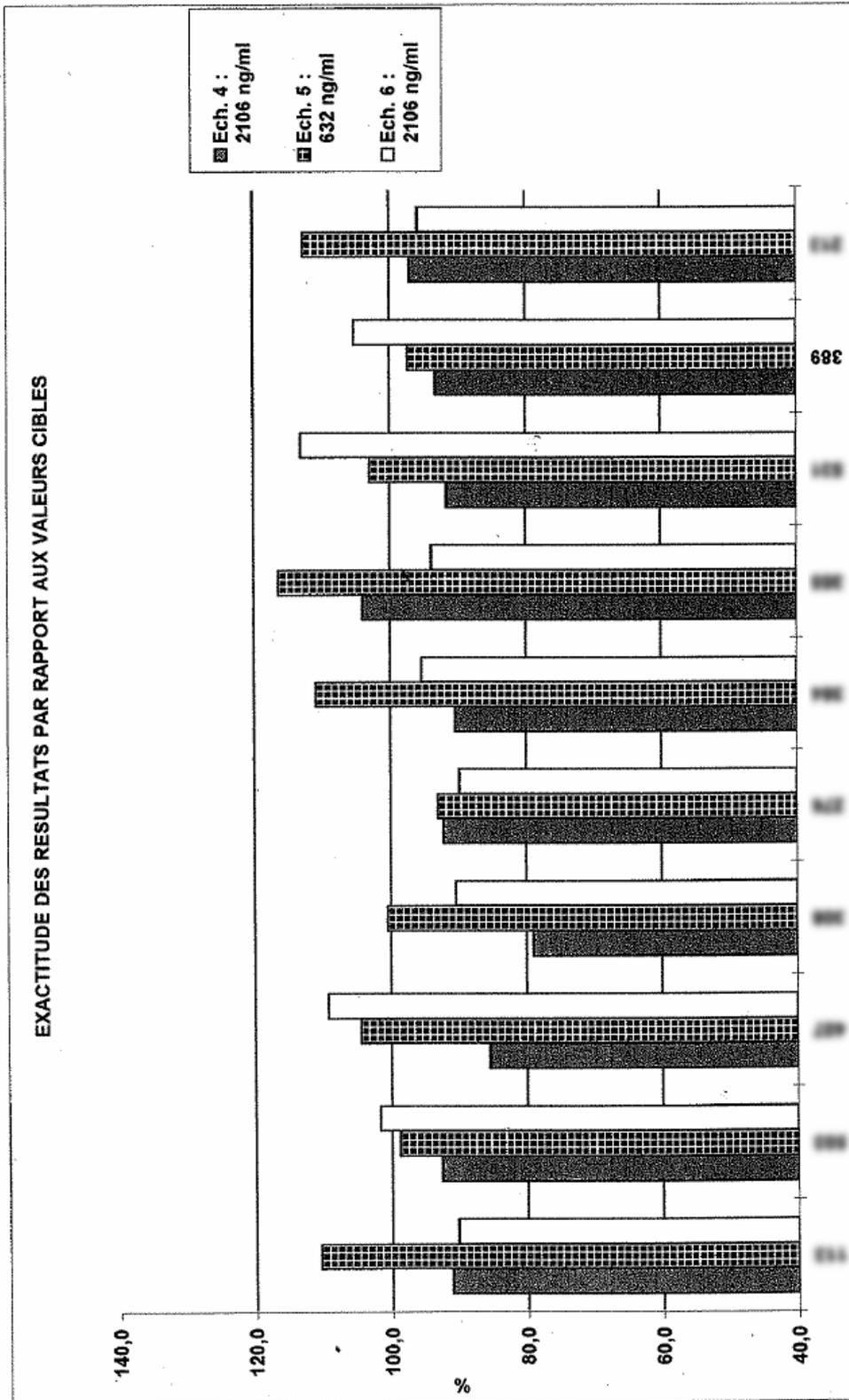
REPRODUCTIBILITE INTERLABORATOIRE



Centre René Gauducheau

Labo de Biochimie et Pharmacocinétique
 Centre Jean Perrin
 Clermont-Ferrand 08/02/2007

