

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE



ANNEE 2003



THESE N° 349/11

**MODELE PHARMACOCINETIQUE -
PHARMACODYNAMIQUE POUR DECRIRE LA
NEUTROPENIE INDUITE PAR LE TOPOTECAN**

THESE

**pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie
obtenu après soutenance du**

MEMOIRE

**du diplôme d'Etudes Spécialisées de Pharmacie Spécialisée
présenté et soutenu publiquement
le 21 Novembre 2003 à TOULOUSE**

par

Frédéric LEGER

né le 21 Juillet 1975 à TOULOUSE

JURY

PRESIDENT :

Monsieur le Professeur Georges HOUIN

ASSESEURS :

Madame le Docteur Annick ROUSSEAU

Monsieur le Docteur Pierre CANAL

Monsieur le Docteur Etienne CHATELUT (directeur de thèse)

Monsieur le Docteur Laurent NGUYEN

A ma famille,

Vous voilà soulagés de me voir enfin venir à bout de ces longues années d'études... bien que je ne sois pas sûr d'avoir tout à fait terminé! Je sais la chance que j'ai d'être si bien entouré. Cette thèse vous est bien entendu dédiée, mais avant tout à ma mère qui, si elle n'est plus là aujourd'hui, restera à jamais dans mon cœur pour continuer à m'apporter soutien et réconfort.

A mes amis,

Pour vos encouragements, votre présence et vos sourires, je tiens à vous remercier de tout cœur. Une pensée toute particulière, donc, pour Fred, Thibault, Bénédicte et Olivier, Corinne et Lionel, Antoine et Stéphanie (et Kirikou...), Sandra et Arnaud (et le petit Lucas), Renaud et Virginie, sans oublier Jérôme, Caroline, Evelyne, Isabelle, Laetitia, Sébastien...

A Monsieur Le Professeur Georges Houin, Professeur de Pharmacologie à la faculté de Pharmacie de Toulouse, Praticien hospitalier, Directeur du Laboratoire de Toxicologie et Pharmacocinétique, CHR Rangueil,

Vous nous faites l'honneur de présider notre jury de thèse. Vous avez suivi et approuvé avec bienveillance le déroulement de notre internat. Veuillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A Madame le Docteur Annick Rousseau, Maître de conférence de Biomathématiques à la faculté de Limoges,

C'est un honneur et un plaisir pour moi que tu aies accepté de juger ce travail. Je te suis reconnaissant pour cela, mais surtout pour ta gentillesse et ta disponibilité. J'espère que nous pourrons continuer à collaborer.

A Monsieur le Docteur Pierre Canal, Docteur en Pharmacie, Praticien à l'institut Claudius Regaud,

Vous nous avez accueilli au sein du service de Pharmacocinétique Clinique. Veuillez accepter nos remerciements les plus sincères pour l'intérêt porté à ce travail et votre participation à ce jury de thèse.

A Monsieur le Docteur Etienne Chatelut, Maître de conférence à la faculté de Pharmacie de Toulouse, Praticien hospitalier à l'Institut Claudius Regaud,

Peu de mots, comme à mon habitude, pour te témoigner toute ma reconnaissance. Tu as accepté de diriger mon Internat et mon doctorat. Tu m'as fait partager ton savoir et tu as guidé mes pas durant ces quatre années. Tes conseils n'étaient pas uniquement professionnels et je te remercie aussi pour cela. J'espère pouvoir continuer longtemps à profiter de ton expérience et être digne de la confiance que tu m'as accordée.

A Monsieur le Docteur Laurent Nguyen, Pharmacien, Institut de Recherche Pierre Fabre,

Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail et d'avoir participé à mon apprentissage durant une année d'internat. Je suis honoré de pouvoir passer du statut de stagiaire au statut de collaborateur...

A l'ensemble de l'équipe du service de pharmacocinétique de l'institut Claudius Regaud,

Isabelle (les deux !), Thierry, Ben, Florent, Diane, ainsi que tous ceux qui ont participé à la vie du laboratoire pour une période plus ou moins longue (en particulier Stéphanie, Caroline, Aurore, Julien, Virginie, et tous ceux que je n'aurai pas la place de citer) : merci pour votre bonne humeur, votre disponibilité, votre soutien, et surtout votre amitié.

Aux cliniciens et au personnel infirmier de l'Institut Claudius Regaud,

Sans qui ce travail n'aurait pas pu aboutir.

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE

Monsieur le Professeur **HABRIOUX** Gérard

ASSESEURS

Madame le Professeur **CHULIA** Dominique

Monsieur **COMBY** Francis, Maître de Conférences

PROFESSEURS

BENEYTOU Jean-Louis	BIOCHIMIE - BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOSGIRAUD Claudine	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE - PARASITOLOGIE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE - CRYPTOLOGAMIE
BROSSARD Claude	PHARMACIE GALENIQUE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE - CHIMIE THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACIE GALENIQUE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE - CHIMIE MINERALE
DREYFUSS Gilles	PARASITOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	PHYSIQUE - BIOPHYSIQUE
GHESTEM Axel	BOTANIQUE - CRYPTOLOGAMIE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE - HYDROLOGIE - ENVIRONNEMENT
LOUDART Nicole	PHARMACODYNAMIE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

Madame **ROCHE** Doriane

MAITRES DE CONFERENCES

ALLAIS Daovy	PHARMACOGNOSIE
BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE
CARDI Patrice	PHYSIOLOGIE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE
COMBY Francis	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DELEBASSEE Sylvie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DREYFUSS Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
EA KIM Leng (CLM)	PHARMACODYNAMIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE
JAMBUT Anne Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LAGORCE Jean-François	CHIMIE ORGANIQUE
LARTIGUE Martine	PHARMACODYNAMIE
LIAGRE Bertrand	SCIENCES BIOLOGIQUES
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MOREAU Jeanne	IMMUNOLOGIE
PARTOUCHE Christian	PHYSIOLOGIE
ROUSSEAU Annick	BIOMATHEMATIQUE
SIMON Alain	CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIANA Marylène	PHARMACIE GALENIQUE
VIGNOLES Philippe	INFORMATIQUE

ASSISTANT

FAURE Monique	PHARMACIE GALENIQUE
---------------	---------------------

PROFESSEUR CERTIFIE

MARBOUTY Jean-Michel	ANGLAIS
----------------------	---------

ATER

BELLET Virginie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE-PARASITOLOGIE
DUCHIRON Cécile	PHARMACOLOGIE

TABLE DES MATIERES

GLOSSAIRE.....	9
INTRODUCTION	10
CHAPITRE 1 : DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES.....	12
1. GENERALITES SUR LE TOPOTÉCAN.....	12
1.1. HISTORIQUE ET PRESENTATION.....	12
1.2. STRUCTURE ET PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES.....	13
1.2.1. <u>Structure</u>	13
1.2.2. <u>Propriétés physico-chimiques</u>	14
1.2.3. <u>Propriétés pharmaceutiques du topotécan</u>	14
1.2.4. <u>Stabilité</u>	15
1.2.5. <u>Analyse des concentrations de topotécan</u>	15
1.3. MECANISMES D'ACTION CYTOTOXIQUE.....	18
1.4. MECANISMES DE RESISTANCE.....	20
1.5. METABOLISME ET PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES.....	22
1.5.1. <u>Administration intraveineuse</u>	22
1.5.1.1. <i>Profil plasmatique</i>	22
1.5.1.2. <i>Distribution</i>	23
1.5.1.3. <i>Métabolisme</i>	24
1.5.1.4. <i>Elimination</i>	25
1.5.2. <u>Administration orale</u>	27
1.5.3. <u>Pharmacocinétique de population</u>	28
1.6. ACTIVITE ANTITUMORALE ET SCHEMAS D'ADMINISTRATION.....	29
1.6.1. <u>Indications thérapeutiques</u>	29
1.6.2. <u>Schémas d'administration et toxicité</u>	31
1.7. RELATIONS PHARMACOCINETIQUE-PHARMACODYNAMIE.....	34
2. GENERALITES SUR LA PHARMACOCINETIQUE DE POPULATION ET LA MODELISATION PHARMACOCINETIQUE / PHARMACODYNAMIE	37
2.1. INTERET ET DEFINITIONS	37
2.1.1. <u>Pharmacocinétique de population</u>	37
2.1.2. <u>Méthodologie NONMEM</u>	38
2.1.3. <u>Estimation Bayésienne</u>	38
2.1.4. <u>Application à l'adaptation individuelle de dose</u>	39
2.1.5. <u>Relations Pharmacocinétique-Pharmacodynamie (PK-PD) en oncologie clinique et rationnel pour l'adaptation de dose guidée par la pharmacocinétique</u>	40
2.2. MODELISATION PHARMACOCINETIQUE-PHARMACODYNAMIE DE POPULATION – APPLICATION A LA LEUCOPENIE ET LA NEUTROPENIE	41

CHAPITRE 2 : MODELISATION DE LA NEUTROPENIE INDUITE PAR LE TOPOTÉCAN.	44
I. BUT DE L'ETUDE	44
II. MATERIEL ET METHODES	45
1. PHARMACOCINETIQUE DE POPULATION DU TOPOTÉCAN	45
1.1. PATIENTS ET SCHEMAS D'ADMINISTRATION	45
1.2. PRELEVEMENTS SANGUINS ET DETERMINATION DES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES	46
1.3. MODELE PHARMACOCINETIQUE DE POPULATION	47
2. MODELE PHARMACODYNAMIQUE	48
2.1. FICHER DE DONNEES	48
2.2. MODELE PHARMACODYNAMIQUE SEMI-PHYSIOLOGIQUE	50
2.3. ANALYSE DES DONNEES DE POPULATION SOUS NONMEM	53
<u>2.3.1. Etude des covariables</u>	<u>54</u>
<u>2.3.2. Etude de la variabilité inter-cycles</u>	<u>54</u>
<u>2.3.3. Simulations</u>	<u>55</u>
III. RESULTATS ET DISCUSSION	56
1. MODELE STRUCTURAL PHARMACODYNAMIQUE	56
2. ANALYSE DE L'INFLUENCE DE COVARIABLES SUR LES PARAMETRES PHARMACODYNAMIQUES	59
2.1. EFFET DES COVARIABLES BIOLOGIQUES	59
2.2. EFFET DES COVARIABLES DEMOGRAPHIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIQUES	59
2.3. EFFET DES PRETRAITEMENTS ET COTRAITEMENTS	59
2.4. EFFET DE LA VOIE D'ADMINISTRATION	60
2.5. MODELE INTERMEDIAIRE	60
2.6. MODELE FINAL DE COVARIABLES	60
3. VARIABILITE ENTRE CYCLE 1 ET CYCLE 2	62
4. SIMULATIONS	64
IV. CONCLUSIONS	67
V. BIBLIOGRAPHIE	71

GLOSSAIRE

A.D.M.E. : Absorption, Distribution, Métabolisme et Excrétion

ADN : acide désoxyribonucléique

AUC : aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps

CDDP : cisplatine

CL : clairance totale d'élimination plasmatique

CLcr : clairance de la créatinine

Cmax : concentration plasmatique maximale

CV : coefficient de variation

FOCE : first-order conditional estimation

HPLC : chromatographie liquide haute performance

I.V. : intraveineuse

IC95% : intervalle de confiance à 95%

IOV : variance inter-occasion

LCR : liquide céphalo-rachidien

LSS : limited sampling strategy (stratégie de prélèvements limités)

MDR : multidrug resistance

MTT : temps de transit moyen

OBJ : minimum de fonction objective

P.O. : *per os*

PBPK : physiology-based pharmacokinetics (pharmacocinétique basée sur la physiologie)

PD : pharmacodynamie

Pgp : glycoprotéine P

PK : pharmacocinétique

PNN : polynucléaires neutrophiles

T1/2b : demi-vie terminale d'élimination

Vss : volume de distribution apparent à l'équilibre

INTRODUCTION

Le topotécan est un agent antitumoral analogue de la camptothécine dont le mécanisme d'action est l'inhibition de la topoisomérase I. Il est commercialisé en France depuis 1997 et utilisé dans le traitement du carcinome métastatique de l'ovaire en seconde intention. Il est administré dans cette indication à la dose de 1,5 mg/m²/j sous forme de perfusion de 30 minutes sur 5 jours consécutifs, répétée toutes les 3 semaines. La toxicité dose-limitante principale du topotécan administré selon ce schéma est la neutropénie.

L'optimisation des doses et des schémas d'administration pour les agents anticancéreux est souhaitable non seulement lors du développement de nouvelles molécules, mais également pour les molécules déjà commercialisées. Une des composantes de l'optimisation des traitements antitumoraux est l'établissement de relations entre les concentrations du médicament et la myélosuppression, qui est la toxicité dose-limitante de nombreux anticancéreux.

Bien qu'il puisse y avoir une variabilité inter-patients marquée dans l'effet de la plupart des agents antitumoraux, relativement peu de choses sont connues au sujet des facteurs pouvant contribuer à une telle variabilité. Ces dernières années, un intérêt croissant a été porté à la modélisation formelle de la pharmacodynamie des agents anticancéreux. Toutefois, la plupart des investigateurs ont limité leurs études à une corrélation entre une mesure unique de l'exposition au médicament (AUC, concentration à l'équilibre) et une mesure d'un seul événement (habituellement la toxicité au nadir des leucocytes ou polynucléaires, grade maximal de mucite, etc...). Il serait potentiellement utile de disposer d'outils permettant de décrire le déroulement entier des effets toxiques des anticancéreux sur un cycle de traitement, étant donné la variation qui existe sur cette période (de 3 à 6 semaines). En effet, la durée de l'effet toxique peut apporter une information aussi importante que son intensité. Les patients ayant une période de myélosuppression plus prolongée ont un risque plus important de complications que les patients ayant une récupération rapide.

De plus, les techniques de modélisation actuelles sont souvent limitées par la présence de bases de données incomplètes (peu d'information pharmacocinétique

ou pharmacodynamique par patient), ce qui peut être résolu par une approche utilisant la modélisation non-linéaire à effets mixtes.

Les modèles dits « de population » permettent d'estimer, grâce à l'analyse simultanée de plusieurs bases de données individuelles incomplètes, la réponse moyenne dans un groupe donné, l'ampleur des différentes composantes de la variabilité et les corrélations entre réponse et variables démographiques/thérapeutiques.

Dans la première partie de ce travail, des données bibliographiques sur les propriétés du topotécan seront présentées, ainsi que des généralités sur les analyses de population et la modélisation pharmacocinétique-pharmacodynamie.

Dans la deuxième partie seront présentés les résultats d'une étude montrant l'application d'un modèle pharmacocinétique-pharmacodynamique semi-physiologique à la neutropénie induite par le topotécan. Cette étude permettra d'estimer la variabilité pharmacodynamique entre les patients traités par cet agent antitumoral et de rechercher des covariables pouvant expliquer une partie de cette variabilité.

CHAPITRE 1 : DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES

1. GENERALITES SUR LE TOPOTÉCAN

1.1. HISTORIQUE ET PRESENTATION

Le topotécan (Hycamtin®, Smith-Kline Beecham Pharmaceuticals, Philadelphia, PA) est un dérivé hémisynthétique de la camptothécine et appartient à la classe des inhibiteurs de topoisomérase I.

Les inhibiteurs de topoisomérase I sont apparus comme étant parmi les nouvelles classes d'agents antitumoraux les plus prometteurs ayant été introduits en clinique ces dernières années. Wall *et al.* [Wall, 1966] ont isolé le produit de référence de cette classe, la camptothécine, à partir de l'arbre *Camptotheca acuminata* en 1966. Cependant, ce n'est qu'en 1985 que l'enzyme nucléaire topoisomérase I a été identifiée comme étant sa cible moléculaire [Hsiang, 1985].

La faible solubilité de la camptothécine conférée par la basicité inhabituellement faible de l'atome d'azote de sa structure quinoléine, excluait une administration parentérale directe aux patients. A la place, le sel carboxylate de la camptothécine, hydrosoluble mais moins actif a été utilisé pour les premiers essais cliniques de phase I réalisés au début des années 1970.

Bien qu'une activité antitumorale ait été observée, les essais cliniques ultérieurs ont été compromis par l'observation de toxicités sévères et imprévisibles, et particulièrement des cystites hémorragiques [Creaven, 1973, Gottlieb, 1970]. Durant les dix années qui suivirent, une meilleure compréhension du mécanisme d'action, de la chimie et de la pharmacologie de ce composé a mené au développement d'analogues ayant des propriétés intéressantes pour le développement clinique.

Deux composés de cette classe, le topotécan [(S)-9-N,N-diméthylaminoéthyl-10-hydroxycamptothécine ; Hycamtin®] et l'irinotécan (Campto®), ont reçu

l'Autorisation de Mise sur le Marché pour une utilisation clinique en tant qu'agents anticancéreux. Le topotécan est commercialisé en France depuis 1997 et indiqué dans le traitement du carcinome ovarien avancé après échec d'une ou plusieurs lignes de chimiothérapie. Il est également indiqué dans le cancer des poumons à petites cellules en 2^{ème} ligne aux Etats-unis. L'irinotécan est indiqué dans le traitement du cancer colorectal avancé soit en première intention en combinaison avec le 5-fluorouracile, soit en deuxième intention pour les cancers réfractaires au 5-FU.

Il existe plusieurs autres analogues de la camptothécine à plusieurs stades de l'évaluation clinique, parmi lesquels le 9-AC [9-amino-20(S)-camptothécine], le GI-147211 [7-(4-méthylpipérazinométhylène)-10,11-éthylènedioxy-20(S)-camptothécine] l'exatécan mésylate et la karénitécine (figure 1, page 17).

1.2. STRUCTURE ET PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

1.2.1. Structure

Les camptothécines sont constituées d'un squelette à cinq cycles comprenant une sous-unité quinoléine fusionnée par le biais de 2 cycles interposés à un cycle terminal α -hydroxy- δ -lactone, avec un centre chiral à la position C-20. L'isomère 20S de la camptothécine retrouvé naturellement inhibe la topoisomérase purifiée 10 à 100 fois plus que l'isomère 20R [Wani, 1987]. La puissance de l'inhibition peut être augmentée par des substitutions appropriées aux positions C-9 et C-10 du cycle A aromatique du noyau quinoléine [Kingsbury, 1991].

Le topotécan [SK&F 104864, hydrochlorure de (S)-9-diméthylaminométhyl-10-hydroxycamptothécine, NSC 609669] est un dérivé semi-synthétique de la camptothécine avec un groupe fonctionnel basique *N,N*-diméthylaminométhyle en position C-9 du cycle A de la 10-hydroxycamptothécine. Ce groupement confère une hydrosolubilité à la molécule sous forme d'hydrochlorure (figure 1, page 17).

1.2.2. Propriétés physico-chimiques

Le cycle E lactone est relativement labile. Le topotécan subit une hydrolyse réversible pH-dépendante de cette fonction lactone pour aboutir à une forme hydroxyle carboxylate. La forme carboxylate a une plus grande hydrosolubilité mais est environ dix fois moins active que la structure lactone intacte [Hertzberg, 1989]. En effet, la réactivité chimique du cycle lactone intact est nécessaire pour l'interaction avec le complexe transitoire topoisomérase I-ADN.

