

Les 50 ans du cisplatine

Chloé Rancoule^{1,2}, Jean-Baptiste Guy^{1,2}, Alexis Vallard¹, Majed Ben Mrad¹, Amel Rehailia¹, Nicolas Magne^{1,2}

Reçu le 6 septembre 2016
Accepté le 12 novembre 2016
Disponible sur internet le :

1. Institut de cancérologie Lucien-Neuwirth, département de radiothérapie, 108 bis, avenue Albert-Raimond, BP 60008, 42271 Saint-Priest-en-Jarez, France
2. CNRS UMR 5822, laboratoire de radiobiologie cellulaire et moléculaire de Lyon Sud, 165, chemin du Grand-Revoynet, BP 12, 69921 Oullins cedex, France

Correspondance :

Nicolas Magne, institut de cancérologie Lucien-Neuwirth, département universitaire de la recherche et de l'enseignement, département de radiothérapie, 108 bis, avenue Albert-Raimond, BP 60008, 42270 Saint-Priest-en-Jarez cedex.
nicolas.magne@icloire.fr

Mots clés

Cisplatine
Chimiothérapie
Carboplatine
Oxaliplatine
Résistances
Toxicités

Keywords

Cisplatin
Chemotherapy
Carboplatin
Oxaliplatin
Resistance
Toxicities

■ Résumé

Nous venons de fêter les 50 ans de la découverte du pouvoir cytotoxique du cisplatine, l'heure est aux bilans... et ils restent dans l'ensemble positifs. Ce médicament qui a révolutionné le traitement de nombreux types de cancers continue à être la chimiothérapie la plus prescrite. En dépit de toxicités importantes, des mécanismes de résistance associés à des échecs thérapeutiques, et sachant que des questions non résolues concernant son mécanisme d'action subsistent, l'utilisation de ce médicament reste inébranlable. L'intérêt pour ce « vieux » médicament indétrônable n'a pas faibli. En effet, de nombreux axes de recherche sont d'actualité. De nouveaux complexes de platine sont testés, de nouvelles formulations du cisplatine sont mises au point afin de mieux cibler les cellules tumorales et de nouvelles combinaisons sont établies pour augmenter le pouvoir cytotoxique du cisplatine ou pallier les mécanismes de résistance.

■ Summary

50th anniversary of cisplatin

We have just celebrated the 50th anniversary of cisplatin cytotoxic potential discovery. It is time to take stock... and it seems mainly positive. This drug, that revolutionized the treatment of many cancer types, continues to be the most widely prescribed chemotherapy. Despite significant toxicities, resistance mechanisms associated with treatment failures, and unresolved questions about its mechanism of action, the use of this cytotoxic agent remains unwavering. The interest concerning this "old" invincible drug has not yet abated. Indeed many research axes are in the news. New platinum salts agents are tested, new cisplatin formulations are developed to target tumor cells more efficiently, and new combinations are established to increase the cytotoxic potency of cisplatin or overcome the resistance mechanisms.

Introduction

L'année 2015 a fêté les 50 ans de la découverte du pouvoir anticancéreux du cisplatine. En 1965, la découverte fortuite des propriétés anticancéreuses du cisplatine et son introduction clinique dans les années 1970 ont représenté une étape majeure dans l'histoire de la cancérologie. Le cisplatine a reçu sa première approbation de la FDA le 19 décembre 1978. Nous avons donc déjà près de 40 ans d'expérience en pratique clinique courante. Aujourd'hui, malgré l'essor des nouvelles thérapeutiques (thérapies ciblées, immunothérapies...), ce « vieux » médicament est couramment utilisé en clinique dans de nombreuses indications, notamment, les cancers de la vessie, de la tête et du cou, du poumon, de l'ovaire et du testicule et apporte un bénéfice indiscutable. En dépit de toxicités importantes, de la capacité de certains cancers à devenir résistants au cisplatine, et sachant que des questions non résolues concernant son mécanisme d'action subsistent, l'utilisation de ce médicament reste inébranlable.