**G.P.C.O.
 CONTROLE DE QUALITE PLATINE
 2006 n°2**



Laboratoire Biochimie et Pharmacocinétique
 Centre Jean Perrin
 Clermont-Ferrand le 06/02/2007

Ultrafiltrat		CYCLE 1			CYCLE 2				
NOM PATIENT	DATE	signal	Conc. Carbo (ng/ml)	% erreur	NOM PATIENT	DATE	signal	Conc. Carbo (ng/ml)	% erreur
Gemme									
4948				-100,00%					-100,00%
3711				-100,00%					-100,00%
2474				-100,00%					-100,00%
1237				-100,00%					-100,00%
495				-100,00%					-100,00%
Contrôle		signal	Conc. Carbo (ng/ml)	% erreur	Contrôle		signal	Conc. Carbo (ng/ml)	% erreur
QCH1			0	10	QCH1			0	10
QCH2			0	10	QCH2			0	10
QCM1			0	1	QCM1			0	1
QCM2			0	1	QCM2			0	1
QCB1			0	1	QCB1			0	1
QCB2			0	1	QCB2			0	1
peute				-100,00%	peute				-100,00%

Ultrafiltrat		CYCLE 1			CYCLE 2				
NOM PATIENT	DATE	signal	Conc. Carbo (ng/ml)	dilution	temps (heures)	Conc. Carbo finale (ng/ml)	dose (mg)	vitesse de perfusion (mg/h)	durée de perf (heure)
cycle 1	P0		0	1				#DEV/OI	
cycle 1	P1		0	10					
cycle 1	P2		0	6					
cycle 1	P3		0	4					
cycle 2	P0		0	1				#DEV/OI	
cycle 2	P1		0	10					
cycle 2	P2		0	6					
cycle 2	P3		0	4					

Annexe 14 Résultats des dosages en Platine

	Age (années)	Localisation	Sexe	N° cure	ASC cible (mg/mL.min)	Dose (mg)	Durée perf (min)	Prélèvement	Heure de prélèvement	Conc. UF ¹ (ng/mL)	Conc. Plasma ² (ng/mL)
18	41	ovaire / péritoine	F	C1	5	549,35	35	P0 P1 P2 P3	14:15 16:35 17:40 20:35	0 25977 15599 2917	0 29935 15314 4165
				C2	5	520,9	26	P0 P1 P2 P3	11:36 13:35 14:40 17:38	0 40821 19792 3216	0 35279 13607 5567
21	33	os nez	H	C1	5	1156,9	26	P0 P1 P2 P3	16:45 17:57 19:00 22:15	0 64881 21017 5434	0 65487 23169 6055
				C2							
26	61	vessie	F	C1	5	384	32	P0 P1 P2 P3	11:19 15:01 16:07 19:07	0 17306 12444 4783	0 19730 14188 5934
				C2	5	441,6	59	P0 P1 P2 P3	15:50 17:22 18:34 21:25	0 25099 15512 5331	0 23033 13978 5597
34	45	péritoine	F	C1	5	ND	27	P0 P1 P2 P3	11:20 16:11 17:31 20:08	0 43295 16081 5567	0 39584 16081 NF
				C2	5	783,15	58	P0 P1 P2 P3	14:18 15:16 16:19 19:13	0 37110 19792 5814	0 34636 19792 NF
37	78	ovaire	F	C1	5	256,75	54	P0 P1 P2 P3	11:44 15:48 16:48 19:45	0 33498 13335 5952	0 à conf 12243 5804
				C2	5	216,65	57	P0 P1 P2 P3	12:07 14:10 15:20 18:15	0 14943 8000 3469	0 14807 8712 3899
40	70	utérus	F	C1	5	458,05	57	P0 P1 P2 P3	10:40 15:49 17:08 19:55	0 30356 15190 5135	0 25371 13941 5943
				C2	5	465	58	P0 P1 P2 P3	14:30 16:07 17:11 20:10	0 28785 16093 4675	0 26583 15933 6836

¹ Concentration de Carboplatine dans l'ultrafiltrat.

² Concentration de Carboplatine dans le plasma.