La forme lactone prédomine à pH acide, et la forme inactive carboxylate à cycle ouvert est favorisée à pH neutre ou alcalin. En absence de protéines plasmatiques, la vitesse et la quantité de lactone hydrolysée n'est pas affectée de façon substantielle par la substitution chimique de la partie quinoléine à l'extrémité opposée de la molécule, avec la forme carboxylate prédominant à l'équilibre à pH 7,4 en solution aqueuse [Fassberg, 1992].

1.2.3. Propriétés pharmaceutiques du topotécan

Voie intraveineuse : dans les études initiales de phase I, le topotécan était disponible en ampoules sous forme de solution jaune claire contenant l'hydrochlorure de la molécule (équivalent à 2mg de la base libre), à pH 3,0. Actuellement, le topotécan est fourni dans des flacons contenant une poudre jaune lyophilisée d'hydrochlorure de topotécan, équivalent à 4 mg de base libre. Celle-ci doit être reconstituée dans 4 ml d'eau ppi puis diluée dans un volume approprié de NaCl 0,9% ou de glucose 5% pour obtenir une solution de concentration comprise entre 25 et 50 µg/ml avant perfusion. La formulation actuelle contient de l'acide tartrique qui permet de maintenir un pH compris entre 2,5 et 3,5 après mise en solution et donc de garder pratiquement 100% du produit sous forme lactone.

Voie orale : la forme orale est actuellement en cours de développement clinique. Les premières études utilisaient la forme injectable administrée par voie orale. Actuellement, des gélules à 0,25 ou 1 mg sont utilisées.

1.2.4. Stabilité

La formulation parentérale actuellement commercialisée contenant de l'acide tartrique dans le diluant de perfusion, permet d'atteindre un pH suffisamment bas pour maintenir quasiment toute la quantité de médicament sous forme lactone. La stabilité de la solution de topotécan reconstitué pour perfusion à 20-25°C est d'environ 24h.

Le topotécan est instable dans le plasma entre -30 et -70°C. Après 2 mois à -70°C, 28% de la forme lactone est convertie en forme ouverte. Les concentrations totales (lactone plus carboxylate) de topotécan dans le plasma, en revanche, restent inchangées pendant au moins 4,5 mois à -30°C. A température ambiante, 7% de la forme lactone dans le plasma est dégradée en 10 minutes, et jusqu'à 95% après 200 minutes. Les études de stabilité du topotécan dans le plasma incubé à 37°C ont rapporté une conversion rapide et quasi-complète en forme carboxylate avec une demi-vie de 18 minutes. A l'équilibre, atteint entre 2 et 6 heures à 37°C, il reste de 3 à 12% de la forme lactone.

1.2.5. Analyse des concentrations de topotécan

L'hydrolyse réversible de la forme lactone a également des implications majeures pour l'interprétation des données pharmacocinétiques. Par conséquent, la nature de l'essai et la forme de la molécule mesurée doivent être pris en considération lorsqu'une comparaison de données pharmacocinétiques de différentes études est réalisée pour le topotécan.

Des méthodes d'analyses par chromatographie en phase liquide haute performance et détection fluorimétrique ont été développées pour l'analyse quantitative des concentrations de la forme lactone, de la forme carboxylate ou du topotécan total dans les échantillons plasmatiques et urinaires des patients. Toutes ces méthodes analytiques sont précédées d'une étape de prétraitement de l'échantillon consistant en une précipitation protéique par du méthanol. Pour la détermination de la forme lactone, des extraits méthanoliques des échantillons plasmatiques doivent être préparés immédiatement après prélèvement sanguin et doivent être ensuite conservés à -30 ou -70°C. A température ambiante, des extraits méthanoliques non-acidifiés sont instables, avec une demi-vie de disparition de 200

minutes. La précipitation rapide des échantillons plasmatiques par du méthanol à -70°C stabilise l'interconversion entre les formes lactone et carboxylate de la molécule avant analyse chromatographique. Des extractions en phase solide réalisées rapidement après recueil de l'échantillon ont également été utilisées pour la séparation préliminaire des 2 formes [Takimoto, 1994].

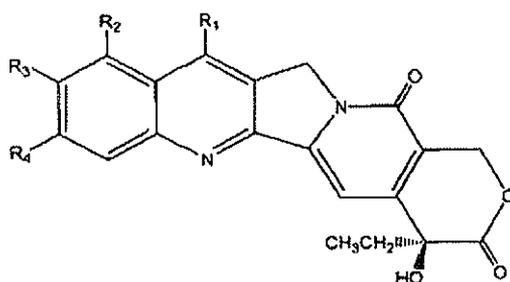
La méthode la plus couramment utilisée est celle publiée par Beijnen *et al.* [Beijnen, 1990]. Les formes lactone et carboxylate sont séparées par chromatographie liquide en phase inverse avec paire d'ions et détection fluorimétrique. La limite inférieure de quantification est de 1 µg/L.

Plus récemment, la sensibilité de la méthode a été améliorée pour décrire de façon plus adéquate la pharmacocinétique chez les patients recevant une perfusion continue ou une faible dose par voie orale de topotécan.

Rosing *et al.* [Rosing, 1995] ont décrit une méthode avec une limite de quantification de 0,05 µg/L. Pour la détermination du topotécan total, les échantillons plasmatiques sont déprotéinisés avec du méthanol et acidifiés avec de l'acide perchlorique.

Loos *et al.* [Loos, 1996] ont décrit une méthode sélective de mesure des deux formes avec une limite de quantification de 0,1 µg/L pour les deux composés.

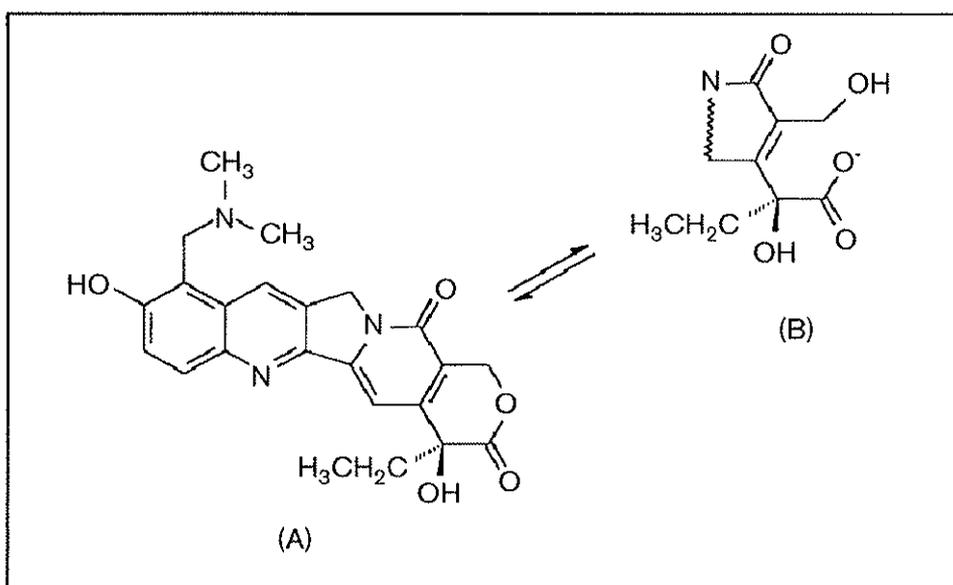
Figure 1. Structure chimique des dérivés de la camptothécine



Compound	Molecular weight	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
Camptothecin	348.36	-H	-H	-H	-H
Topotecan	421.46 ^a	-H	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	-OH	-H
Irinotecan	565.69 ^a	-CH ₂ CH ₃	-H	-O-C(=O)-N(CH ₂) ₄ -N(CH ₂) ₄	-H
SN-38	397.42	-CH ₂ CH ₃	-H	-OH	-H
9-Aminocamptothecin	363.38	-H	-NH ₂	-H	-H
9-Nitrocamptothecin	393.38	-H	-NO ₂	-H	-H
GI-147211	518.57 ^a	-CH ₂ -N(CH ₂) ₄ -N(CH ₃)	-H	-OCH ₂ CH ₂ O-	-H
Exatecan	435.48 ^a	-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₂)-NH ₂	-H	-Cl ₃	-F
Karenitecin	448.60	-H	-CH ₂ CH ₂ Si(CH ₃) ₃	-H	-H

^a Free base.

Figure 2. Structures chimiques des formes lactone (A) et carboxylate (B) du topotécan.



(reproduit de Loos WJ. et al. (2003), Anti-cancer Drugs, 14 :227-232.)

1.3. MECANISMES D'ACTION CYTOTOXIQUE

Les ADN topoisomérases sont des enzymes nucléaires qui réduisent les stress torsionnels de l'ADN superenroulé. Cette action permet à des régions de l'ADN d'être suffisamment exposées et relâchées pour faciliter la réalisation des processus cellulaires essentiels que sont la réplication de l'ADN, la recombinaison et la transcription [Gupta, 1995].

La topoisomérase I est une protéine de 10000 kDa qui se lie de manière covalente à l'ADN double-brin grâce à une réaction réversible de transestérification. Cette réaction entraîne la formation d'un intermédiaire dans lequel une tyrosine de l'enzyme est liée à l'extrémité 3'-phosphate du brin d'ADN, créant ainsi une cassure simple-brin [Champoux, 1978].

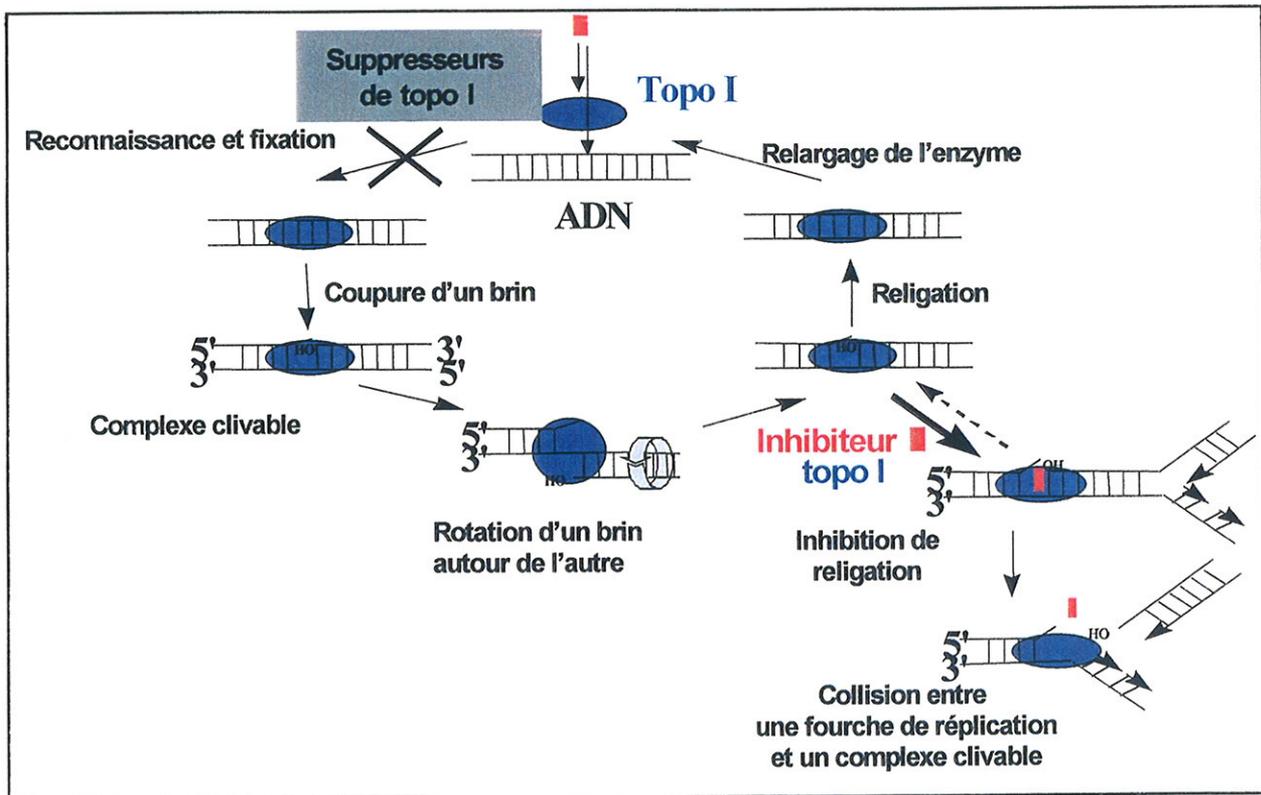
Ce « complexe clivable » facilite la relaxation des torsions dans l'ADN superenroulé, en permettant le passage du simple brin intact au travers de la cassure ou par rotation libre de l'ADN autour du brin non-clivé [Stivers, 1997]. Une fois la contrainte de torsion retirée, l'enzyme répare le brin clivé et se dissocie de la double-hélice relaxée.

Le topotécan se lie au complexe clivable topoisomérase I-ADN normalement transitoire et le stabilise [Hsiang, 1988]. Bien que la molécule n'affecte pas l'action initiale de clivage de la topoisomérase I, l'étape de religation est inhibée, provoquant l'accumulation de cassures simple-brin dans l'ADN. Ces lésions ne sont pas en elles-mêmes toxiques pour la cellule, puisque le brin est réparé dès que l'anticancéreux est éliminé. Cependant, la collision du complexe ternaire topotécan-ADN-topoisomérase I avec la fourche de réplication provoque une cassure double-brin irréversible menant finalement à la mort cellulaire [Tsao, 1993] (figure 3).

Par conséquent, le topotécan est un cytotoxique phase S-spécifique, agissant au cours de la synthèse d'ADN. Ceci a des implications importantes pour l'utilisation clinique de ce médicament, car l'efficacité thérapeutique optimale des cytotoxiques agissant spécifiquement en phase S requiert généralement des expositions prolongées de la tumeur à des concentrations au dessus d'un seuil minimal. En fait, des études récentes ont montré que des administrations répétées de faibles doses de camptothécines, dont le topotécan, à des souris portant des xénogreffes de

tumeurs humaines étaient moins toxiques et avaient une activité antitumorale identique ou meilleure que des schémas d'administrations plus intenses et plus courts [Gerrits, 1997, Guichard, 2001]. Cependant, la cytotoxicité induite par les camptothécines a également été observée sur des cellules ne synthétisant pas activement de l'ADN. Des mécanismes réplication-indépendants de cytotoxicité pourraient impliquer l'induction de sérine-protéases et des endonucléases [Morris, 1996].

Figure 3. Mécanisme d'action des inhibiteurs de topoisomérase I.



1.4. MECANISMES DE RESISTANCE

Divers mécanismes de résistance aux inhibiteurs de topoisomérase I ont été caractérisés *in vitro*, bien qu'il y ait peu d'information sur leur signification lors de l'utilisation en clinique. Ces mécanismes interviennent soit en amont de la cible comme l'accumulation de la molécule, métabolisme, distribution intracellulaire, soit lors des interactions inhibiteur-enzyme. Plus récemment, il a été montré que des événements en aval de la cible tels que la synthèse ou la réparation d'ADN, la progression dans le cycle cellulaire et la régulation de la mort cellulaire, jouent un rôle important dans la sensibilité aux inhibiteurs de topoisomérase I.

Plusieurs protéines d'efflux appartenant à la superfamille de transport transmembranaire ABC ont été impliquées dans la résistance des cellules cancéreuses aux camptothécines. La sensibilité du topotécan au phénotype MDR, associé à l'expression de la glycoprotéine P (Pgp), a été démontrée [Hoki, 1997]. Cependant, la répercussion clinique du transport médié par la Pgp à partir des cellules en tant que mécanisme de résistance vis à vis du topotécan n'est pas claire. En effet, l'ampleur de la résistance *in vitro* au topotécan est sensiblement plus faible que celle observée pour d'autres substrats MDR tels que les vinca-alcaloïdes, les épipodophyllotoxines, les anthracyclines et les taxanes. De plus, les modèles cellulaires tumoraux surexprimant la MDR ne sont pas significativement résistants au topotécan *in vivo*. En revanche, l'expression de MRP semble avoir un effet beaucoup plus marqué sur la sensibilité des cellules cancéreuses au topotécan ainsi qu'à l'irinotécan et la camptothécine [Chen, 1999]. Plus récemment, la surexpression d'un autre transporteur de la famille ABC, la protéine codée par le gène BCRP/MXR/ABCP a été corrélée *in vitro* à la résistance à plusieurs inhibiteurs de topoisomérases [Maliepaard, 1999].

La modification de la localisation cellulaire de la topoisomérase I pourrait constituer un autre mécanisme de résistance aux molécules agissant sur cette enzyme. La topoisomérase I doit être présente dans le noyau pour exercer sa fonction. Une redistribution subcellulaire de l'enzyme du nucléole vers d'autres régions du noyau et du cytoplasme a été observée après traitement avec des dérivés de camptothécines *in vitro* [Danks, 1996]. La relation spécifique entre ce phénomène et le développement de résistance reste à définir.

La résistance aux camptothécines peut également découler d'une diminution de l'expression de la topoisomérase I. Il existe une bonne corrélation *in vitro* entre la sensibilité aux analogues de la camptothécine et les taux de topoisomérase I pour certaines lignées de cellules tumorales [Eng, 1990]. Cependant, le nombre limité de données actuellement disponibles provenant d'études cliniques n'ont pas permis de confirmer cette relation [Kaufmann, 1996].

Une régulation négative de l'expression de la topoisomérase I a été montrée après une exposition prolongée aux camptothécines à la fois *in vitro* et *in vivo* [Beidler, 1995]. En cohérence avec ces résultats, une diminution progressive du nombre de copies de topoisomérase I dans les cellules mononucléaires du sang périphérique isolées de patientes atteintes de cancer ovarien a été détectée durant le traitement par perfusion continue sur 21 jours de topotécan [Hochster, 1999]. Cependant, il n'a pas été défini de relation avec un évènement clinique.

Des mutations menant à une réduction de l'activité catalytique de la topoisomérase I ou de son affinité de liaison à l'ADN ont également été décrites *in vitro* en association avec une résistance à la camptothécine [Rubin, 1994]. De plus, des évènements post-traductionnels tels que phosphorylation de l'enzyme [Pommier, 1990] ou poly-ADP ribosylation [Kasid, 1989] pourraient avoir un impact significatif sur l'activité de la topoisomérase I et sur sa sensibilité aux dérivés de la camptothécine.

Enfin, une activité de réparation de l'ADN augmentée ou des mécanismes de sensibilité réduite aux camptothécines impliquant des évènements intervenant en aval de la génération du dommage à l'ADN et menant à l'apoptose et à la mort cellulaire, pourraient entraîner une résistance au topotécan.

1.5. METABOLISME ET PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES

La pharmacocinétique du topotécan a été très étudiée, aussi bien chez des patients cancéreux adultes qu'en pédiatrie, durant des essais cliniques de phase I et II, à la fois en monothérapie ou en association avec d'autres agents de chimiothérapie. Les paramètres pharmacocinétiques du topotécan administré par voie I.V. en monothérapie sont résumés dans le tableau 1 (page 26), à la fois pour la forme lactone et pour les concentrations totales.

Bien que la forme lactone soit la forme active, la conversion possible de la forme carboxylate en lactone du fait de l'équilibre pH-dépendant entre les deux, suggère qu'une activité cytotoxique est possible quelle que soit la proportion de topotécan sous forme ouverte dans l'espace extracellulaire. Par conséquent, les concentrations totales (lactone plus carboxylate) de topotécan ont un intérêt particulier pour décrire la pharmacocinétique de la molécule.