Histoire du cisplatine

Le cisplatine a été décrit pour la première fois par le chimiste italien Michele Peyrone en 1884. Il a d'ailleurs longtemps été appelé chlorure de Peyrone. En 1893, sa structure est décrite par Alfred Werner, chimiste suisse nobélisé en 1913. Plusieurs années plus tard, en 1965, c'est Barnett Rosenberg qui découvre, accidentellement, le pouvoir anticancéreux du cisplatine. À l'époque, Rosenberg et son équipe essayaient d'étudier l'effet des champs électriques sur la croissance bactérienne. Au cours d'une de ses expériences, il montra que ses bactéries (*Escherichia coli*) ne se divisaient plus quand il utilisait des électrodes de platine pour générer les champs électriques. Il a fallu un certain temps pour comprendre ce qui se passait. Il montra alors que les électrodes de platine étaient corrodées dans la solution, produisant du cisplatine. Il publia ses premières conclusions de ces travaux *in vitro* dans la revue *Nature* [1]. S'en suivra quatre ans plus tard, en 1969, la publication d'une étude *in vivo* montrant l'effet bénéfique du cisplatine sur les tumeurs murines [2]. Face à l'emballement pour cette nouvelle molécule anticancéreuse, après une phase préclinique [3], la première administration de cisplatine chez l'homme eut lieu en 1971, donc plutôt rapidement. Les essais cliniques menèrent à l'approbation par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis en 1978 pour les cancers du testicule et de l'ovaire. Sa mise sur le marché a complètement changé le pronostic de certains cancers notamment le cancer du testicule, même au stade métastatique, avec une guérison de plus de 80 % des patients [4]. Cependant, pour certaines localisations le bénéfice du cisplatine est moins fort et est associé à une résistance intrinsèque de la tumeur au cisplatine (particulièrement pour les cancers colorectaux et prostatiques) ou au développement d'une résistance au cisplatine lors du traitement.

Depuis, la recherche autour du cisplatine n'a pas fléchi. Les principaux axes de recherche comprennent l'élucidation de ses mécanismes d'action, des mécanismes de résistance de la tumeur, mais aussi l'introduction de nouveaux complexes de platine ou la combinaison du cisplatine avec d'autres types de traitements (chimiothérapies, thérapies ciblées, radiothérapies ou modulateurs de résistance). À titre d'exemple, la base clinicaltrials.gov recense 873 essais cliniques ouverts aux inclusions et mettant à l'essai le cisplatine. Depuis l'arrivée du cisplatine en clinique, 25 autres médicaments à base de platine ont également atteint le stade des essais cliniques. Deux d'entre eux, le carboplatine et l'oxaliplatine, ont obtenu l'approbation dans un très grand nombre de pays et trois autres ont l'approbation de marchés individuels : le nédaplatine au Japon, le lobaplatin en Chine et l'heptaplatin en Corée [5]. L'essor de ces traitements fut tel qu'aujourd'hui, certaines études affirment que 50 à 70 % des patients cancéreux traités par chimiothérapie reçoivent un traitement à base de platine [5-8]. Les étapes du développement de ces traitements sont résumées sur la [figure 1](#).

Mode d'action du cisplatine

Le cis-diamminedichloroplatinum (II) (DDP), également appelé cisplatine, est un composé métallique (platine) de coordination avec une géométrie plane carrée. Le cisplatine a un poids moléculaire de 301,1 g/mol, une densité de 3,74 g/cm³, un point de fusion à 270 °C, un log K_{ow} de -2,19 et une solubilité dans l'eau de 2,53 g/L à 25 °C. Il agit comme pro-médicament et exige l'aquation de ses ligands labiles au niveau intracellulaire pour être actif [9]. Le cisplatine mono- ou bi-aquaté néoformé est hautement actif. L'effet de ce di-aquaplatine le mieux décrit est celui qu'il exerce dans le noyau, agissant comme un agent alkylant en se liant à la double hélice d'ADN principalement sur l'azote 7 des résidus de guanine mais aussi d'adénosine formant des liaisons intra- et inter-brins ([figure 2](#)). Dans 90 % des cas, les adduits sont formés entre deux bases purines adjacentes (65 % sont formés entre deux guanines adjacentes, et 25 % entre une guanine et une adénine). La formation de ces adduits ADN-cisplatine entraîne des distorsions (angle de 47°) de la structure de la double hélice, ce qui perturbe la réplication et la transcription de l'ADN et va alors être détecté par plusieurs systèmes de réparation [10]. Parmi eux, le système de réparation par excision des nucléotides (NER) constitue le mécanisme le plus utilisé pour l'élimination des adduits de cisplatine [11,12]. Toutefois, d'autres systèmes comme le système de réparation des mésappariements (*mismatch repair [MMR]*) participent également à la reconnaissance de ces adduits de cisplatine [13]. Lorsque le dommage n'est pas réparé la cellule entre dans un processus de mort, le plus fréquemment par apoptose. Cette voie létale implique notamment la kinase ATR, CHK1 et CHK2 et une protéine suppressive de tumeur, p53 [9]. p53 active alors la transcription de plusieurs gènes

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5697447>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5697447>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)