	Age (années)	Localisation	Sexe	N° cure	ASC cible (mg/mL.min)	Dose (mg)	Durée perf (min)	Prélèvement	Heure de prélèvement	Conc. UF (ng/mL)	Conc. Plasma (ng/mL)
43	68	vessie	H	C1	5	300	57	P0 P1 P2 P3	12:15 15:38 17:12 20:45	0 13595 7789 4593	0 11989 7175 4380
				C2	5	330	59	P0 P1 P2 P3	10:10 14:23 15:17 18:18	0 15834 9973 6322	0 12324 8743 6380
44	56	plancher buccal	H	C1	5	520	57	P0 P1 P2 P3	14:45 18:42 19:47 Non fait	0 33770 19186 Non fait	0 32199 20336 Non fait
				C2	5	436,7	52	P0 P1 P2 P3	12:15 15:05 16:07 19:04	0 27226 16848 6183	0 24072 16390 6864
47	78	bronche	F	C1	5	427,9	54	P0 P1 P2 P3	10:55 14:54 15:47 19:11	0 22204 15500 5330	0 23404 17083 7078
				C2	5	420,3	60	P0 P1 P2 P3	12:57 15:55 17:20 21:00	0 26583 14807 5155	0 28513 15005 5756
55	75	bronche	H	C1	5	455	65	P0 P1 P2 P3	12:00 16:43 18:00 20:25	0 26942 11180 4752	0 27696 11984 5670
				C2	5	710	55	P0 P1 P2 P3	12:00 13:01 14:12 17:10	0 35514 18085 6598	0 37370 20324 8465
56	53	corde vocale	H	C1	4	567,1	56	P0 P1 P2 P3	9:58 14:58 15:59 19:00	0 34636 16081 3835	0 35873 17318 4824
				C2							
58	25	cerveau	H	C1	5	909	53	P0 P1 P2 P3	12:30 15:12 16:10 19:05	0 37580 18703 4543	0 37803 19743 6148
				C2	5	850	57	P0 P1 P2 P3	9:00 15:22 17:15 19:36	0 37468 11835 4003	0 37518 13805 6311

	Age (années)	Localisation	Sexe	N° cure	ASC cible (mg/mL.min)	Dose (mg)	Durée perf (min)	Prélèvement	Heure de prélèvement	Conc. UF (ng/mL)	Conc. Plasma (ng/mL)
59	77	pharynx	F	C1	4	403,4	73	P0	15:32	0	0
								P1	17:21	12219	11465
								P2	18:38	7687	7093
				C2	5	442,3	56	P3	21:42	5252	5891
								P0	10:29	0	0
								P1	12:45	22031	19879
78	49	ovaire	F	C1	5	596,9	61	P2	13:59	34797	29626
								P3	15:07	13755	14003
								P0	18:10	2203	3464
				C2	5	633,4	70	P1	10:55	0	0
								P2	13:30	31506	29540
								P3	14:46	14943	14943
84	71	utérus	F	C1	5	405	56	P2	17:50	3455	4666
								P3	12:20	0	0
								P0	14:07	30603	29156
				C2	5	419,5	68	P1	16:10	9374	8712
								P2	18:15	4080	4738
								P0	10:10	0	0
88	64	bronches	H	C1	5	459,4	30	P1	13:43	24975	23565
								P2	14:54	14856	15054
								P3	17:50	4049	5479
				C2	5	467	62	P0	12:47	0	0
								P1	14:40	26670	24950
								P2	15:38	14114	14461
114	48	péritoine	F	C1	5	503	58	P3	18:40	4046	5720
								P0	11:45	0	0
								P1	12:54	23033	23416
				C2	5	496,2	58	P2	15:00	12265	13248
								P3	17:58	3892	5268
								P0	10:40	0	0
121	81	rectum	F	C1	4	446,8	54	P1	14:00	24611	22860
								P2	15:04	14015	14658
								P3	18:03	4035	4970
				C2	4	452,72	61	P0	11:52	0	0
								P1	13:50	28092	27560
								P2	14:56	14324	15821
C2	4	452,72	61	P3	17:50	4756	6437				
				P0	11:35	0	0				
				P1	17:08	25222	24269				
C2	4	452,72	61	P2	18:40	11283	11246				
				P3	21:15	4635	4895				
				P0	10:35	0	0				
C2	4	452,72	61	P1	15:03	24183	22043				
				P2	18:11	6876	7261				
				P3	19:12	4838	5490				