La voie d'administration habituelle est la voie intraveineuse. Les schémas d'administration avec une perfusion quotidienne de 30 minutes sur 5 jours ou avec une perfusion continue sur 21 jours ont été particulièrement étudiés, puisque ces schémas ont été retenus pour les études cliniques de phase II.

Pour les administrations prolongées, une voie orale a été étudiée, ainsi qu'une administration intrapéritonéale.

1.5.1. Administration intraveineuse

1.5.1.1. Profil plasmatique

Avec le schéma d'administration le plus commun (perfusion de 30 minutes), les concentrations plasmatiques de la forme inactive carboxylate excèdent celle de la forme lactone dans les 5-10 minutes suivant la fin de la perfusion. Le rapport des AUC lactone / AUC totale varie de 0,3 à 0,4 et reste relativement constant pour des doses allant de 0,5 à 2,5 mg/m² [Wall, 1992].

Les taux plasmatiques de la forme lactone ou du topotécan total déclinent de manière biexponentielle après perfusion I.V., selon une demi-vie terminale de 2,4 à

4,3 h. L'évolution des concentrations en fonction du temps de la forme carboxylate peut être décrite par un modèle monocompartmental.

Les concentrations maximales, les concentrations à l'équilibre et l'AUC sont approximativement linéairement corrélées à la dose de topotécan, indiquant une linéarité de la pharmacocinétique [Blaney, 1993, Hochster, 1994, O'Dwyer, 1994, Wall, 1992].

Pour des administrations quotidiennes (perfusion de 30 minutes) sur 5 jours consécutifs [Rowinsky, 1992, Saltz, 1993, van Warmerdam, 1995] et des perfusions continues sur 21 jours [Herben, 1996], il n'a pas été mis en évidence d'accumulation de la molécule.

1.5.1.2. Distribution

Le topotécan a un volume de distribution apparent à l'équilibre (V_{ss}) de près de 130 L. Ceci est cohérent avec le caractère hydrophile de ce composé, qui néanmoins a la capacité de diffuser au niveau intracellulaire. La fraction de topotécan liée aux protéines plasmatiques est de 7 à 35 % pour le topotécan total, ce qui est nettement plus faible que pour les autres camptothécines. La demi-vie du topotécan total est relativement courte : 2 à 3 heures, et sa distribution entre plasma et cellules sanguines est homogène.

Pour la forme lactone, la distribution est très rapide (distribution vers les autres tissus ou hydrolyse en forme carboxylate). Avec un modèle bicompartmental, la demi-vie de distribution initiale ($T_{1/2\alpha}$) varie de 4,1 à 8,1 minutes [Grochow, 1992, van Warmerdam, 1995]. Le volume de distribution du compartiment central varie de 17 à 22 L/m² [Pratt, 1994, van Warmerdam, 1995]. Le topotécan sous forme lactone a une distribution rapide vers le foie et les reins. Le volume de distribution à l'équilibre (V_{ss}) est d'environ 75 L/m² (26 à 563 L/m²) avec une liaison probablement importante de la forme lactone aux composants tissulaires. Le degré de liaison aux protéines plasmatiques est faible avec des valeurs reportées de 21,3% [Smith, Kline & French, 1990] et 6,6% [Cole, 1995]. La forme lactone du topotécan se concentre dans les globules rouges, avec des concentrations à l'équilibre lors d'une perfusion continue 1,7 fois plus importantes que dans le plasma [Cole, 1995].

Les formes lactone et carboxylate du topotécan interagissent peu avec l'albumine *in vitro*, contrairement à la camptothécine. L'absence d'interaction avec l'albumine permet une relative stabilité de la forme carboxylate dans le sang.

Peu de données sont disponibles sur la distribution tissulaire du topotécan. Une pénétration dans le liquide céphalo-rachidien (rapport médian des concentrations LCR/plasma de 45% après une perfusion de 24h), avec une probable accumulation dans ce compartiment, a été montrée [Baker, 1996, Stewart, 1994].

Des concentrations importantes de topotécan sont également retrouvées dans la bile [Wall, 1992] et dans la salive [van Warmerdam, 1995].

1.5.1.3. Métabolisme

Trois métabolites de la molécule, le *N*-desméthyl-topotécan, le topotécan-*O*-glucuronide et le *N*-desméthyl-topotécan-*O*-glucuronide, ont été identifiés récemment dans le plasma, les urines et la bile à de faibles concentrations [Rosing, 1998]. Bien que le cytochrome hépatique P450 ne semble pas intervenir de façon importante dans le métabolisme du topotécan, une étude a montré une clairance d'élimination de la molécule plus élevée chez des enfants recevant de façon concomitante un traitement par dexaméthasone, phénobarbital ou phénytoïne, et réduite chez un patient recevant de la terfénaire [Stewart, 1994]. Des interactions pharmacocinétiques séquence-dépendantes ont également été observées chez des patients recevant un cotraitement par un autre anticancéreux, et notamment le cisplatine. En particulier, l'AUC du topotécan et les toxicités liées à cette molécule sont significativement plus importantes quand le cisplatine est administré avant le topotécan [de Jonge, 2000]. Cet effet pourrait résulter d'une toxicité rénale tubulaire infraclinique induite par le cisplatine [Rowinsky, 1996a].

Il n'a pas été mis en évidence d'interaction pharmacocinétique cliniquement significative entre le topotécan et les autres agents anticancéreux utilisés en association, tels que le paclitaxel, les anthracyclines, l'étoposide la cytarabine et le cyclophosphamide [Rowinsky, 1997].

1.5.1.4. Elimination

La clairance plasmatique totale médiane de la forme lactone est de 29 L/h/m² (de 19 à 73 L/h/m²), et celle du topotécan total de 14 L/h/m² (de 6,5 à 30 L/h/m²).

Le topotécan est en grande partie excrété par les reins. Approximativement 40% (de 26 à 80%) de la dose totale sont retrouvés inchangés dans les urines dans les 24 heures suivant le début d'une perfusion de 30 minutes [Grochow, 1992, Saltz, 1993, Verweij, 1993, Wall, 1992]. Quatre-vingt-dix pour cent du topotécan sont excrétés dans les urines durant les 12 premières heures de collecte d'urine [Wall, 1992].

Contrairement à la camptothécine, le topotécan ne provoque pas de toxicité urinaire (cystite hémorragique) malgré une plus grande excrétion rénale (40% versus 17% pour la camptothécine) [Gottlieb, 1970]. Le topotécan est plus hydrosoluble et donc ne précipite pas au niveau de la vessie. Il semblerait que l'élimination du topotécan résulte de façon prédominante de sa conversion en forme carboxylate, suivie d'une excrétion rénale.

Une relation entre la clairance de la créatinine (CL_{CR}) et la clairance du topotécan (CL) a été observée [Montazeri, 2000, O'Reilly, 1996b]. En comparaison avec les patients ayant une fonction rénale normale (CL_{CR} ≥ 60 mL/min), la clairance du topotécan total est diminuée de 33 et 75 % chez les patients ayant des clairances de la créatinine comprises entre respectivement 40-59 mL/min et 20-39 mL/min.

Les valeurs de clairance et d'excrétion urinaire sont indépendantes de la dose [Rowinsky, 1992, van Warmerdam, 1995]. La clairance rénale du topotécan total varie de 1,0 à 9,4 L/h/m², avec une médiane de 5,5 L/h/m² [Stewart, 1994], ce qui indique l'existence d'une clairance extrarénale.

La présence de concentrations détectables dans la bile suggère la possibilité d'une excrétion biliaire comme autre voie d'élimination. Toutefois, l'élimination du topotécan n'est pas significativement altérée chez les patients présentant une élévation de la bilirubine supérieure à 10 mg/dL [O'Reilly, 1996a].

La phase terminale T_{1/2β} varie de 1,7 à 8,4 heures pour la forme lactone (médiane 3,7 h) et de 2,3 à 4,3 heures (médiane 3,2 h) pour le topotécan total. Le

taux d'élimination de la forme lactone semble plus faible après une perfusion continue qu'avec une perfusion de 30 minutes.

Tableau 1. Paramètres pharmacocinétiques du topotécan administré par voie I.V. dans différentes études de phase I.

Les données sont présentées par leur moyenne \pm écart-type (étendue).

Schéma d'administration	Dose (mg/m ²)	Cmax (µg/L)		CL (L/h/m ²)		Vss (L/m ²)		T _{1/2β} (h)		U _{24h} (%)	Référence
		lactone	total	lactone	total	lactone	total	lactone	total		
perf. 30 min toutes les 3 semaines	2,5-22,5	130-581	185-778	26 ±6,7	8,0 ±3,1	76 ±19	40 ±9,8	3,4±1,1	4,3 ±1,8	40 (22-60)	Wall et al. 1992
perf. 30 min x 5 toutes les 3 semaines	0,5 - 2,5	8,9-35		73±69	30 ±11	26±20	25±19	1,8 ±1,1	2,9±0,7	30 (11-85)	Grochow et al. 1992
	1,25 - 1,5	46-35 ^a	69-65 ^a	127 ^a	21 ^a	184 ^a	85 ^a	1,7 ^a	3,4 ^a	80	Saltz et al. 1993
	0,5 - 1,5	16-34		34 ±9,6		73±27		2,2±0,8		26 (7-59)	Verweij et al. 1993
1 perf. 24h par semaine	1,25 -2,0	2,0-4,6	3,7-6,7	21	14			3,5	3,5		Haas et al. 1994
	2,5 - 10,5	2,8-18	6,7-55	35,0		563		4,3		40±15	Van Wamerdam et al. 1994
perf. 24h toutes les 3 semaines	2,0 - 7,5	2,7-13	6,7-38	28 ±6,5	9,8±3,9			2,9 ±1,1	2,3 ±0,5	93	Blaney et al. 1993 ^b
	2,5 - 5,0	4-10		28		101		5,2		70 ^c	Reid 1992
	10 - 15			29		102		4,3			Abbruzzese et al. 1993
perf. 72h toutes les 3 semaines	0,75 - 1,9	1,7-3,6		19±7,0	6,5±2,4	61±31	21	3,7±10	2,9	68±25 ^d	Stewart et al. 1994 ^b
perf. 21j toutes les 4 semaines	0,6	0,63	1,77	40,2	13,1					40	Creemers et al. 1996

- a valeurs médianes
- b patients pédiatriques
- c excrétion urinaire sur 30h
- d excrétion urinaire sur 96h

Abbréviations et symboles : CL = clairance totale d'élimination plasmatique ; Cmax = concentration plasmatique maximale ; T_{1/2β} = demi-vie d'élimination terminale ; U_{24h} = excrétion urinaire du topotécan total sur 24 h ; Vss = volume de distribution apparent à l'équilibre.

1.5.2. Administration orale

Etant donné la forte activité antitumorale *in vitro* avec des expositions prolongées et l'inconfort pour le patient engendré par des perfusions de longue durée, une forme orale de topotécan a été développée et est actuellement en cours d'évaluation clinique.

La biodisponibilité moyenne du topotécan administré sous forme de solution buvable a été estimée entre 30 et 40% [Herben, 1999, Schellens, 1996]. Le topotécan est absorbé rapidement avec un pic de concentrations plasmatiques atteint entre 0,60 et 0,78h après la prise de la solution buvable. L'alimentation n'a pas d'effet sur l'absorption du topotécan [Herben, 1999].

La demi-vie d'élimination est similaire après administration orale ou intraveineuse.

La concentration maximale plasmatique à dose égale est très inférieure à celle observée avec la forme injectable et est retardée, ce qui pourrait expliquer une toxicité hématologique diminuée [Burriss, 1999].

Après administration de doses identiques (1,5 mg/m²), le rapport des AUC oral/intraveineux de la forme carboxylate est de 0,25 à 0,52 [Schellens, 1996]. Les rapports des AUC lactone/carboxylate sont comparables après administration orale ou intraveineuse, indiquant que la forme carboxylate n'est pas un métabolite de premier passage hépatique.

La faible biodisponibilité orale du topotécan pourrait être expliquée par l'hydrolyse pré-systémique (c'est à dire au niveau de l'intestin) de la forme lactone, entraînant la formation de quantités substantielles de forme carboxylate qui est faiblement absorbée. Seule la forme lactone du topotécan est considérée comme suffisamment lipophile pour traverser les membranes du tractus gastro-intestinal [Davies, 1997].

1.5.3. Pharmacocinétique de population

La variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique du topotécan est relativement importante. Des bases de données conséquentes sont actuellement disponibles (études de phase I, II et III), ce qui permet d'identifier les covariables prédisant les différences entre valeurs individuelles et la valeur moyenne dans la population. De plus, afin de faciliter l'exploration pharmacocinétique des patients, des stratégies de prélèvements limités ont été développées [Montazeri, 2000, van Warmerdam, 1994].

Plusieurs auteurs ont développé des modèles de pharmacocinétique de population afin d'identifier les covariables ayant un impact sur la pharmacocinétique du topotécan. Ces études suggèrent que des caractéristiques des patients et des valeurs biologiques, incluant le sexe, la taille, le poids et la concentration en créatinine sérique peuvent permettre de prédire avec une précision modérée la clairance du topotécan de façon individuelle [Gallo, 2000, Montazeri, 2000, Mould, 2002].

Montazeri *et al.* [2000] ont évalué les variabilités inter- et intra-individuelles de la clairance totale du topotécan. Les concentrations totales de topotécan étaient obtenues chez 31 patients après perfusions de 30 minutes quotidiennes sur 5 jours et analysées à l'aide du logiciel NONMEM en utilisant un modèle à 2 compartiments. Le modèle utilisé reliait la clairance du topotécan à la clairance de la créatinine.

Gallo *et al.* [2000] ont mené une étude chez 82 patients de phase I et ayant reçu des perfusions de 30 minutes quotidiennes sur 5 jours consécutifs, avec des doses allant de 0,45 à 2,0 mg/m²/jour. Le modèle pharmacocinétique utilisé pour décrire les concentrations de topotécan total était un modèle bicompartmental. L'analyse de pharmacocinétique de population a été réalisée à l'aide du logiciel NONMEM. Le modèle de covariable retenu pour prédire la clairance totale incluait le sexe, le poids, la taille et la créatinine sérique des patients.

Mould *et al.* [2002] ont réalisé une analyse chez 245 patients ayant participé à des études de phase I, II ou III. Les concentrations totales de topotécan en fonction du temps étaient décrites selon un modèle à 2 compartiments et élimination d'ordre 1. La clairance totale du topotécan était prédite par un modèle incluant la clairance de

la créatinine, le poids et le statut de performance ECOG (paramètre codé de 0 à 4 selon des critères proposés par l'Eastern Cooperative Oncology Group, correspondant à l'état général du patient, le plus péjoratif étant codé 4).

1.6. ACTIVITE ANTITUMORALE ET SCHEMAS D'ADMINISTRATION

1.6.1. Indications thérapeutiques

La principale indication du topotécan est le traitement de seconde ligne du carcinome ovarien avancé chez les patientes en récurrence d'un traitement précédent avec des dérivés de platine ou des chimiothérapies contenant du paclitaxel. Ceci est appuyé par les résultats d'une étude de phase III dans laquelle des patientes avec un carcinome ovarien avancé, dont la maladie avait progressé pendant ou après traitement par des dérivés platinés en monothérapie, étaient randomisées pour recevoir soit une perfusion de 30 min de topotécan 1,5 mg/m²/j pendant 5 jours soit du paclitaxel 175 mg/m² donné par perfusion de 3h [ten Bokkel Huinink, 1997].

Les taux de réponse objective n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes, et étaient de 20,5% pour les patientes traitées par topotécan et de 13,2% pour celles ayant reçu le paclitaxel (p=0,14). Le temps médian sans progression de la maladie dans le bras topotécan était de 23 semaines, et était significativement supérieur aux 14 semaines observées dans la cohorte recevant le paclitaxel (p=0,002). La survie globale était similaire dans les deux groupes de traitement. La myélosuppression était significativement supérieure avec le topotécan. L'utilisation du paclitaxel en première intention en association avec des dérivés de platine étant maintenant bien établie, le topotécan est devenu un agent très utilisé en deuxième intention chez les patientes ayant un cancer ovarien.

Le topotécan a également reçu l'approbation récemment de la FDA en tant qu'option thérapeutique pour le cancer des poumons à petites cellules. Son utilisation pour cette indication a été établie dans un essai randomisé comparant le topotécan en monothérapie à une association avec le cyclophosphamide, la doxorubicine et la vincristine, chez 211 patients en rechute après avoir reçu une première ligne de chimiothérapie. Le topotécan était aussi efficace que l'association cyclophosphamide/doxorubicine/vincristine en terme de taux de réponse, temps sans

progression de la maladie, et survie globale. Il permettait un meilleur contrôle des symptômes associés à la maladie [von Pawel, 1999].

De plus, le topotécan en perfusion continue sur 5 jours a montré une activité intéressante dans le traitement de certains cancers hématologiques. Des taux de réponse complète de respectivement 27 et 37% ont été atteints dans des études de phase II chez des patients atteints de leucémie myéloïde chronique ou d'un syndrome myélodysplasique [Beran, 1996]. Des réponses objectives ont aussi été observées lors d'essais cliniques de phase I chez des patients souffrant de leucémie myéloïde aiguë [Kantarjian, 1993].

Une activité antitumorale a également été documentée contre plusieurs pathologies malignes pédiatriques incluant rhabdomyosarcome, neuroblastome, rétinoblastome, ostéosarcome et sarcomes des tissus mous [Nitschke, 1998].

Des réponses objectives contre des métastases cérébrales parenchymateuses de cancers ovariens et pulmonaires à petites cellules [Ardizzoni, 1997] et contre des lymphomes primaires non-hodgkiniens du système nerveux central [Ciorda, 2000] ont été observées. Toutefois, l'activité contre les tumeurs primaires du système nerveux central est faible, bien que la molécule traverse rapidement la barrière hémato-encéphalique [Friedman, 1999].

Le topotécan n'a pas montré d'activité significative contre d'autres types de tumeurs courants. Des taux de réponse de 10-15% contre le cancer du sein [Levine, 1999, Mainwaring, 1997], de 0-10% contre les cancers du poumon non-à petites cellules [Lynch, 1994] et le cancer colorectal [Creemers, 1996, Rowinsky, 1998] ont été rapportés.

L'activité du topotécan en monothérapie dans les cancers de l'ovaire et le cancer des poumons à petites cellules a encouragé le développement de traitements en association avec d'autres anticancéreux actifs dans ces pathologies, tels que le cisplatine et le paclitaxel. L'incorporation du topotécan en polychimiothérapie a été difficile du fait de la toxicité hématologique sévère, nécessitant une réduction significative de la dose. Néanmoins, des résultats préliminaires encourageants ont été décrits pour les associations topotécan/cisplatine et topotécan/carboplatine/paclitaxel, données en première ligne pour les patientes

ayant un cancer ovarien avancé, avec des taux de réponse globale de 80-90% et des taux de réponse complète de 24-46% [Bolis, 2001]. Les deux associations sont actuellement évaluées dans des essais cliniques de phase III en comparaison au traitement de référence carboplatine/paclitaxel dans le cancer ovarien avancé. De façon similaire, des taux de réponse de 60-90% ont été observés chez des patients naïfs de chimiothérapie porteurs d'un cancer des poumons à petites cellules traité par topotécan/paclitaxel ou topotécan/paclitaxel/carboplatine [Gray, 2000].

L'activité du topotécan en association avec le cisplatine a également été étudiée chez des patients atteints de cancer des poumons à petites cellules préalablement traités. Les taux de réponse objective étaient respectivement de 28% et 16% chez les patients sensibles et les patients réfractaires [Ardizzoni, 1999]. Ces schémas de traitement sont actuellement évalués de manière prospective dans des essais randomisés.

Enfin, le topotécan a été associé avec des agents utilisés dans le traitement des cancers hématologiques, et particulièrement la cytarabine. Des études de phase II ont montré une activité prometteuse de cette association, avec des rémissions complètes documentées chez 61% des patients avec un syndrome myélodysplasique et 44% de ceux ayant une leucémie myéloïde chronique [Beran, 1999]. Une étude randomisée comparant topotécan/cytarabine *versus* cytarabine/idarubicine chez des patients souffrant de syndromes myélodysplasiques est actuellement en cours.

1.6.2. Schémas d'administration et toxicité

Le schéma d'administration du topotécan le plus étudié et ayant été approuvé pour l'utilisation en clinique est une dose de 1,5 mg/m² administrée quotidiennement par perfusion de 30 minutes sur 5 jours consécutifs, ceci étant répété toutes les 3 semaines [Rowinsky, 1992, van Warmerdam, 1996, van Warmerdam, 1995]. Plusieurs investigations cliniques ont été réalisées afin d'explorer l'administration de topotécan sous forme de perfusion continue, basé sur des études *in vitro* démontrant que l'exposition prolongée à de faibles concentrations de la molécule augmente la chimiosensibilité par rapport à des expositions de courtes durée à de fortes concentrations [Gerrits, 1997]. Plusieurs schémas d'administration ont été étudiés, tels que : une perfusion de 24 heures administrée toutes les semaines ou toutes les

3 semaines, une perfusion de 72h tous les 7,14,ou 21 jours, une perfusion continue sur 5 jours toutes les 3 semaines et une perfusion continue sur 21 jours [Gerrits, 1999].

La dose-intensité de la perfusion continue sur 21 jours excède celle atteinte avec les autres schémas d'administration. Cependant, les doses plus importantes pouvant être atteintes avec ce schéma entraînent une incidence plus importante de thrombocytopénie et d'anémie cumulative [Creemers, 1996]. La vitesse de perfusion recommandée pour les essais de phase II lors d'une perfusion continue sur 21 jours administrée toutes les 4 semaines est de 0,53 mg/m²/jour. Ceci est équivalent à une dose-intensité de 2,8 mg/m²/semaine, soit environ 10% plus élevé que ce qui est atteint avec le schéma de 5 administrations quotidiennes utilisé en pratique clinique.

L'efficacité des schémas d'administration prolongée de la molécule n'est pas encore bien documentée. Un taux de réponse de 35% a été observé pour le schéma de perfusion continue sur 21 jours chez des patientes ayant un cancer ovarien et ayant progressé après avoir reçu un précédent traitement contenant un dérivé de platine [Hochster, 1999]. Cependant ce résultat n'a pas été confirmé dans d'autres études de phase II. De plus, une petite étude de phase II a montré un taux de réponse plus faible pour le schéma comprenant une perfusion continue de 24h par rapport à une perfusion quotidienne de 30 min sur 5 jours, bien que ce dernier schéma ait été associé à une incidence significativement plus grande de neutropénie sévère [Hoskins, 1998]. Une évaluation concluante de cette approche thérapeutique nécessitera de réaliser des études randomisées adéquates et suffisamment puissantes, particulièrement lorsque l'on considère l'hétérogénéité de la population des patientes avec cancer ovarien.

Les schémas de perfusion continue ont également été étudiés de façon approfondie en oncologie pédiatrique. Les doses maximales tolérées pour les enfants sont considérablement plus faibles que celles atteintes chez les adultes (par exemple, 0,3 mg/m²/semaine pour une perfusion continue de 21 jours) [Frangoul, 1999]. L'administration du topotécan par voie orale a aussi été évaluée pour des administrations sur 5, ou 10 jours toutes les 3 semaines ainsi que pour une durée continue de 21 jours [Gerrits, 1999, Herben, 1999]. La dose recommandée pour les

études de phase II est de 2,3 mg/m²/jour pour le schéma de 1 administration quotidienne sur 5 jours toutes les 3 semaines [Herben, 1999], ce qui n'est que 50% supérieur à la dose administrée par voie I.V. selon le même schéma, alors que la biodisponibilité est seulement de 30-40%.

Il a été montré que la toxicité hématologique est dose-limitante pour tous les schémas d'administration du topotécan, et en particulier la neutropénie. Cette toxicité est réversible et non cumulative. Pour les neutropénies sévères, le temps médian d'apparition du nadir est de 9 jours et la durée médiane de 7 jours. Pour les thrombopénies sévères, le temps médian d'apparition du nadir est de 14 jours et la durée médiane de 5 jours. Le tableau 2 reporte les pourcentages d'incidence de ces toxicités hématologiques, évalués chez 445 patientes atteintes de cancer de l'ovaire et ayant reçu une dose de 1,5 mg/m² de topotécan par perfusion de 30 minutes sur 5 jours consécutifs tous les 21 jours (brochure pharmacien Hycamtin 1997).

Tableau 2. Toxicités hématologiques

n = 445	% de patientes lors de la première cure	% de patientes sur la totalité des cures	% de cures par rapport au nombre total de cures
Neutropénie :			
- PNN < 500/mm ³	60%	79%	42%
- fièvre ou infection	16%	21%	7%
Thrombopénie :			
- <25000/mm ³	-	23%	9%
- entre 25000 et 49000/mm ³	-	20%	13%

Une neutropénie sévère (PNN < 500/mm³) a été observée chez des patients avec des dysfonctionnements rénaux modérés ou sévères lorsqu'ils étaient traités au tiers de la dose recommandée [O'Reilly, 1996b]. Une réduction initiale de 50% de la dose quotidienne est recommandée, soit 0,75 mg/m²/j pour les patients non prétraités ou faiblement prétraités et ayant une insuffisance rénale modérée, définie par une clairance de la créatinine (CL_{CR}) comprise entre 20 et 40 mL/min. La dose quotidienne devrait même être réduite à 0,5 mg/m² pour les patients lourdement prétraités. Il n'y a pas de dose recommandée définie pour les patients ayant une

insuffisance rénale sévère ($CL_{CR} < 20$ mL/min). Aucune réduction de dose n'est nécessaire lors d'une insuffisance hépatique [O'Reilly, 1996a].

La dose maximale tolérée pour le schéma perfusion de 30 minutes quotidienne sur 5 jours chez les patients ayant un cancer hématologique est de 4,5 mg/m²/jour [Rowinsky, 1996b]. Les effets indésirables gastro-intestinaux tels que mucite et diarrhée deviennent dose-limitants à ces fortes doses. Les autres toxicités, moins fréquemment rencontrées, sont : nausées, vomissements, mucite, augmentation des transaminases, fièvre, fatigue et rash cutané. Cependant, la plupart de ces effets indésirables non-hématologiques sont généralement considérés comme « acceptables ». La diarrhée est rare et il n'a pas été rapporté de cystite hémorragique.

1.7. RELATIONS PHARMACOCINETIQUE-PHARMACODYNAMIE

Il n'y a pas de données définitives corrélant l'activité antitumorale du topotécan chez l'Homme avec la dose ou une mesure de l'exposition. *In vivo*, il a été montré que l'activité dépend du temps d'exposition au dessus d'une concentration seuil et qu'une exposition continue donne des taux de réponse plus élevés qu'une exposition courte [Houghton, 1995].

Les concentrations requises *in vitro* pour la cytotoxicité sont dans la gamme des concentrations plasmatiques maximales atteintes en clinique avec une perfusion quotidienne de 30 minutes sur 5 jours. En revanche, avec une perfusion continue sur 21 jours, les concentrations atteintes à l'équilibre sont en dessous des concentrations requises pour observer une cytotoxicité *in vitro* [Burriss, 1992].

Hochster *et al* [Hochster, 1997] ont montré une déplétion progressive de topoisomérase I libre dans les lymphocytes du sang périphérique jusqu'au quinzième jour d'une perfusion continue de 21 jours chez des patients.

Une relation possible entre la réponse thérapeutique et la pharmacocinétique du topotécan a été notée dans une étude de phase II chez 33 patients avec un cancer des poumons à petites cellules recevant 2mg/m² quotidiennement sur 5 jours

toutes les 3 semaines [Schiller, 1996]. Les patients ayant une rémission partielle avaient des AUC de la forme lactone sensiblement supérieures.

Des grades de toxicité pour la mucite, la myélotoxicité et la diarrhée ont pu être reliés à la dose, la C_{ss} ou l'AUC de la forme lactone [Gerrits, 1999, Rowinsky, 1994].

Plusieurs études ont montré une relation entre une mesure pharmacocinétique et la toxicité hématologique du topotécan. Le paramètre pharmacocinétique était la dose administrée, la C_{ss} , ou l'AUC de la forme lactone ou du topotécan total. Le paramètre pharmacodynamique étudié était le plus souvent la neutropénie (pourcentage de diminution par rapport à la numération avant traitement) induite par le topotécan, mais certaines études ont étudié la numération plaquettaire. Globalement, le modèle E_{max} donnait des ajustements supérieurs aux équations linéaires (voir tableau 3). Cependant, des études ont montré des résultats contradictoires, avec une absence de relation entre la C_{ss} et la toxicité hématologique [Blaney, 1993, Hochster, 1994].

L'AUC et la C_{ss} du topotécan correspondant aux concentrations totales semblent présenter une valeur prédictive en terme de toxicité aussi importante (voire meilleure) que celles correspondant à la seule forme lactone. Cela suggère que le degré de neutropénie n'est pas simplement dépendant de l'AUC plasmatique de la forme active lactone. La forme carboxylate pourrait intervenir dans la myélosuppression induite par le topotécan du fait de la reversion possible en forme lactone dans l'environnement intracellulaire. A cela s'ajoute le fait que l'analyse des concentrations totales de topotécan est plus fiable que celle de la forme lactone étant donné l'instabilité de cette forme. Ainsi, la mesure des concentrations totales de topotécan pourraient être plus pertinente pour étudier l'effet pharmacologique de cette molécule.

L'identification d'une relation entre les C_{ss} et l'AUC et le degré de neutropénie suggère qu'avec ces paramètres pharmacocinétiques facilement obtenus, la myélosuppression pourrait être prédite et le traitement individuel optimisé.

La dose était également significativement corrélée à la myélosuppression dans ces études, mais n'expliquait qu'une part très faible de la variabilité inter-individuelle pharmacodynamique considérable qui était observée.

L'action pharmacologique d'un agent anticancéreux est dans la plupart des cas plus fortement liée aux concentrations plasmatiques qu'à la dose. Un modèle pharmacodynamique basé sur les concentrations plasmatiques plutôt que sur la dose devrait avoir une utilité clinique plus importante, puisqu'il tient compte de certains processus physiologiques sous-jacents à la variabilité de la réponse. Ce concept a été pris en compte par Stewart *et al.* [Stewart, 1995] qui ont initié un protocole de phase I pour déterminer l'exposition systémique au topotécan maximale tolérée avec une perfusion de 120 heures en pédiatrie. Les concentrations plasmatiques de topotécan étaient déterminées à 1, 4, 8 et 22 h après le début de la perfusion. La dose était ajustée dans les 6h si la C_{ss} calculée différait de plus de 20% de la cible pré-définie pour obtenir l'exposition désirée en topotécan.

Tableau 3. Relations Pharmacocinétique du topotécan – hématotoxicité.

Référence	Etendue des doses (mg/m ²)	Relations pharmacodynamiques
Grochow 1992 ; Rowinsky 1992 *	1,5 – 2,5	Modèle E_{max} sigmoïde décrit la relation entre la dose et/ou l'AUC et le pourcentage de changement du nombre de PNN
Van Warmerdam 1995b *	0,5 – 1,5	Modèle E_{max} sigmoïde décrit la relation entre la dose et/ou l'AUC et le pourcentage de changement du nombre de PNN
O'dwyer 1994 ; Hass 1994 **	1,25 – 2,0	Corrélation sigmoïde entre l'AUC et / ou la C_{ss} et le pourcentage de diminution du nombre de PNN
Hochster 1994 **	0,2 – 0,7	Pas de relation entre C_{ss} et la toxicité hématologique
Van Warmerdam 1995a **	2,5 – 10,5	Modèle E_{max} sigmoïde décrit la relation entre la C_{ss} et/ou l'AUC et le pourcentage de diminution du nombre de PNN
Stewart 1994 **, ***	0,75 – 1,9	Modèle E_{max} sigmoïde décrit la relation entre la C_{ss} et/ou l'AUC et le pourcentage de diminution du nombre de PNN et de plaquettes
Blaney 1993 **, ***	2,0 – 7,5	Pas de relation entre C_{ss} et toxicité hématologique
Zamboni, 2001 *	1,4 – 2,4	Modèle pharmacocinétique-pharmacodynamique reliant l'AUC lactone(0-120h) et l'aire entre le taux de base et la fraction survivante de neutrophiles liée au traitement (0-700h).

* perfusion de 30 minutes

** perfusion continue

***population pédiatrique

2. GENERALITES SUR LA PHARMACOCINETIQUE DE POPULATION ET LA MODELISATION PHARMACOCINETIQUE / PHARMACODYNAMIE

2.1. INTERET ET DEFINITIONS

La pharmacocinétique est l'étude en fonction du temps (cinétique) des différents processus (Absorption, Distribution, Métabolisme et Excrétion, ou ADME) gouvernant le devenir d'un médicament dans l'organisme.

La pharmacodynamie est l'étude, en fonction du temps, de l'intensité, de la durée et du type d'action (thérapeutique et/ou toxique) d'un principe actif.

En d'autres termes, la pharmacocinétique représente l'effet de l'organisme sur le médicament alors que la pharmacodynamie reflète l'action du principe actif sur l'organisme.

2.1.1. Pharmacocinétique de population

La pharmacocinétique de population désigne une technique générale d'analyse des données qui permet d'estimer à la fois la valeur centrale des paramètres pharmacocinétiques dans une population donnée et leur variabilité inter-individuelle. Cette technique d'analyse extrait les paramètres pharmacocinétiques moyens et calcule leur dispersion (variance et distribution statistique) au sein d'un groupe d'individus [Sheiner, 1984]. En d'autres termes, elle permet de combiner une information individuelle (en provenance d'un individu donné) avec une information de groupe issue d'une population représentative du patient traité. Ainsi, la conjonction de cette information individuelle avec l'information de groupe permet de mieux apprécier les paramètres moyens de la population ainsi que ceux propres à chaque patient.

L'objectif de la pharmacocinétique de population est de pouvoir expliquer la variabilité inter-individuelle afin d'identifier des sous-populations « à risque ». L'avantage de cette technique réside dans l'étude des corrélations entre les

paramètres pharmacocinétiques et des covariables (caractéristiques démographiques, physiopathologiques, biologiques, etc...) explicatives.

La pharmacocinétique de population représente notamment une application de choix pour les agents anticancéreux et tous les médicaments possédant un index thérapeutique étroit et une variabilité pharmacocinétique importante nécessitant parfois un « drug monitoring » (suivi thérapeutique) en pratique clinique.

2.1.2. Méthodologie NONMEM

La méthodologie NONMEM (NON linear Mixed Effects Model) détermine en une étape unique les paramètres moyens de population et leurs variabilités.

Selon cette méthodologie, les effets fixes (concentrations, doses, valeurs moyennes des paramètres, coefficients de régression entre paramètres moyens et covariables) et les effets aléatoires (variabilité sur les paramètres de population) sont estimés en une étape unique par une analyse de régression dérivée de la méthode des moindres carrés étendus (principe du maximum de vraisemblance) [Sheiner, 1977]. Cette approche permet au logiciel NONMEM d'estimer, à partir d'un nombre limité de prélèvements par patient, une valeur moyenne des paramètres pharmacocinétiques dans la population étudiée et de modéliser une variance sur chaque paramètre estimé [Beal, 1982].

2.1.3. Estimation Bayésienne

L'analyse individuelle classique nécessite un nombre de prélèvements suffisants afin de décrire un profil pharmacocinétique complet (absorption, distribution et élimination). Or, les données traitées par l'analyse de population sont en général des données très parcellaires. On ne peut parfois disposer que d'un seul prélèvement par patient. Dans ce cas, l'analyse pharmacocinétique classique individuelle est incapable de modéliser les paramètres pharmacocinétiques.

La méthode Bayésienne calcule les paramètres individuels de façon précise et exacte à partir d'un nombre limité de prélèvements optimisés (limited sampling strategy – LSS). Pour cela, l'analyse Bayésienne combine à la fois les informations provenant de l'analyse de population (valeurs moyennes des paramètres et leur distribution statistique dans la population) et les informations provenant de l'individu

(quelques concentrations en nombre limité) [Sheiner, 1982]. L'approche Bayésienne calcule des paramètres individuels « les plus proches de la réalité » (ceux que l'on obtiendrait avec un protocole de prélèvements « classique » complet).

2.1.4. Application à l'adaptation individuelle de dose

Il est maintenant largement reconnu que l'adaptation individuelle de la dose pour les médicaments à faible marge thérapeutique est nécessaire. Pour les molécules n'entraînant pas de toxicité aux doses ou aux concentrations plasmatiques proches de celles requises pour obtenir l'effet thérapeutique, il n'y a pas de nécessité ou d'intérêt particulier à optimiser ou individualiser la dose. Dans ces circonstances, les patients sont en effet traités avec des doses suffisamment élevées pour atteindre des concentrations thérapeutiques. En revanche, certains médicaments tels que les agents antitumoraux, qui entraînent fréquemment une toxicité aux doses thérapeutiques, doivent faire l'objet d'une optimisation individuelle de dose.

Les molécules candidates à une adaptation individuelle de dose guidée par la pharmacocinétique doivent répondre à plusieurs critères : tout d'abord, une relation doit être établie entre les concentrations plasmatiques et l' (les) effet(s) pharmacodynamique(s). Deuxièmement, une large variabilité interindividuelle au niveau de la distribution et/ou de l'élimination de la molécule doit être observée, celle-ci pouvant résulter de conditions génétiques ou physiopathologiques. Un autre critère pourrait être ajouté concernant la faisabilité technique de l'adaptation de dose.

Toutefois, il peut y avoir des différences importantes dans la sensibilité de patients à une concentration plasmatique donnée d'un médicament, ce que l'on pourrait qualifier de variabilité PK-PD interindividuelle.

Le but évident de l'adaptation posologique individuelle est de maximiser la probabilité de produire l'effet thérapeutique désiré tout en minimisant la probabilité d'un événement toxique. Avec les médicaments anticancéreux, cet objectif est souvent modifié afin de chercher la probabilité maximale de produire l'effet thérapeutique désiré en produisant une toxicité acceptable. Ainsi, l'adaptation de dose en oncologie clinique requiert de définir des relations entre la

pharmacocinétique de la molécule et ses effets pharmacodynamiques, c'est à dire l'activité antitumorale et/ou la toxicité.