	Age (années)	Localisation	Sexe	N° cure	ASC cible (mg/mL.min)	Dose (mg)	Durée perf (min)	Prélèvement	Heure de prélèvement	Conc. UF (ng/mL)	Conc. Plasma (ng/mL)
186	52	ovaire	F	C1	5	279,2	56	P0	10:55	0	0
								P1	13:59	18345	18221
								P2	14:53	12116	11973
								P3	17:58	5371	5727
				C2	5	486,6	58	P0	11:04	0	0
								P1	12:25	44619	38681
P2	13:31	20324	18901								
				P3	16:31	5560	7990				
193	57	ovaire	F	C1	5	668	57	P0	8:50	0	0
								P1	10:55	43580	37023
								P2	11:55	23317	21425
								P3	14:58	6705	7182
				C2	5	644	57	P0	11:25	NF	0
								P1	14:14	36492	31420
P2	15:19	18580	ND								
				P3	18:14	5792	6504				
199	66	ovaire	F	C1	5	453	30	P0	15:10	0	0
								P1	15:40	21845	18703
				C2	5	547,25	60	P0	11:37	0	129
								P1	12:55	27202	25235
P2	14:06	11769	10814								
				P3	16:59	4806	5531				
201	60	ovaire	F	C1	5	440	60	P0	13:20	0	0
								P1	14:38	30418	23540
								P2	15:54	13087	9729
								P3	18:44	3694	4044
				C2	5	405	55	P0	9:20	0	0
								P1	12:48	33609	28711
P2	13:52	14547	10474								
				P3	16:40	4739	4332				
242	55	ovaire	F	C1	5	519,1	58	P0	13:13	0	0
								P1	14:16	40524	34809
								P2	15:21	19507	17788
								P3	18:20	3921	4994
				C2							
254	68	utérus	F	C1	5	316,4	54	P0	13:37	0	0
								P1	14:32	25457	25037
								P2	15:35	15759	17306
								P3	18:36	6775	8269
				C2	5	345,55	60	P0	13:35	0	0
								P1	14:41	25754	24913
P2	16:05	14597	15450								
				P3	18:56	6966	8073				

	Age (années)	Localisation	Sexe	N° cure	ASC cible (mg/mL.min)	Dose (mg)	Durée perf (min)	Prélèvement	Heure de prélèvement	Conc. UF (ng/mL)	Conc. Plasma (ng/mL)
255	73	ovaire	F	C1	5	518	58	P0 P1 P2 P3	14:14 15:07 16:16 19:17	0 29502 23491 4989	0 28649 20213 6674
				C2	5	497,6	52	P0 P1 P2 P3	11:25 14:13 15:26 17:20	0 31506 17207 8681	0 28995 18951 10630
259	56	ovaire	F	C1	5	574,75	60	P0 P1 P2 P3	11:11 12:50 13:46 14:48	0 31358 14559 3157	0 27573 13830 4000
				C2	5	667,75	58	P0 P1 P2 P3	12:16 13:12 14:24 17:32	0 30739 19693 5776	0 31247 14968 4446
265	63	bronches	H	C1	5	708,15	60	P0 P1 P2 P3	11:50 13:42 14:49 17:47	0 38780 17528 5583	0 34587 18382 6999
				C2	6	723	57	P0 P1 P2 P3	12:47 13:40 14:48 17:48	0 39646 22130 6484	0 41477 21103 7801
266	75	utérus	F	C1	5	444	59	P0 P1 P2 P3	13:53 14:43 15:58 19:10	0 24616 12865 3827	0 23107 12370 4009
				C2	5	480	61	P0 P1 P2 P3	13:05 14:15 15:25 18:25	0 30319 11974 4391	0 28463 12679 4946
272	50	bronches	F	C1	5	584,7	62	P0 P1 P2 P3	14:19 15:18 16:24 18:46	0 23206 13397 4245	0 25111 11973 4661
				C2							
275	64	bronches	F	C1	5	629,35	30	P0 P1 P2 P3	12:03 13:00 14:05 17:01	0 16563 19743 4687	0 54057 20312 6113
				C2	5	638,75	57	P0 P1 P2 P3	12:13 13:38 14:44 17:47	0 37271 16675 4623	0 38038 16229 5743

	Age (années)	Localisation	Sexe	N° cure	ASC cible (mg/mL.min)	Dose (mg)	Durée perf (min)	Prélèvement	Heure de prélèvement	Conc. UF (ng/mL)	Conc. Plasma (ng/mL)
286	52	bronches	H	C1	5	600	30	P0	11:11	0	0
								P1	12:26	47315	46301
								P2	13:21	15834	17318
								P3	16:10	5282	6300
				C2	5	700	60	P0	12:35	0	0
								P1	13:35	32236	34030
								P2	14:40	20262	20720
								P3	17:38	6872	7933
289	50	ovaire	F	C1	5	652	57	P0	12:59	13	0
								P1	13:53	43035	42961
								P2	15:10	20138	16625
								P3	17:57	13990	4029
				C2	5	649,2	58	P0	11:54	0	0
								P1	13:10	60056	46474
								P2	14:14	18240	20757
								P3	18:22	1801	3542
318	69	ovaire	F	C1	5	389	60	P0	11:57	0	0
								P1	12:56	24975	25470
								P2	14:01	13496	13941
								P3	17:12	3460	4782
				C2	5	391,8	62	P0	11:10	0	0
								P1	12:10	24864	26262
								P2	13:17	14015	14188
								P3	16:20	3924	5444

	N° cure	ASC cible (mg/mL.min)	dose (mg)	ASC réelle plasmatique (mg/mL.min)	Ecart relatif ASC cible/ ASC réelle	Age (années)	Localisation	Sexe
18	C1	5	549,35	5,66	13,1%	41	ovaire / péritoine	F
	C2	5	520,9	5,39	7,9%			
21	C1	5	1156,9	8,00	60,0%	33	os nez	H
	C2							
26	C1	5	384	5,12	2,4%	61	vessie	F
	C2	5	441,6	4,07	-18,7%			
37	C2	5	216,65	2,84	-43,3%	78	ovaire	F
40	C1	5	458,05	7,13	42,7%	70	utérus	F
	C2	5	465	4,69	-6,2%			
43	C1	5	300	3,35	-33,0%	68	vessie	H
	C2	5	330	3,50	-30,1%			
44	C2	5	436,7	5,36	7,2%	56	plancher buccal	H
47	C1	5	427,9	6,33	26,7%	78	bronche	F
	C2	5	420,3	6,67	33,4%			
55	C1	5	455	6,73	34,5%	75	bronche	H
	C2	5	710	5,75	15,0%			
56	C1	4	567,1	8,92	122,9%	53	corde vocale	H
	C2							
58	C1	5	909	7,00	39,9%	25	cerveau	H
	C2	5	850	11,48	129,7%			
59	C1	4	403,4	2,53	-36,7%	77	pharynx	F
	C2	5	442,3	4,39	-12,1%			
78	C1	5	596,9	4,40	-12,0%	49	ovaire	F
	C2	5	633,4	5,78	15,7%			
84	C1	5	405	4,73	-5,4%	71	utérus	F
	C2	5	419,5	5,69	13,8%			
88	C1	5	459,4	4,39	-12,2%	64	bronche	H
	C2	5	467	4,77	-4,7%			
114	C1	5	503	5,24	4,9%	48	péritoine	F
	C2	5	496,2	4,99	-0,1%			
121	C1	4	446,8	6,93	73,1%	81	rectum	F
	C2	4	452,72	6,10	52,4%			
127	C1	5	690	5,37	7,4%	64	bronche	F
	C2	5	759,05	5,63	12,7%			
139	C1	5	496	4,79	-4,1%	59	bronche	H
	C2	5	562,6	4,31	-13,8%			
167	C1	5	392,6	5,35	6,9%	61	utérus	F
	C2	5	376	4,89	-2,3%			
171	C1	5	496,6	4,64	-7,3%	67	ovaire	F
	C2	5	527,85	4,91	-1,7%			
184	C1	5	684,35	9,96	99,1%	41	ovaire	F
	C2	5	757,8	5,98	19,5%			
186	C1	5	279,2	4,13	-17,4%	52	ovaire	F
	C2	5	486,6	5,89	17,7%			
193	C1	5	668	6,68	33,7%	57	ovaire	F
199	C2	5	547,25	3,78	-24,5%	66	ovaire	F
201	C1	5	440	3,35	-32,9%	60	ovaire	F
	C2	5	405	5,48	9,7%			