2.1.5. Relations Pharmacocinétique-Pharmacodynamie (PK-PD) en oncologie clinique et rationnel pour l'adaptation de dose guidée par la pharmacocinétique.

Puisque la pharmacocinétique d'un médicament peut être variable d'un individu à un autre, les réponses thérapeutiques et toxiques sont fréquemment mieux corrélées aux concentrations plasmatiques ou à l'exposition du patient à cette molécule (par exemple l'AUC) qu'à la dose administrée.

Sur la base de ces critères, les médicaments anticancéreux sont clairement des candidats pour l'adaptation pharmacocinétique de la posologie, bien qu'il existe des problèmes spécifiques.

Contrairement à d'autres médicaments, en oncologie clinique les effets pharmacodynamiques sont retardés : les toxicités principales (neutropénie, mucite,...) sont observés une ou deux semaines après la fin du traitement et les réponses tumorales ou les toxicités cumulatives peuvent être observées après plusieurs cycles de chimiothérapie.

Un autre point important pour les médicaments anticancéreux concerne la pertinence des relations PK-PD (entre pharmacocinétique et activité ou pharmacocinétique et toxicité), qui doit être vue dans le contexte d'utilisation de la molécule : pour un traitement palliatif, une toxicité modérée est le premier objectif. Par conséquent, les relations pharmacocinétique/toxicité ont une valeur si elles peuvent être exploitées afin d'atteindre cet objectif. Au contraire, si le traitement est à visée curative, l'objectif est d'obtenir un effet thérapeutique optimal au prix d'une toxicité éventuellement plus importante. Pour atteindre cet objectif, des relations pharmacocinétique/activité peuvent donc avoir une utilité.

Pour les médicaments anticancéreux, les paramètres pharmacocinétiques pertinents utilisés pour les relations PK-PD sont généralement l'AUC ou la concentration plasmatique à l'équilibre (C_{ss}). Le pic des concentrations plasmatiques (C_{max}) ou la durée pendant laquelle une concentration est maintenue au dessus d'un certain seuil peuvent aussi être utilisés.

La réponse thérapeutique est décrite soit par des paramètres discontinus (réponse/pas de réponse), soit par des paramètres continus tels que le temps jusqu'à progression, ou la survie. Pour la toxicité, deux types de paramètres peuvent également être considérés : les paramètres quantitatifs comme le pourcentage de réduction du nombre de leucocytes, polynucléaires ou plaquettes, et les paramètres semi-quantitatifs définis par les grades de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

Des modèles mathématiques (Hill modifié linéaire, exponentiel) ont été utilisés pour décrire les effets pharmacodynamiques et les relier à la pharmacocinétique [Ratain, 1990].

Les relations entre la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des médicaments anticancéreux a été revue par de nombreux auteurs [Chatelut, 2003, Evans, 1989, Masson, 1997, Ratain, 1990]. De nombreux exemples ont été reportés pour les relations pharmacocinétique/toxicité pour des agents anticancéreux et concernaient principalement les relations entre la toxicité hématologique et les paramètres pharmacocinétiques [Canal, 1998]. Le topotécan ne fait pas exception.

2.2. MODELISATION PHARMACOCINETIQUE-PHARMACODYNAMIE DE POPULATION – APPLICATION A LA LEUCOPENIE ET LA NEUTROPENIE

Une composante de l'optimisation du traitement anticancéreux est l'établissement de relations entre les concentrations de la molécule et la myélosuppression, qui est dose-limitante pour de nombreux agents antitumoraux. Jusqu'à présent la majorité des études PK-PD concernant les médicaments anticancéreux se sont limitées à une relation entre une variable permettant d'estimer l'exposition à la molécule (notamment l'aire sous la courbe des concentrations au cours du temps ou le temps passé au dessus d'une concentration seuil) et la seule valeur du nadir observé. Pour cela, des modèles empiriques tels que le modèle E_{max} (sigmoïde) ont été utilisés. Mais dans ce cas, l'information pertinente que représente la durée de la neutropénie, directement liée au risque infectieux, n'est pas considérée. Par conséquent, il s'avère utile de développer des modèles pouvant

expliquer et prédire à la fois le degré et la durée de la toxicité hématologique après différents schémas d'administration.

Peu de modèles permettant de décrire le décours entier de la neutropénie ont été développés :

Karlsson a utilisé des modèles empiriques pour décrire la relation entre l'exposition et l'évolution de la leucopénie [Karlsson, 1995, Karlsson, 1998]. Ces modèles utilisent une fonction mathématique (spline cubique) pour décrire le décours des leucocytes au cours du temps. Ces modèles permettent de décrire et quantifier de façon satisfaisante la leucopénie, mais ne caractérisent pas les mécanismes sous-jacents aux effets pharmacodynamiques observés et prédisent mal les conséquences d'un changement de dose ou de schéma d'administration.

Des modèles plus mécanistiques, c'est à dire d'avantage basés sur la physiologie, sont préférables, car ils sont généralement plus prédictifs et permettent d'estimer des paramètres correspondant à des processus et des conditions réels. Les modèles physiologiques idéaux séparent des paramètres de système, communs pour les différentes molécules, et des paramètres spécifiques d'une molécule donnée. L'intérêt de l'application d'un tel modèle en clinique réside dans la possibilité de prendre en compte les changements dans le fonctionnement physiologique d'un individu et de prédire leur répercussion sur l'effet pharmacodynamique. Des caractéristiques du patient peuvent être incorporées dans le modèle et peuvent aider à identifier des sous-groupes thérapeutiques et améliorer les prédictions individuelles. La séparation des paramètres liés au système de ceux liés au médicament est courant en modélisation pharmacocinétique basée sur la physiologie (Physiology-Based Pharmacokinetics ou PBPK), et les paramètres liés au système sont alors en général fixés à des valeurs trouvées dans la littérature. Ce concept a également été appliqué en modélisation pharmacocinétique-pharmacodynamie [Van der Graaf, 1999], mais dans ce cas, les paramètres de système sont en général estimés.

Quelques modèles PK-PD basés sur la physiologie ont donc été établis afin d'estimer le décours complet de la myélosuppression [Friberg, 2000, Friberg, 2002, Minami, 1998, Zamboni, 2001]. L'architecture et la cinétique de la granulocytopoïèse forment la base physiologique de ces modèles. Les modèles de Minami [1998] et

Zamboni [2001] dérivent des modèles « indirects » (ou « à réponse pharmacodynamique indirecte ») décrits initialement par Jusko et collaborateurs [Dayneka, 1993]. Dans ces modèles, la présence d'un « délai » dans le modèle permettait de dissocier l'exposition à la molécule et la diminution des leucocytes. Dans le modèle de Friberg [2000 et 2002], des compartiments de transit permettaient d'introduire ce temps de délai en mimant la chaîne de maturation des leucocytes ou des granulocytes dans la moelle osseuse. Ce modèle incluait également un paramètre de « feed-back » permettant de décrire le rebond de leucocytes observé après la leucopénie et nécessaire pour la modélisation de cycles de traitement successifs. Friberg et collaborateurs ont utilisé des données pharmacodynamiques relativement riches, particulièrement dans le modèle animal, avec différents schémas d'administration. Cependant, en pratique clinique, les prélèvements sont beaucoup plus épars et le recueil des données souvent incomplet. Des données pharmacodynamiques éparses imposent des limitations dans la complexité du modèle. Le modèle développé par Friberg et collaborateurs est relativement simple et comprend des paramètres de système interprétables. Ce modèle a été validé pour plusieurs anticancéreux de classes différentes (docetaxel, paclitaxel, étoposide, 2' – déoxy-2' méthylidèncytidine, irinotecan et vinflunine) [Friberg, 2002]. Dans notre étude, ce dernier modèle sera décrit en détail et appliqué aux données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de topotécan administré selon deux voies (orale et intraveineuse) et différents schémas d'administrations.

CHAPITRE 2 : MODELISATION DE LA NEUTROPENIE INDUITE PAR LE TOPOTÉCAN.

I. BUT DE L'ETUDE

Cette étude était basée sur l'analyse rétrospective de données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, provenant de patients traités par topotécan et inclus dans différentes études cliniques. Le topotécan avait été administré selon des voies d'administrations différentes (oral et I.V.) et des schémas d'administrations différents (5 à 21 jours de traitement). Au préalable, une étude pharmacocinétique de population avait été réalisée à partir de ces mêmes données, permettant d'obtenir des paramètres pharmacocinétiques et générer les profils de concentration en fonction du temps pour chaque individu [Leger, 2003].

Les objectifs de cette étude étaient les suivants :

1/ Montrer de quelle manière un modèle PK-PD de population « semi-physiologique » tel que décrit par Friberg *et al.* [Friberg, 2002], peut être appliqué à la description de la neutropénie engendrée par le topotécan ;

2/ Caractériser les variabilités PK-PD inter-patients et intra-patient et identifier les covariables démographiques, biologiques ou physiopathologiques pouvant expliquer une partie de cette variabilité ;

3/ Illustrer les éventuelles applications de ce type de modèle en pratique clinique.

II. MATERIEL ET METHODES

1. PHARMACOCINETIQUE DE POPULATION DU TOPOTÉCAN

1.1. PATIENTS ET SCHEMAS D'ADMINISTRATION

Une étude rétrospective a été réalisée à partir de données provenant de 190 patients (tableau 4) ayant reçu du topotécan par voie I.V. (n= 72) ou par voie orale (n= 118), en monothérapie ou en association avec du cisplatine (n= 63). Les patients, traités pour des cancers ovariens ou pour diverses tumeurs solides, avaient été inclus dans 5 études cliniques de phase I différentes (n=173), ou avaient été prélevés afin d'adapter la posologie de topotécan lors de suivi thérapeutique de routine (n=17). Les données de topotécan administré par voie I.V. provenaient de Toulouse et les données orales provenaient de Rotterdam.

Plusieurs schémas d'administration du topotécan étaient utilisés : pour la voie I.V., des perfusions de 30 minutes quotidiennes sur une durée de 5 à 13 jours, selon des doses de 0,2 à 2,4 mg/m²/j. Pour la voie orale, des schémas sur des durées de 5 à 21 jours avaient été administrés, comprenant 1 à 2 administrations quotidiennes sous formes de gélules, et des doses allant de 0,15 à 2,7 mg/m²/j.

Tous les patients avaient signé un consentement éclairé pour participer aux différentes études après acceptation des protocoles par les comités d'éthique locaux ou régionaux.

Tableau 4. Caractéristiques des études cliniques utilisées dans l'analyse.

voie	n	Indication et type d'étude	schéma d'administration	dose (mg/m ² /j)
iv	39	Cancer ovarien ; adaptation individuelle de dose	1 fois par j x 5 j toutes les 3 s	0,2 à 2,4
iv	16	Tumeurs solides ; phase I	1 fois par j x 5, 7, 10 ou 13 j	0,2 à 1,0
oral	55	Tumeurs solides ; phase I	1 ou 2 fois par j x 5, 10 ou 21 j	0,15 à 2,7
oral	55	Tumeurs solides ; phase I, association au cisplatine	1 fois par j x 5 j toutes les 3 s	0,75
oral	8	Tumeurs solides ; association au cisplatine	1 fois par j x 5 j toutes les 3 s	0,45 ou 0,6
iv	17	Cancer ovarien ; suivi thérapeutique en routine	1 fois par j x 5 j toutes les 3 s	0,2 à 1,5

n : nombre de patients ; j : jours ; s : semaines

1.2. PRELEVEMENTS SANGUINS ET DETERMINATION DES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES

Les données pharmacocinétiques utilisées étaient celles des deux premiers cycles de topotécan (cycles espacés de 21 jours). Le nombre total de concentrations plasmatiques en fonction du temps était de 2064 : de 2 à 21 par patient (médiane 15) au cycle 1 et de 2 à 18 par patient (médiane 7) au cycle 2. Les prélèvements pharmacocinétiques étaient réalisés au premier jour (n=190 patients) et au dernier jour (n= 175 patients) du cycle 1 ; ainsi qu'au premier jour (n= 93 patients) et au dernier jour (n= 47 patients) du cycle 2.

En ce qui concerne les données provenant de l'Institut Claudius Regaud, les taux plasmatiques de topotécan total (formes lactone et hydroxy-acide) étaient déterminées selon une méthode dérivée de celle de Rosing [Rosing, 1995] par chromatographie liquide haute performance (HPLC) couplée à une détection fluorimétrique (longueur d'onde d'excitation 361 nm, et d'émission 527 nm). Le dosage était réalisé sur colonne Prontosil C18 de porosité interne 5 µM. La phase mobile contenait 10 % d'acide 1-hexane sulfonique 0,1 M (dans du méthanol), 31 % de méthanol et 59 % de TEMED 0,012 M à pH 6. L'étendue de la gamme de calibration, constituée de 7 points, était de 0,5 à 100 ng/mL. La limite de quantification était de 0,5 ng/mL. Après une étape de précipitation par un mélange de méthanol et d'acide perchlorique (50/50 ,v/v) et de centrifugation, les échantillons étaient conservés à -20°C jusqu'à l'injection. Le coefficient de variation de la méthode pour la précision était inférieur à 15%.

Pour les données provenant de Rotterdam, les concentrations plasmatiques de topotécan étaient obtenues selon une méthode de chromatographie liquide haute performance différente, permettant la détermination simultanée des formes lactone et carboxylate [de Jonge, 2000]. Pour cette méthode de dosage, la précision, la reproductibilité et la répétabilité étaient inférieures à 15%. La limite de quantification était de 0,1 ng/mL.

1.3. MODELE PHARMACOCINETIQUE DE POPULATION

Les concentrations totales en topotécan ont été analysées à l'aide du logiciel NONMEM [Beal and Sheiner, 1982] (version V, level 1.1) selon la méthode d'estimation FOCE (First-Order Conditional Estimation) et la « sub-routine » PREDPP (module ADVAN 4 TRANS 4). Un modèle d'erreur proportionnel était utilisé pour l'estimation des variabilités inter-individuelles.

Le modèle pharmacocinétique utilisé afin de décrire simultanément les concentrations totales de topotécan administré par voie orale ou par voie I.V. a été mis au point préalablement et décrit par ailleurs [Leger, 2003]. Brièvement, il s'agit d'un modèle avec absorption d'ordre 1 et « lag-time » (données orales) et un modèle bicompartimental avec élimination d'ordre 1 à partir du compartiment central. Les covariables incluses dans le modèle pharmacocinétique de population étaient la clairance de la créatinine sur la clairance d'élimination du topotécan et le poids sur le volume central de distribution. Ce modèle permet également de tenir compte de la variabilité intra-individuelle des paramètres pharmacocinétiques et d'analyser simultanément les deux explorations pharmacocinétiques au cours d'un même cycle. Les données du cycle 2 ont été analysées séparément de celle du cycle 1 afin d'obtenir des paramètres individuels *posthoc* spécifiques.

Les paramètres pharmacocinétiques individuels étaient ensuite utilisés pour générer les profils complets de concentrations en fonction du temps dans le modèle pharmacocinétique-pharmacodynamique.

Les paramètres moyens du modèle pharmacocinétique, ainsi que les variabilités inter-individuelles et inter-occasion associées sont présentés dans le tableau 5 (page suivante).

Tableau 5. Paramètres du modèle pharmacocinétique décrivant les données I.V. et orales de topotécan.

Modèle de covariable	moyenne (\pm IC 95%)	CV (%)
<ul style="list-style-type: none"> CL(L/h) = $\theta_1 + \theta_2 \times \text{CrCL}$ 	$\theta_1 = 11,8 (4,5)$	30
	$\theta_2 = 1,90 (1,16)$	
Variabilité inter-occasion sur la CL		18
<ul style="list-style-type: none"> Volume central : V1 (L) = $\theta_3 \times \text{Poids}$ 	$\theta_3 = 0,58 (0,13)$	39
Variabilité inter-occasion sur V1		49
<ul style="list-style-type: none"> Volume périphérique : V2 (L) = θ_4 	$\theta_4 = 45,5 (7,0)$	46
<ul style="list-style-type: none"> Clairance intercompartmentale : Q (L/h) = θ_5 	$\theta_5 = 49,2 (16,9)$	80
<ul style="list-style-type: none"> Biodisponibilité : F (%) = θ_6 	$\theta_6 = 32,4 (3,9)$	22
Variabilité inter-occasion sur F		28
<ul style="list-style-type: none"> Constante d'absorption : Ka (h^{-1}) = θ_7 	$\theta_7 = 1,7 (0,6)$	64
<ul style="list-style-type: none"> Lag-time (h) = θ_8 	$\theta_8 = 0,17 (0,03)$	13

CrCL : Clairance de la créatinine calculée selon l'équation de Cockcroft et Gault (L/h)

IC95% : intervalle de confiance à 95%

CV% : Coefficient de variation en % de la variabilité interindividuelle ou de la variabilité interoccasion (inter-jours)

2. MODELE PHARMACODYNAMIQUE

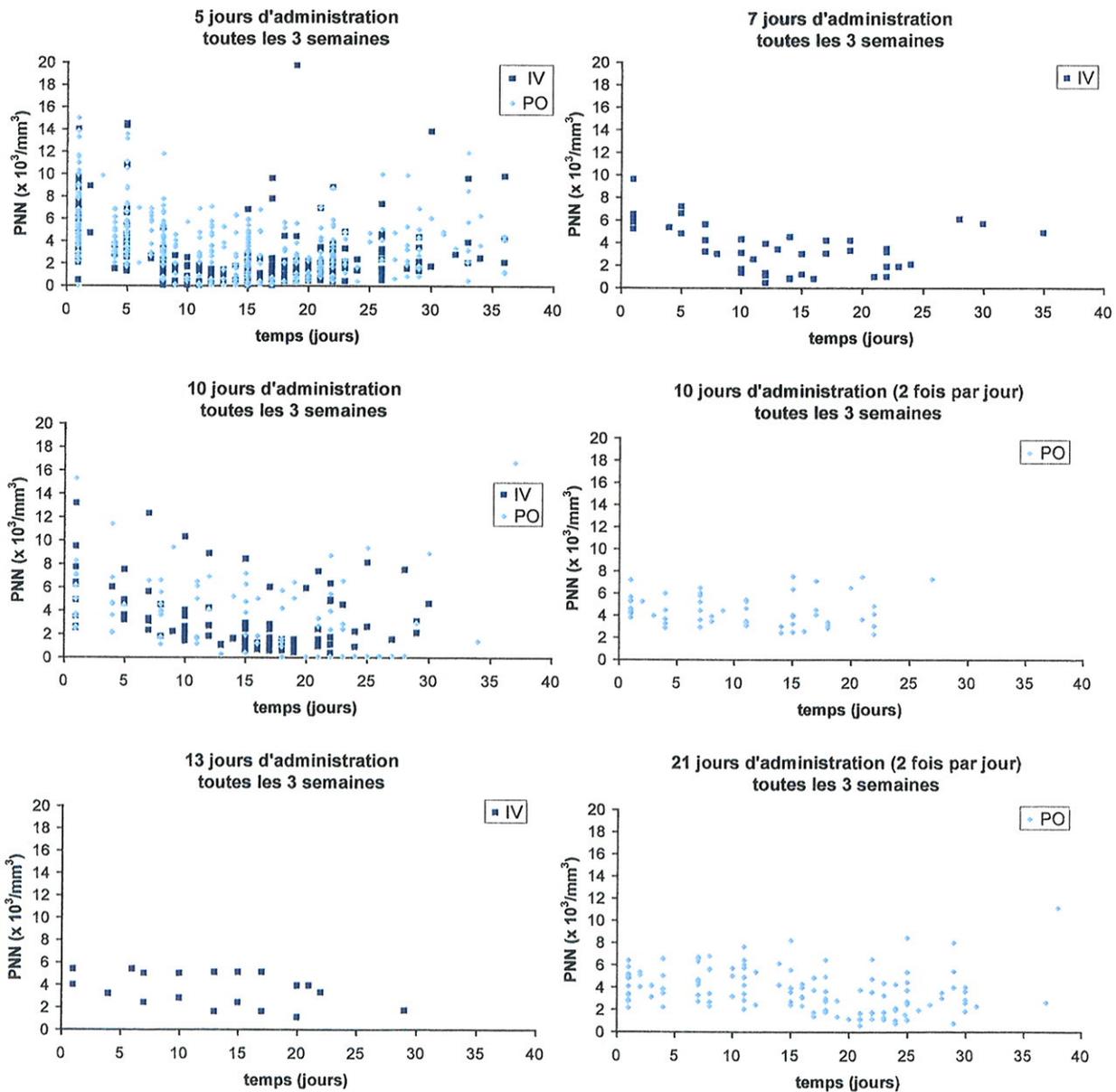
2.1. FICHER DE DONNEES

Les valeurs de polynucléaires neutrophiles (PNN) au cours des deux premiers cycles de traitement ont été analysées. Un patient de l'étude pharmacocinétique a été écarté de l'analyse car il n'avait pas de données pharmacodynamiques (patient 40, voie I.V.). Plusieurs numérations-formules sanguines étaient réalisées au cours d'un cycle afin de surveiller une éventuelle toxicité hématologique. Un total de 1232 observations (189 patients) a été recueilli au cycle 1 et 406 (85 patients) au cycle 2. Le nombre moyen de numérations-formules sanguines par patient était de 7 (2 – 17)

au cycle 1 et de 5 (1 – 12) au cycle 2. La valeur médiane basale (avant traitement) de polynucléaires neutrophiles (PNN) était de $5 \times 10^3/\text{mm}^3$ (2 – $51 \times 10^3/\text{mm}^3$).

Le profil des PNN au cours du cycle 1 est présenté dans la figure 4 pour chaque schéma d'administration. Deux valeurs supérieures à 20×10^3 PNN/ mm^3 (schéma sur 5 jours, I.V.) ont été supprimées de la représentation graphique pour une meilleure lisibilité.

Figure 4. Valeurs individuelles de PNN au cours du temps par schéma d'administration



2.2. MODELE PHARMACODYNAMIQUE SEMI-PHYSIOLOGIQUE

Le modèle structural pharmacodynamique comprend 5 compartiments. Le premier compartiment (Prol) représente les cellules souches et les progéniteurs, c'est à dire les cellules capables de proliférer. Les trois compartiments suivants (Transit) sont des compartiments de transit mimant la chaîne de maturation des polynucléaires. Le dernier compartiment (Circ) est le compartiment au niveau duquel les polynucléaires circulants sont observés.

La chaîne de maturation, comprenant 3 compartiments et des constantes de transfert (k_{tr}) entre ces compartiments, permet d'introduire un délai entre l'administration du médicament et l'effet observé. La génération de nouvelle cellules dans le compartiment de prolifération (Prol) dépend du nombre de cellules présentes dans ce compartiment. Une constante de vitesse de prolifération (k_{prol}) détermine la vitesse de prolifération cellulaire. Le modèle comprend également un mécanisme de rétrocontrôle à partir des cellules circulantes ($Circ_0/Circ$)^γ. La boucle de rétrocontrôle est nécessaire afin de décrire le rebond de cellules (c'est à dire un nombre de PNN plus important que le taux basal [$Circ_0$]). Celle ci permet de tenir compte du fait que la vitesse de prolifération peut être affectée par des facteurs de croissance endogènes et des cytokines, libérés entre autres lors d'une neutropénie.

Les équations différentielles décrivant le modèle sont les suivantes :

$$dProl/dt = k_{prol} \cdot prol \cdot (1 - E_{TPT}) \cdot (Circ_0/Circ)^\gamma - k_{tr} \cdot prol \quad (1)$$

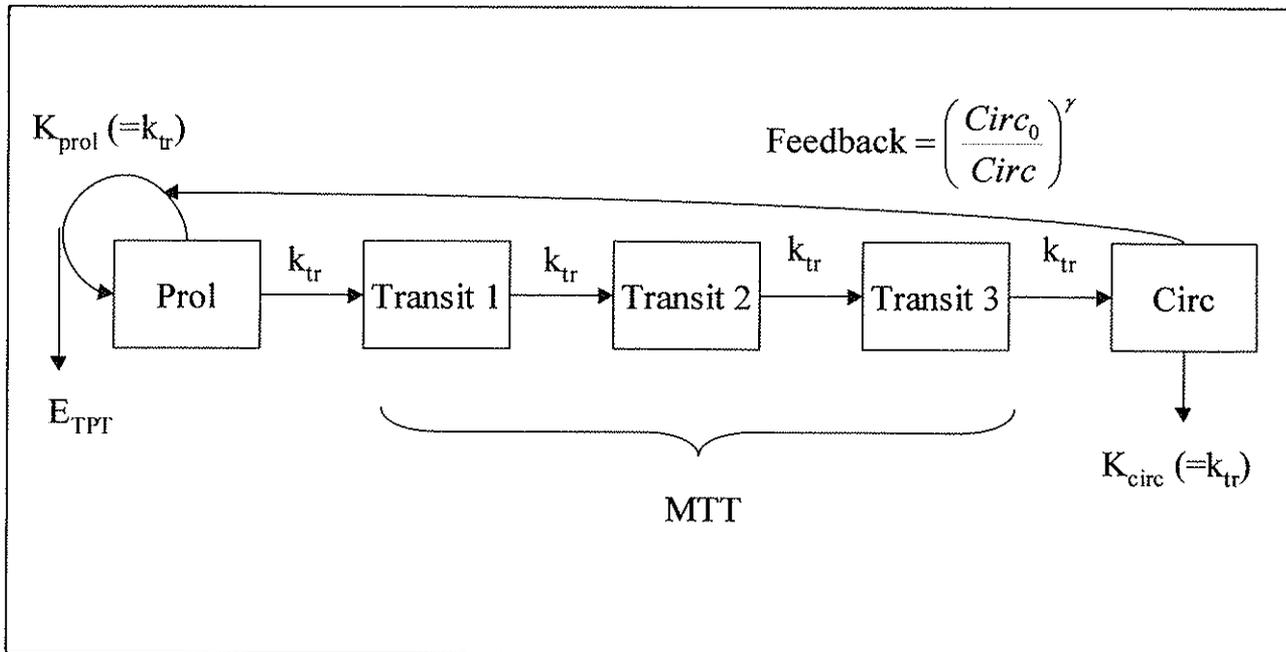
$$dTransit1/dt = k_{tr} \cdot Prol - K_{tr} \cdot Transit1 \quad (2)$$

$$dTransit2/dt = K_{tr} \cdot Transit1 - K_{tr} \cdot Transit2 \quad (3)$$

$$dTransit3/dt = K_{tr} \cdot Transit2 - K_{tr} \cdot Transit3 \quad (4)$$

$$dCirc/dt = K_{tr} \cdot Transit3 - K_{circ} \cdot Circ \quad (5)$$

Figure 5. Structure du modèle pharmacocinétique-pharmacodynamique décrivant la myelosuppression induite par le topotécan.



La présence de topotécan dans le compartiment central (Conc) est responsable d'une perte cellulaire exprimée par la fonction E_{TPT} , qui était modélisée par une fonction linéaire $E_{\text{TPT}} = (\text{PENTE} \times \text{Conc})$, où Conc correspond à la concentration de topotécan au niveau du compartiment central. L'effet est donc directement proportionnel aux concentrations de la molécule dans le compartiment central.

Dans les compartiments de transit, l'hypothèse est faite que la seule perte de cellule est vers le compartiment suivant. Puisque les cellules capable de proliférer se différencient en des cellules plus matures, la concentration de cellules est maintenue par la division cellulaire. A l'état d'équilibre, $d\text{Prol}/dt = 0$, et par conséquent $k_{\text{prol}} = k_{tr}$. Afin de minimiser le nombre de paramètres à estimer dans le modèle, k_{circ} a été fixé à la valeur de k_{tr} . Pour améliorer l'interprétabilité, le temps moyen de transit est estimé est défini de la manière suivante : $\text{MTT} = (n+1)/k_{tr}$ où n est le nombre de compartiments de transit, soit 3. Ainsi, les paramètres du modèle structural à estimer sont : Circ_0 , MTT , γ et PENTE . Pour la cohérence, la variabilité interindividuelle a toujours été estimée uniquement pour Circ_0 , MTT et PENTE . Par la suite, le paramètre Circ_0 a été renommé « BASE » (pour taux basal de PNN).

Les paramètres du modèle étaient estimés grâce à une analyse de population, non linéaire à effets mixtes, les données de tous les patients étant analysées simultanément. Les paramètres du modèle de population devant être estimés étaient les effets fixes, correspondant à un individu « typique » (ou moyen), et des effets aléatoires, avec des valeurs de variabilité inter-individuelle des paramètres (IIV) et des valeurs de variabilité résiduelle entre les prédictions individuelles et les observations. Pour la variabilité inter-individuelle, une distribution log-normale des paramètres étaient utilisés de la manière suivante : $P_i = TVP \cdot \exp(\eta_i)$, où TVP est la valeur typique du paramètre dans la population, P_i la valeur individuelle du paramètre, et η_i la déviation individuelle. Les η_i s sont des variables aléatoires distribuées symétriquement autour de la moyenne 0, avec une variance estimée par le modèle.

L'erreur résiduelle était modélisée avec une composante additive et une composante proportionnelle afin de décrire au mieux les données (taux sanguins de polynucléaires neutrophiles).

Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel NONMEM, version V [Beal, 1992].

Les méthodes de premier ordre (first-order ou FO) utilisées lors d'une analyse avec le logiciel NONMEM, sont basées sur la linéarisation des séries de Taylor de la prédiction, en tenant compte de la dépendance des paramètres. La dérivée de la fonction peut être évaluée à la valeur de la population (méthode FO, « First Order ») ou à la valeur individuelle du paramètre (méthode FOCE, « First Order Conditional Estimation »). La méthode FOCE demande des temps de calculs beaucoup plus importants, mais estime plus précisément les paramètres. Elle a été utilisée dans notre étude pour confirmer les paramètres obtenus par la méthode FO lors du développement du modèle et la recherche de covariables.

Le développement du modèle a été guidé selon des critères graphiques (comparaison des valeurs observées et prédites par le modèle) et par la comparaison de la valeur de la fonction objective calculée par NONMEM entre les différents modèles testés. La valeur de la fonction objective correspond à moins 2 fois le log du maximum de vraisemblance. Une différence de plus de 3,8

correspondant à un seuil de signification de 5% avec une loi de khi carré, a été utilisée pour comparer deux modèles ne différant que d'un seul paramètre.

2.3. ANALYSE DES DONNEES DE POPULATION SOUS NONMEM

Dans une première analyse, la mise au point du modèle structural et l'étude des covariables concernait uniquement les données du premier cycle (la plupart des covariables n'étaient pas disponibles pour le deuxième cycle). L'appréciation de la qualité de l'ajustement était basée sur la comparaison visuelle des valeurs de PNN observées et prédites (basées sur les estimations bayésiennes obtenues avec l'option *posthoc*). Cette première analyse était réalisée avec la méthode d'estimation FO, puis les paramètres du modèle structural étaient confirmés avec la méthode FOCE. La seconde analyse concernait les données des deux premiers cycles et tenait compte de la variabilité inter-occasion des paramètres pharmacodynamiques.

Les caractéristiques démographiques des patients sont reportées dans le tableau 6.

Tableau 6. Caractéristiques des patients à l'inclusion

Caractéristique des patients	
N =	189
	moyenne (valeurs extrêmes)
Age (ans)	55 (18 - 76)
Poids (Kg)	70 (42 - 117)
Surface corporelle (m ²) *	1,8 (1,4 - 2,4)
Hémoglobine (mmol/L)	9,2 (5,5 - 16)
Protides totaux (g/dL)	73 (19 - 96)
Albumine (g/dL)	40 (19 - 51)
Bilirubine totale (µM)	8,7 (2,2 - 28,4)
ASAT (UI/L)	26 (8 - 218)
ALAT (UI/L)	22 (1 - 261)
Créatinine sérique (µM)	87 (41 - 162)
Clairance de la créatinine (ml/min) **	80 (34 - 167)
	nombre
Sexe (hommes / femmes)	73 / 116
Chimiothérapie antérieure (oui / non)	140 / 49
Chimiothérapie dans les 6 mois précédents (oui / non)	87 / 102
Etat général OMS (0/1/2/3)	79/97/11/2
Cisplatine associé (oui / non)	63 / 126

* calculée selon la formule de Dubois et Dubois

** calculée selon la formule de Cockcroft et Gault

2.3.1. Etude des covariables

Plusieurs covariables ont été testées pour étudier leur éventuelle contribution au niveau de la variabilité inter-individuelle PK-PD. Cette étude a été réalisée à partir des données du premier cycle de traitement. Les covariables consistaient en des données biologiques (albuminémie, hémoglobininémie, ASAT, ALAT, bilirubinémie totale, créatininémie), physiopathologiques (état général selon OMS), ou la voie d'administration, ainsi que la coadministration de cisplatine.

Chacune des covariables a été testée séparément (analyse univariée) sur le paramètre PENTE, qui est le seul reflétant l'effet du topotécan sur les cellules proliférantes (les autres étant des paramètres de « système »).

Les covariables incluses une à une dans le modèle pharmacocinétique-pharmacodynamique étaient conservées si elles faisaient baisser significativement la fonction objective (au seuil 5%, soit une diminution de fonction objective de plus de 3,8). Ces covariables étaient ensuite associées (analyse multivariée) pour obtenir un modèle intermédiaire contenant toutes les covariables ayant satisfait au critère d'inclusion. L'évaluation du modèle intermédiaire consistait ensuite à supprimer les covariables une à une. Une covariable était jugée pertinente si sa suppression faisait augmenter la fonction objective de plus de 11 (significativité au seuil 0,001 selon une loi de χ^2). Le modèle final comprenait toutes les covariables considérées encore pertinentes à la suite de ces suppressions successives.

Les analyses étaient réalisées avec la méthode d'estimation FOCE du logiciel NONMEM.

2.3.2. Etude de la variabilité inter-cycles

L'objectif de cette étude était d'estimer la « stabilité » des paramètres PK-PD au cours de cycles de traitements successifs chez un même patient. La variabilité intra-patient, ou inter-cycles a été étudiée à partir des données des deux premiers cycles de traitement. Cette variabilité était estimée dans le logiciel NONMEM par la valeur de la variance inter-occasion (IOV). Cette analyse était réalisée en utilisant la méthode d'estimation FO de NONMEM, pour obtenir des temps de calculs

raisonnables. Le modèle PK-PD utilisé était le modèle final avec covariables obtenu à partir des données du cycle 1.

2.3.3. Simulations

Des simulations ont été effectuées afin de visualiser la contribution des covariables retenues dans le modèle PK-PD final sur la neutropénie induite par le topotécan. L'intérêt de cette analyse est de pouvoir prédire le comportement « moyen » d'un individu dans des conditions particulières (présence ou absence des covariables, changement de dose ou de schéma d'administration).

Dans cette étude, les simulations ont été réalisées pour un individu « typique », c'est à dire ayant les caractéristiques moyennes de la population étudiée. Les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques attribués à ce patient étaient donc les paramètres moyens de la population. Les caractéristiques démographiques étaient les suivantes (moyennes de la population) : poids de 70 Kg, surface corporelle de 1,73 m² et clairance de la créatinine de 80 ml/min. Les paramètres utilisés étaient ceux des modèles PK et PK-PD finaux (avec covariables).

Pour simuler l'effet d'un changement de dose sur la neutropénie, le schéma recommandé consistant en une perfusion de 30 minutes quotidienne sur 5 jours consécutifs, a été utilisé. Seule la dose quotidienne administrée était modifiée.

Pour illustrer l'effet de la voie et du schéma d'administration sur la neutropénie, des schémas représentatifs de ceux administrés aux patients de l'étude ont été simulés (administrations sur 5 ou 10 jours pour les deux voies d'administration et sur 13 jours pour la voie I.V., ainsi que sur 21 jours pour voie orale). Les doses utilisées pour chaque schéma étaient les doses moyennes administrées aux patients de l'étude.

L'effet de la coadministration de cisplatine sur la neutropénie a été simulé pour un schéma d'administration du topotécan sur 5 jours consécutifs par voie orale, avec une dose quotidienne de 2 mg/m², en présence ou en absence de cisplatine.

III. RESULTATS ET DISCUSSION

1. MODELE STRUCTURAL PHARMACODYNAMIQUE

Le modèle structural utilisé était basé sur le modèle proposé par Friberg *et al.* [Friberg, 2002]. Ce modèle a, dans cette publication, été appliqué à plusieurs médicaments anticancéreux appartenant à différentes classes pharmacologiques et de mécanismes d'action différents. Ce modèle est relativement simple puisqu'il ne comprend que 4 paramètres pharmacodynamiques à estimer, ce qui facilite son utilisation en pratique clinique, et notamment dans le cas de numérations formules sanguines en nombre limité. En effet, la complexité du modèle doit être restreinte si l'on veut obtenir des paramètres identifiables et bien estimés, et plus particulièrement si le nombre de données pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques disponibles est plutôt faible. De plus, l'avantage d'utiliser ce modèle sans modification majeure est de pouvoir comparer l'effet toxique (neutropénie dans le cas qui nous intéresse) de différents médicaments anticancéreux (comparaison des paramètres du modèle PK-PD dépendant de la molécule).

Ce modèle structural décrit de façon satisfaisante les données de PNN après administration de topotécan oral et I.V. (figure 6, page suivante) et pour des schémas d'administrations différents (figure 7, page suivante). L'augmentation ou la réduction du nombre de compartiments de transit améliore peu la valeur de la fonction objective. De même, l'addition d'un compartiment d'effet, qui pourrait tenir compte de la distribution du topotécan au niveau de la moelle osseuse, n'améliore pas le modèle. Lorsqu'un modèle E_{max} est utilisé comme alternative au modèle linéaire pour décrire l'effet du topotécan, aucune diminution de fonction objective n'est observée. Le modèle E_{max} est de la forme : $E_{TPT} = (E_{max} \times Conc^n) / (EC_{50}^n + Conc^n)$, avec E_{max} l'effet maximal, $Conc$ les concentrations plasmatiques de topotécan, EC_{50} la concentration entraînant 50% de l'effet maximal, et n le coefficient de Hill.

La demi-vie estimée des neutrophiles circulants est de 23,5h, ce qui est supérieur aux valeurs physiologiques décrites dans la littérature (par exemple, 6,7h [Cartwright, 1964]), mais est cohérent avec les valeurs obtenues dans des études précédentes (15 à 24h [Friberg, 2002]). De plus, les prédictions ne sont pas améliorées si la

valeur du MTT est fixée dans le modèle pour correspondre à une valeur physiologique de demi-vie des neutrophiles de 6,7h.