	N° cure	ASC cible (mg/mL.min)	dose (mg)	ASC réelle plasmatique (mg/mL.min)	Ecart relatif ASC cible/ ASC réelle	Age (années)	Localisation	Sexe
242	C1	5	519,1	4,84	-3,1%	55	ovaire	F
	C2							
254	C1	5	316,4	4,34	-13,3%	68	utérus	F
	C2	5	345,55	4,53	-9,4%			
255	C1	5	518	4,88	-2,4%	73	ovaire	F
	C2	5	497,6	5,87	17,4%			
259	C1	5	574,75	4,19	-16,1%	56	ovaire	F
	C2	5	667,75	4,36	-12,7%			
265	C1	5	708,15	5,97	19,4%	63	bronche	H
	C2	6	723	5,83	-2,9%			
266	C1	5	444	3,48	-30,4%	75	utérus	F
	C2	5	480	4,02	-19,6%			
272	C1	5	584,7	3,15	-37,1%	50	bronche	F
	C2							
275	C1	5	629,35	6,28	25,7%	64	bronche	F
	C2	5	638,75	5,42	8,4%			
286	C1	5	600	5,55	11,0%	52	bronche	H
	C2	5	700	5,35	7,0%			
289	C1	5	652	5,18	3,6%	50	ovaire	F
	C2	5	649,2	6,93	38,6%			
318	C1	5	389	3,82	-23,6%	69	ovaire	F
	C2	5	391,8	3,94	-21,2%			

Nom – Prénoms : EMEREAU Julie
Titre de la Thèse : Le carboplatine, participation à un protocole de recherche clinique.

Résumé de la Thèse :

Le besoin permanent d'améliorer les pratiques médicales se ressent particulièrement en oncologie puisque les pathologies prises en charge sont lourdes, les traitements toxiques et le nombre de malades en constante augmentation. Les avancées thérapeutiques passent aujourd'hui obligatoirement par la recherche clinique. En octobre 2006, au Centre Régional de Lutte Contre le Cancer René Gauducheau, une participation à un protocole de recherche pour optimiser l'utilisation du carboplatine, m'a été proposée. Après avoir rappelé les bases de la chimiothérapie, étudié en détail le carboplatine et le contexte de cet essai, j'ai réalisé les dosages de platine sur le plasma et l'ultrafiltrat des patients inclus, par spectrométrie d'absorption atomique. Les résultats des dosages ne sont que des résultats préliminaires, qui ne permettent pas aujourd'hui de répondre aux questions posées dans le cadre de l'essai. A l'issue de cette année de travail, j'ai pu suivre dans sa globalité ce protocole de recherche clinique : de sa conception jusqu'à sa réalisation pratique. L'implication dans un tel projet m'a permis de mieux comprendre quel peut être le rôle du pharmacien en recherche clinique et d'envisager le médicament sous un aspect différent.

Mots clés : Chimiothérapie – Recherche clinique – Carboplatine – Adaptation posologique

JURY

Président : P^f PETIT Jean-Yves, Professeur
Faculté de Pharmacie de Nantes

Directeur de thèse : D^r BOBIN-DUBIGEON Christine, Maître de Conférences
Faculté de Pharmacie de Nantes

Assesseurs : P^f LE CORRE Pascal, Professeur
Faculté de Pharmacie de Rennes

D^r PERROCHEAU Geneviève, Pharmacien Praticien des CLCC
Centre René Gauducheau

D^r RIPOCHE Natacha, Pharmacien Praticien assistant spécialiste des
CLCC - Centre René Gauducheau

Adresse de l'auteur : 40 rue Chanoine LAROSE, 44100 NANTES.