Les valeurs des paramètres obtenus pour le modèle structural sans covariables sont reportées dans le tableau 7. Ces paramètres sont peu différents entre les deux méthodes d'estimations FO et FOCE.

Figure 6. Valeurs de Polynucléaires neutrophiles observées versus prédictions individuelles (ligne continue : droite d'identité, ligne en pointillés : droite de régression).

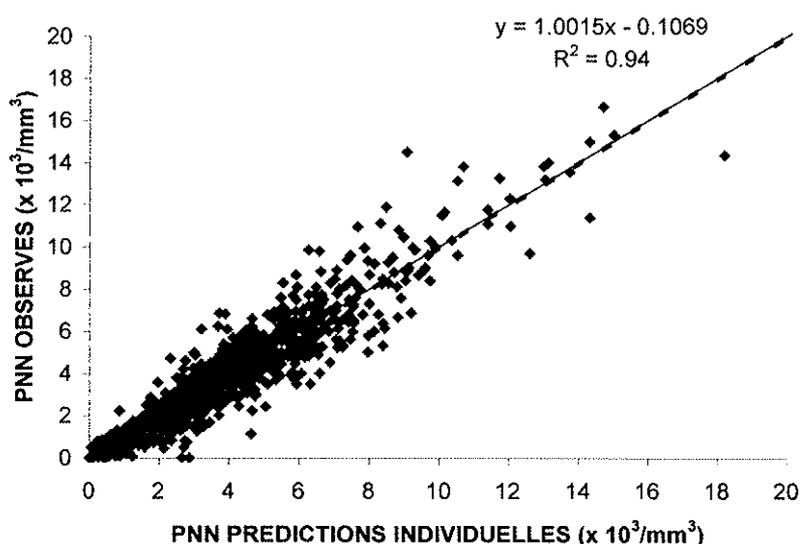


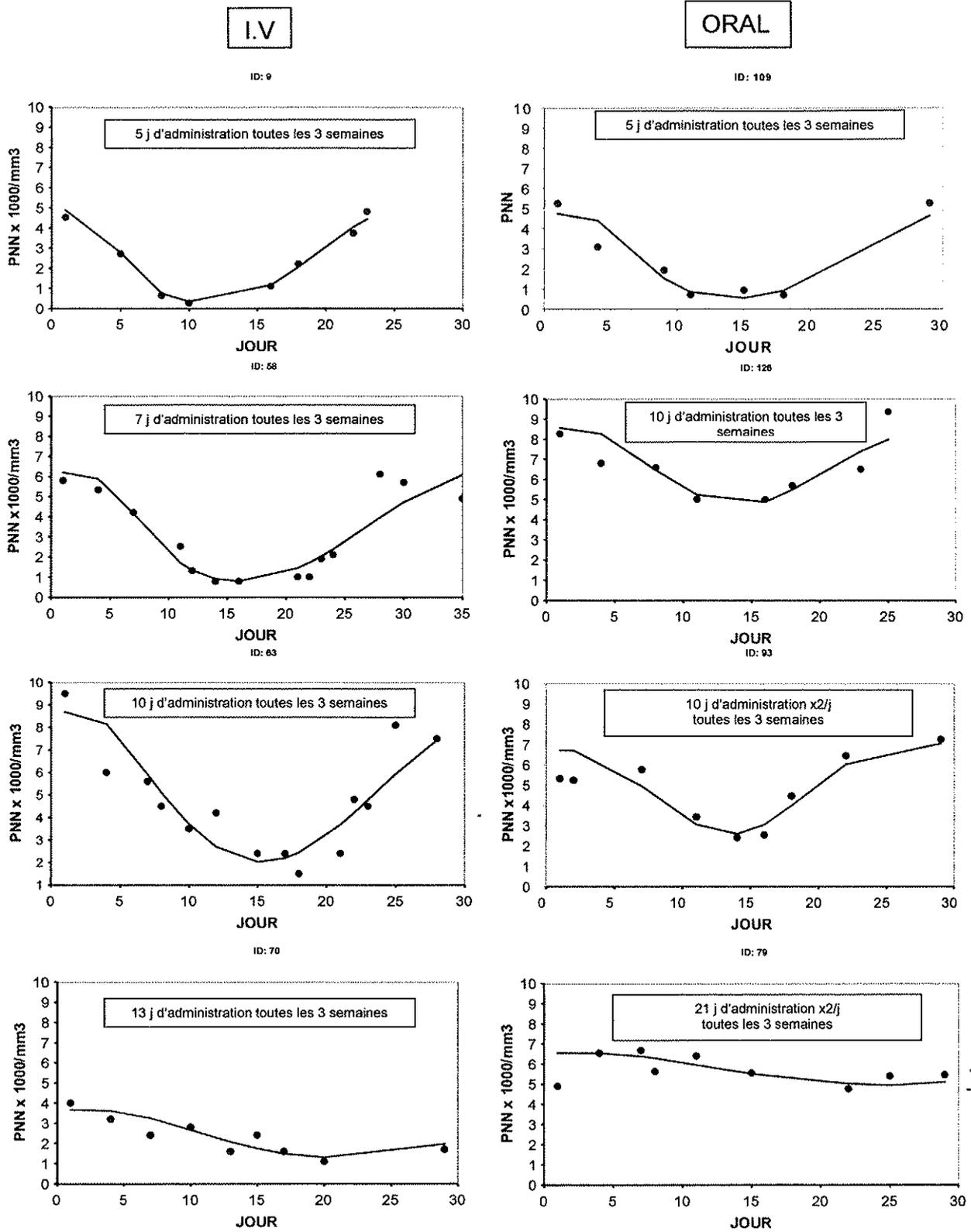
Tableau 7. Paramètres du modèle structural pharmacodynamique

Méthode d'estimation	FO	FOCE
BASE (PNN * 1000/mm3)	5,19	5,05
SE base	0,226	0,177
CV%base	66	46
MTT (h)	128	136
SE MTT	8,43	6,41
CV%MTT	40	33
PENTE (ng⁻¹ x mL)	0,152	0,143
SE pente	0,0149	0,0129
CV% pente	93	82
γ	0,141	0,120
SE γ	0,00527	0,00249
Erreur résiduelle proportionnelle (%)	34	28
SE eps1%	15	11
Erreur résiduelle additive (PNN*1000/mm3)	0,128	0,111
SE eps2	0,0399	0,0570

SE : erreur standard à la moyenne

CV% : coefficient de variation (variabilité inter-individuelle)

Figure 7. Prédiction individuelle du dérours de la neutropénie pour un patient représentatif de chaque schéma d'administration. (ligne continue : prédictions individuelles, points : valeurs de PNN observées)



2. ANALYSE DE L'INFLUENCE DE COVARIABLES SUR LES PARAMETRES PHARMACODYNAMIQUES

2.1. EFFET DES COVARIABLES BIOLOGIQUES

L'analyse univariée a montré que, parmi les covariables biologiques testées (protéines totales, albumine, créatinine sérique, bilirubine totale, hémoglobine, ASAT, ALAT), aucune ne fait diminuer significativement la fonction objective lorsqu'elle est testée sur le paramètre PENTE. Par conséquent, ces covariables n'ont pas été conservées dans le modèle PK-PD.

2.2. EFFET DES COVARIABLES DEMOGRAPHIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIQUES

Les covariables démographiques (age, sexe, poids, surface corporelle) et physiopathologiques (état général OMS) testées n'amélioreraient pas significativement le modèle. Ceci semble indiquer qu'il n'y a pas de différence attendue de toxicité hématologique après traitement par topotécan en fonction de ces covariables, du moins chez les patients inclus dans notre étude.

2.3. EFFET DES PRETRAITEMENTS ET COTRAITEMENTS

Parmi les covariables disponibles (traitement antérieur par chimiothérapie, traitement dans les 6 mois précédant l'administration de topotécan, coadministration de cisplatine), seule la coadministration de cisplatine a été retenue dans le modèle.

La diminution de fonction objective lorsque cette covariable est prise en compte dans le modèle, est de 28 ($p < 0,0001$), et la diminution de variabilité interindividuelle sur le paramètre PENTE est de 18%. L'effet estimé de la coadministration du cisplatine est une augmentation de la pente de +98,8% (intervalle de confiance à 95% : +28% à +169%), soit un doublement de l'effet neutropéniant du topotécan en présence du cisplatine. Ceci est cohérent avec les moyennes observées de pentes (valeurs individuelles *posthoc* du modèle sans

covariables) entre les 2 groupes : 0,149 (valeurs extrêmes : 0,02 à 0,69) en absence de cisplatine (N=126 patients) et 0,249 (valeurs extrêmes : 0,10 à 1,12) lorsqu'il est associé au topotécan (N=63 patients).

2.4. EFFET DE LA VOIE D'ADMINISTRATION

La voie d'administration, prise en compte dans le modèle PK-PD sur le paramètre pente, fait diminuer la fonction objective de 22 ($p < 0,0001$). En revanche, aucune diminution de la variabilité interindividuelle sur la pente n'est observée. L'effet « voie d'administration » est estimé à -38,6% (intervalle de confiance à 95% : -15% à -62%), dans le sens d'une pente plus faible pour la voie orale : la valeur « typique » du paramètre PENTE est de 0,182 pour la voie I.V et de 0,112 pour la voie orale. Toutefois, la comparaison des moyennes des pentes individuelles *posthoc* (obtenues avec le modèle sans covariables) montre qu'il n'y a pas de différence entre les deux voies d'administration : 0,187 (valeurs extrêmes : 0,07 à 0,69 ; N=71) pour l'IV et 0,179 (valeurs extrêmes : 0,02 à 1,12 ; N=118) pour l'oral.

2.5. MODELE INTERMEDIAIRE

Lorsque les deux covariables « voie d'administration » et « cotraitement par cisplatine » sont associées, une diminution de fonction objective de 87 est obtenue par rapport au modèle sans covariables. L'effet « voie d'administration » est de +57% (intervalle de confiance à 95% : +38 à +76%) et l'effet « cisplatine » est de +246% (intervalle de confiance à 95% : +89 à +421%). La variabilité interindividuelle sur la pente, lorsque ces deux covariables sont prises en compte, est de 55% (CV).

2.6. MODELE FINAL DE COVARIABLES

Le modèle final retenu comprenait les deux covariables « voie d'administration » et « coadministration de cisplatine ». En effet, la suppression de l'une de ces deux covariables faisait augmenter la fonction objective de,

respectivement, 65 et 59 ($p < 0,0001$). Les différents modèles alternatifs sont représentés dans le tableau 8.

Le modèle retenu était donc le suivant :

$$\text{PENTE} = 0,175 \times (1 + 2,46 \times \text{CDDP}) \times (1 - 0,571 \times \text{ROUTE})$$

Avec CDDP = 0 (absence de cisplatine) ou 1 (présence de cisplatine),

et ROUTE = 0 (administration I.V.) ou 1 (administration orale).

Tableau 8. Paramètres du modèle final et des modèles alternatifs de covariables (obtenus par la méthode d'estimation FOCE).

Modèle final de covariables	Moyenne (\pm IC 95%)	CV%
BASE ($\text{PNN} \times 10^3/\text{mm}^3$) = θ_1	$\theta_1 = 5,11 (0,36)$	46
MTT (h) = θ_2	$\theta_2 = 133 (12)$	33
PENTE ($[\text{ng}/\text{mL}]^{-1}$) = $\theta_3 \times (1 + \theta_4 \times \text{CDDP}) \times (1 - \theta_5 \times \text{ROUTE})$	$\theta_3 = 0,175 (0,033)$; $\theta_4 = 2,46 (1,57)$; $\theta_5 = 0,571 (0,186)$	55
$\gamma = \theta_6$	$\theta_6 = 0,119 (0,006)$	NE
Erreur résiduelle (proportionnelle) (%)	28	-
Erreur résiduelle (additive) ($\text{PNN} \times 10^3/\text{mm}^3$)	0,114	-

Modèles alternatifs de covariables	Moyenne (\pm IC 95%)	ΔOBJ	P	CV%
PENTE ($[\text{ng}/\text{mL}]^{-1}$) = $\theta_3 \times (1 + \theta_4 \times \text{CDDP})$	$\theta_3 = 0,130 (0,035)$; $\theta_4 = 0,988 (0,704)$	+ 59	< 0,0001	65
PENTE ($[\text{ng}/\text{mL}]^{-1}$) = $\theta_3 \times (1 - \theta_4 \times \text{ROUTE})$	$\theta_3 = 0,182 (0,042)$; $\theta_4 = 0,386 (0,232)$	+ 65	< 0,0001	81
PENTE ($[\text{ng}/\text{mL}]^{-1}$) = θ_3	$\theta_3 = 0,143 (0,026)$	+ 87	< 0,0001	82

IC95% : Intervalle de confiance à 95%

CV% : Coefficient de variation de la variabilité interindividuelle résiduelle (non expliquée par les covariables)

ΔOBJ : différence de valeur de fonction objective par rapport au modèle final de covariables.

CDDP : coadministration de Cisplatine (0=absence, 1 = présence)

ROUTE : voie d'administration (0 = IV, 1 = orale)

3. VARIABILITE ENTRE CYCLE 1 ET CYCLE 2

Afin d'estimer la variabilité inter-cycles des paramètres pharmacodynamiques pour un même patient, les données recueillies sur deux cycles consécutifs pour chaque patient ont été modélisées simultanément. Pour cela, la variance inter-occasion a été estimée grâce au logiciel NONMEM. Les profils de toxicité sont bien caractérisés quand les 2 premiers cycles de traitement sont modélisés de façon continue dans le temps (figure 8).

Les paramètres pharmacodynamiques obtenus sont présentés dans le tableau 9 (page suivante).

La variabilité inter-occasion observée sur la pente était de 90%, et de 22% sur le MTT. Pour un patient donné, il existe par conséquent une variabilité importante de la sensibilité à l'effet neutropéniant du topotécan entre deux cycles de traitement. En revanche, le temps moyen de transit des PNN dans les compartiments (MTT) présente une variabilité inter-cycles modérée.

Figure 8. Exemple représentatif de modélisation de la neutropénie sur deux cycles successifs.

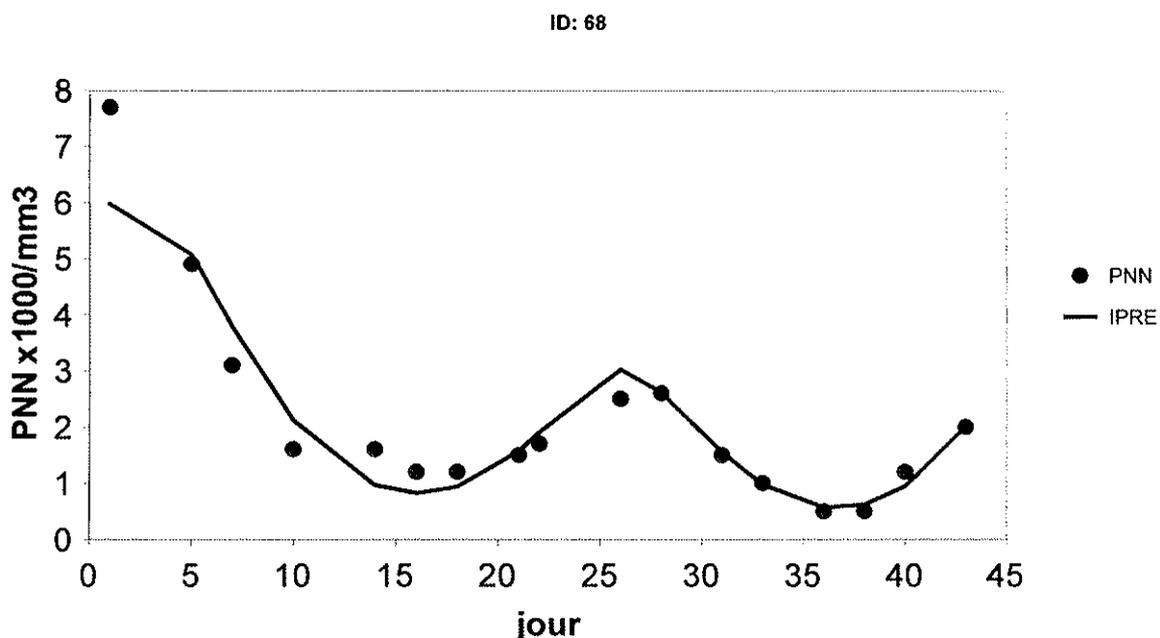


Tableau 9. Paramètres du modèle final obtenu sur les deux premiers cycles (obtenus avec la méthode d'estimation FO).

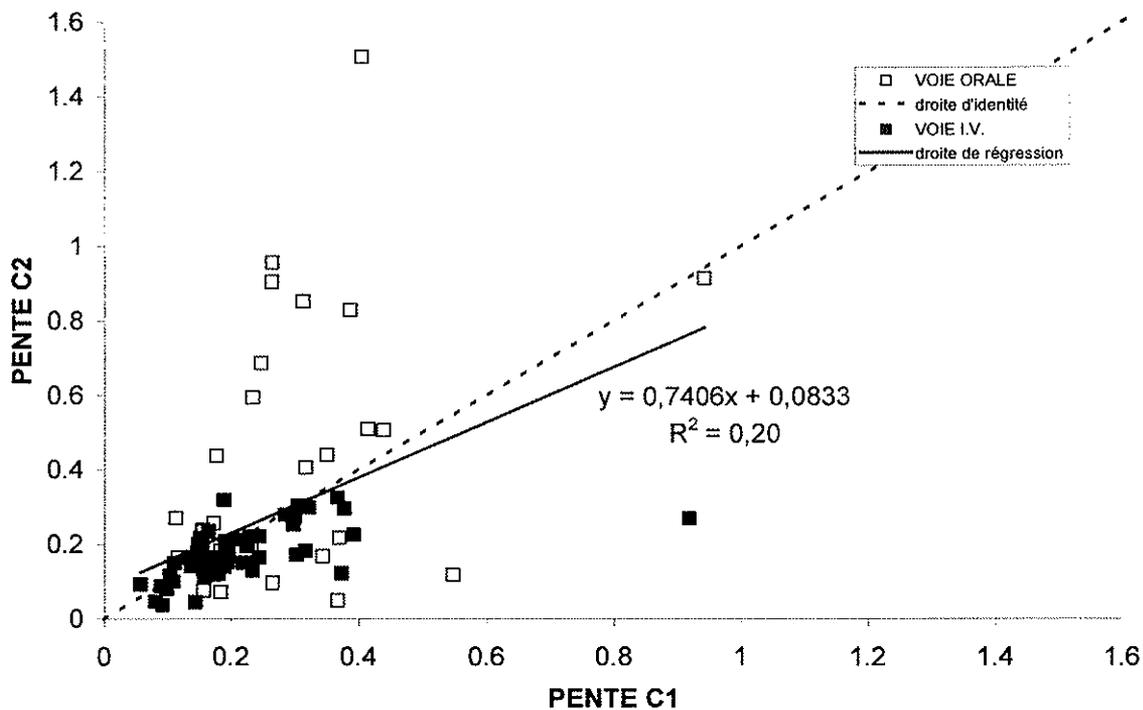
Modèle final avec inter-occasion	Moyenne (\pm IC 95%)	CV%
BASE (PNNx10 ³ /mm ³) = θ_1	$\theta_1 = 4,98 (0,65)$	78
MTT (h) = θ_2	$\theta_2 = 110 (15)$	50
PENTE ([ng/mL] ⁻¹) = $\theta_3 \times (1 + \theta_4 \times \text{CDDP}) \times (1 - \theta_5 \times \text{ROUTE})$	$\theta_3 = 0,220 (0,062)$; $\theta_4 = 0,96 (1,04)$; $\theta_5 = 0,65 (0,38)$	84
$\gamma = \theta_6$	$\theta_6 = 0,123 (0,012)$	NE
IOV pente (%)	-	90
IOV MTT (%)	-	22
Erreur résiduelle (proportionnelle) (%)	27	-
Erreur résiduelle (additive) (PNNx10 ³ /mm ³)	0,752	-

IOV : variabilité inter-occasions (inter-cycles) sous forme de coefficient de variation.

La comparaison des pentes individuelles *posthoc* obtenues sur deux cycles consécutifs (figure 9, page suivante) montre qu'il existe une faible corrélation pour ce paramètre entre les deux occasions : le coefficient de détermination global (pour les deux voies d'administration) est de 0,20. Par conséquent, une faible reproductibilité de la toxicité hématologique d'un cycle sur l'autre pour un même patient est observée.

Toutefois, il faut noter que cette variabilité intra-patient de la pente est beaucoup plus faible pour la voie I.V. que pour la voie orale. Pour la voie I.V, la différence moyenne entre C1 et C2 est de **-10%** [valeurs extrêmes : de -71 à +69%] ; et le coefficient de détermination entre les pentes des deux cycles R² est égal à 0,32. Pour la voie orale, la différence moyenne entre C1 et C2 est de **+48%** [de -87% à +272%] ; et le coefficient de détermination R² est de 0,18.

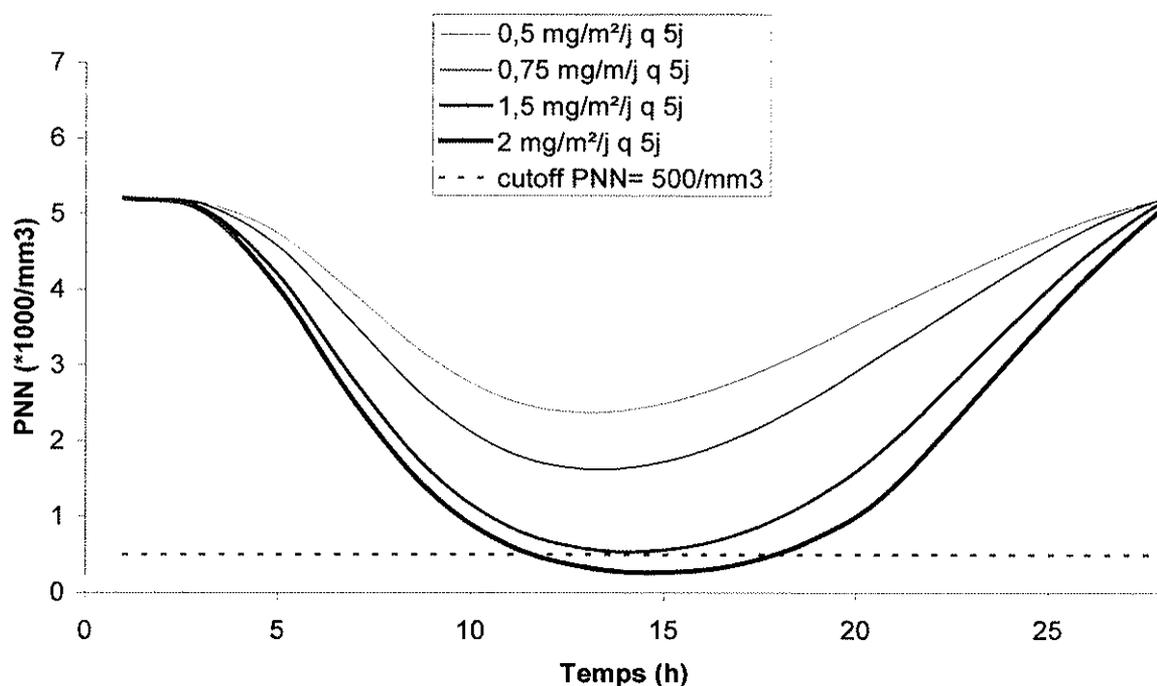
Figure 9. Comparaison des pentes obtenues au cours des deux premiers cycles de traitement par topotécan.



4. SIMULATIONS

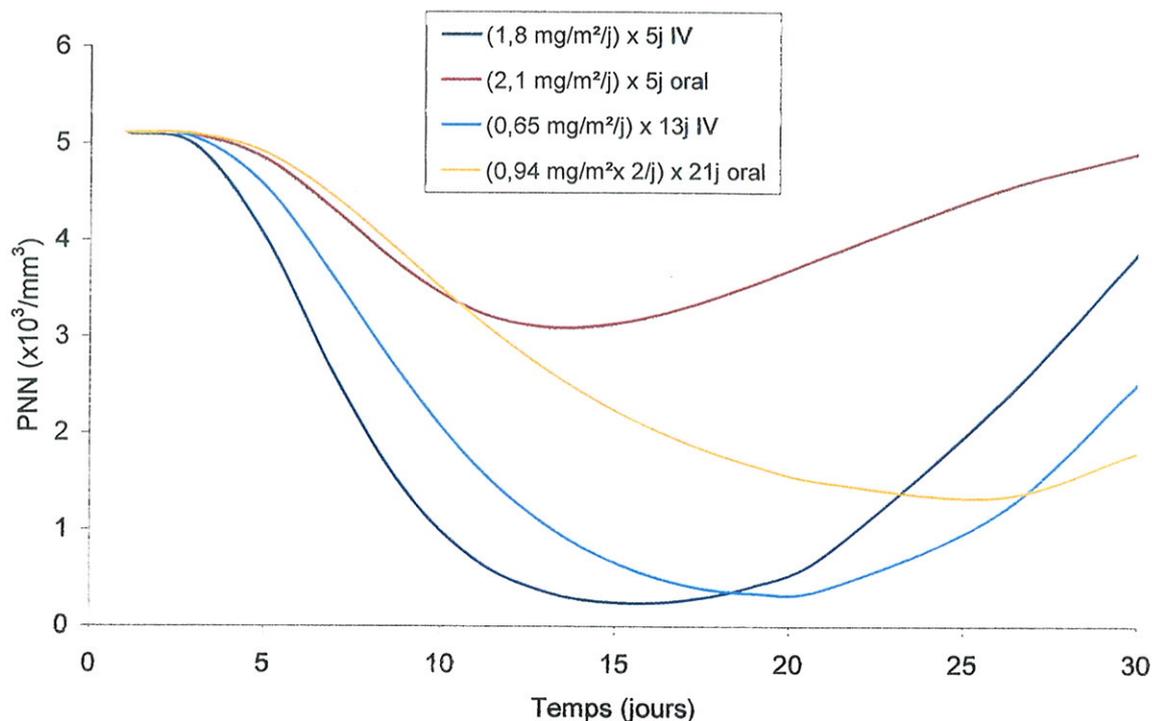
La figure 10 (page suivante) illustre l'effet d'un changement de la dose de topotécan administrée sur la neutropénie, pour un patient « typique » recevant une perfusion quotidienne sur 5 jours consécutifs. Il est intéressant de noter qu'avec la dose recommandée (1,5 mg/m²), pour un patient ayant les caractéristiques moyennes des patients de l'étude, on ne s'attend pas à voir de neutropénie sévère. En effet, la courbe simulée représentative de cette dose n'entraîne pas de neutropénie inférieure à 500 PNN/mm³. Cependant, la grande variabilité interindividuelle pharmacodynamique permet d'envisager qu'il soit fréquent d'observer une toxicité hématologique plus sévère pour cette dose, chez des patients présentant ces mêmes caractéristiques.

Figure 10. Effet de la dose de topotécan administrée sur la neutropénie.



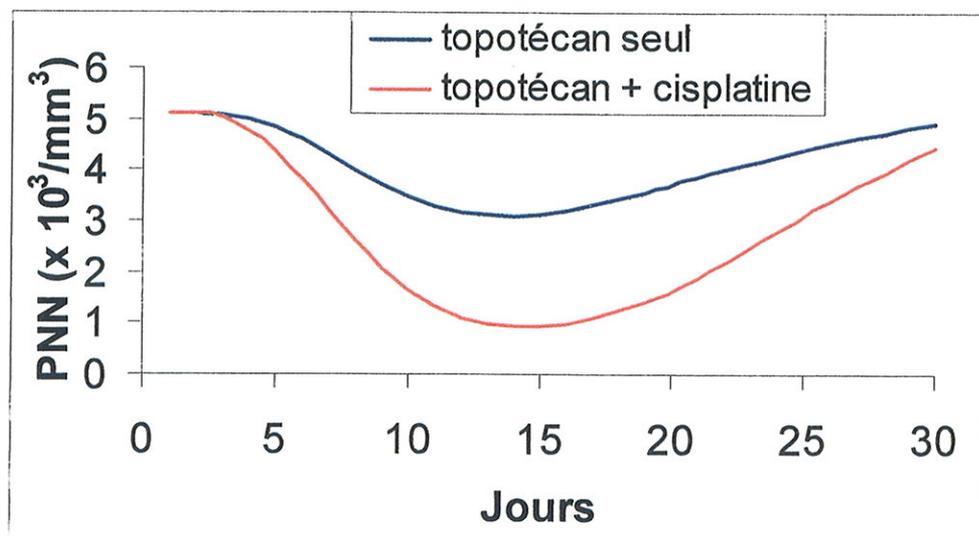
La figure 11 (page suivante) illustre le profil de neutropénie en fonction du schéma et de la voie d'administration. Les doses utilisées pour chaque schéma d'administration correspondent aux doses moyennes administrées aux patients de l'étude. Des profils correspondant aux schémas sur 5 jours et aux schémas les plus longs administrés aux patients de l'étude pour les deux voies d'administration (13 jours pour la voie I.V. et 21 jours pour la voie orale) ont été simulés, pour un patient « typique ». On peut constater qu'à dose équivalente, l'administration de topotécan par voie orale entraîne une neutropénie beaucoup moins importante que par voie I.V. (comparer les administrations sur 5 jours). Cette figure illustre également le fait qu'il apparaît un décalage dans le temps du nadir de la neutropénie pour les schémas prolongés.

Figure 11. Effet du schéma et de la voie d'administration sur la neutropénie



La figure 12 illustre l'effet de la coadministration de cisplatine sur la neutropénie induite par le topotécan pour un individu « typique » recevant une administration orale quotidienne de 2,1 mg/m²/j de topotécan sur 5 jours consécutifs. La neutropénie est nettement plus importante en cas de coadministration de cisplatine.

Figure 12. Effet de la coadministration de cisplatine sur la neutropénie induite par le topotécan (2,1 mg/m²/j x 5j, per os) chez un individu typique .



IV. CONCLUSIONS

De nombreuses études ont montré des relations entre des paramètres pharmacocinétiques d'agents cytotoxiques et le pourcentage de diminution du nombre de polynucléaires neutrophiles. La plupart d'entre elles consistaient en une démonstration qu'un modèle E_{max} décrit de façon adéquate l'effet pharmacodynamique en fonction de l'AUC ou la C_{ss} du médicament. Cela a été montré pour le topotécan avec des valeurs d'AUC₅₀ cohérentes pour le schéma d'administration sur 5 jours consécutifs. Ce type de relation pharmacocinétique-pharmacodynamie a l'avantage de pouvoir être obtenu aisément, mais présente plusieurs limites. En effet, seule la valeur du nadir observé est considérée, alors que la durée de la neutropénie a également un intérêt clinique. De plus, il est difficile avec cette méthode d'identifier des covariables pharmacodynamiques expliquant la variabilité de la tolérance hématologique, et impossible de quantifier les effets correspondants. Le modèle de Friberg *et al.* [2002] décrit de façon satisfaisante le décours des neutrophiles après administration de topotécan. Il nous a permis de présenter la courbe « typique » de neutropénie correspondant aux différents schémas d'administration. En accord avec le but des modèles mécanistiques, plusieurs aspects de ce modèle miment la physiologie de la granulopoïèse. Les paramètres de système (MTT, γ) étaient cohérents avec ceux obtenus pour d'autres médicaments anticancéreux [Friberg, 2002] et étaient estimés avec une très bonne précision au vu des erreurs standards obtenues sur ces paramètres. En comparaison avec les valeurs de temps de transit post-mitotiques trouvées dans la littérature (6,6 jours : [Dancey, 1976]), les valeurs de MTT estimées dans notre étude étaient un peu plus courtes. La myélosuppression induit la libération de facteurs de croissance qui stimulent la division cellulaire dans le compartiment des cellules souches et raccourcissent le temps mis par les cellules matures pour atteindre la circulation. Il est cependant difficile d'affirmer que cela puisse expliquer les valeurs plus faibles de MTT obtenues avec le modèle, par rapport aux valeurs « physiologiques ».

La covariable « coadministration de cisplatine » explique en partie la variabilité pharmacodynamique inter-individuelle observée dans notre étude. Le cisplatine n'est pas un des agents anticancéreux les plus hématotoxiques, mais il était attendu d'observer des valeurs de PNN plus basses lorsque les deux médicaments,

topotécan et cisplatine, sont associés. L'augmentation de 98,8% de la pente obtenue permet de quantifier cette interaction pharmacodynamique et pourrait aider à ajuster de façon rationnelle la dose de topotécan lorsqu'il est associé au cisplatine. Par ailleurs, des études antérieures [de Jonge, 2000, Gelderblom, 2003, Leger, 2003] ont montré qu'il n'y avait pas d'interaction pharmacocinétique entre le cisplatine et le topotécan. Par conséquent, les différences de toxicité observées en présence ou en absence de cisplatine sont bien dues à une interaction « PK-PD » et non pas à une modification de la pharmacocinétique du topotécan par le cisplatine.

Un effet "voie d'administration" apparaît dans notre modèle. Ce résultat est difficilement interprétable avec le modèle PK-PD utilisé, puisque l'effet du topotécan est directement proportionnel aux concentrations plasmatiques de la molécule, et ne devrait, par conséquent, pas dépendre de la voie d'administration. De plus, la covariable « voie d'administration » est confondue dans notre étude avec un éventuel « effet centre » ou « méthode analytique », puisque les données I.V. provenaient toutes de Toulouse et les données orales de Rotterdam. Toutefois, le logiciel NONMEM permet de prendre en considération le fait que deux méthodes analytiques différentes ont été utilisées. En effet, le modèle d'erreur résiduelle mixte (additif plus proportionnel) utilisé dans l'étude pharmacocinétique [Leger, 2003] comprenait des valeurs spécifiques pour chaque méthode analytique. Ceci permettait de prendre en compte les différences de limites de quantification entre Toulouse et Rotterdam.

Ainsi, il est difficile de conclure que l'effet voie d'administration observé puisse refléter une toxicité hématologique moindre du topotécan administré par voie orale par rapport à la voie I.V., bien que ceci ait déjà été décrit par ailleurs [Burris, 1999]. Bien que l'ajustement des données soit meilleur lorsque cette covariable est introduite dans le modèle PK-PD, aucune diminution de la variabilité interindividuelle n'est obtenue ; résultat corroboré par l'absence de différence des moyennes des pentes individuelles *posthoc* entre les deux voies.

La covariable "traitement par chimiothérapie dans les 6 mois précédant l'inclusion" était attendue comme pouvant être significative durant l'évaluation des covariables. En effet, plusieurs études ont montré qu'une plus grande toxicité était observée parmi les patients lourdement prétraités. Or, nous n'avons pas observé de

diminution de la fonction objective lors de la prise en compte de cette covariable dans le modèle. Il est probable que l'effet du prétraitement soit dépendant de la nature et de la chronologie du traitement, mais ces informations n'étaient pas disponibles pour tous les patients et ne pouvaient donc pas être évaluées comme covariables.

L'étude de la variabilité inter-occasion montre une forte variabilité du paramètre PENTE pour un même patient entre deux cycles de traitement. Ceci est confirmé par la faible corrélation observée entre les pentes individuelles *posthoc* des deux premiers cycles ainsi que par le fort pourcentage moyen de différence de PENTE entre les deux cycles. Cependant, la reproductibilité du paramètre PENTE est meilleure pour la voie I.V. que pour la voie orale. Ces résultats indiquent que la neutropénie engendrée par le topotécan est peu prédictible d'un cycle sur l'autre du fait de cette forte variabilité intra-individuelle, et plus particulièrement pour la voie orale. La forte variabilité pharmacodynamique observée pour la voie orale peut sans doute être expliquée en grande partie par une variabilité intra-individuelle pharmacocinétique importante. En effet, l'étude pharmacocinétique réalisée auparavant montrait une variabilité intra-patient des AUC normalisées à la dose beaucoup plus importante pour la voie orale que pour la voie I.V. (pourcentages de changement entre deux jours de traitement de respectivement 43% et 23 %) [Leger, 2003]. D'un jour sur l'autre, et *a fortiori* d'un cycle sur l'autre, la pharmacocinétique du topotécan administré par voie orale est donc peu reproductible. Ceci limite la prédiction, à partir d'une exploration pharmacocinétique et pharmacodynamique effectuée au premier cycle de traitement, de la toxicité hématologique aux cycles ultérieurs.

Ce modèle semi-physiologique constitue un « outil » permettant de décrire et expliquer des données observées. Il permet également d'évaluer la toxicité d'associations de médicaments anticancéreux et d'identifier les populations à risques.

Bien que le potentiel prédictif du modèle, y compris d'un cycle sur l'autre pour un individu donné, apparaisse limitée du fait de la forte variabilité inter- et intra-individuelle sur le paramètre PENTE, il pourrait être amélioré par l'identification de covariables permettant de réduire cette variabilité. Par ailleurs, des modifications du

modèle structural PK-PD pourraient être envisagées pour tenir compte du fait que la relation entre l'effet pharmacodynamique et les concentrations plasmatiques n'est probablement pas linéaire. Il est en effet plus probable que l'effet neutropéniant apparaisse au dessus d'une concentration seuil et atteigne un plateau pour des concentrations élevées. Dans notre étude, un modèle E_{max} n'apportait pas d'amélioration, mais d'autres formes de lien PK-PD pourraient être testées.

V. BIBLIOGRAPHIE

Ardizzoni A, Antonelli G, Grossi F, et al. The combination of etoposide and cisplatin in non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* **1999** ; 10 Suppl 5 : S13-7.

Ardizzoni A, Hansen H, Dombernowsky P, et al. *Topotecan, a new active drug in the second-line treatment of small-cell lung cancer : a phase II study in patients with refractory and sensitive disease. The European Organization for Research and Treatment of Cancer Early Clinical Studies Group and New Drug Development Office, and the Lung Cancer Cooperative Group.* *J Clin Oncol* **1997** ; 15 : 2090-6.

Baker SD, Heideman RL, Crom WR, et al. *Cerebrospinal fluid pharmacokinetics and penetration of continuous infusion topotecan in children with central nervous system tumors.* *Cancer Chemother Pharmacol* **1996** ; 37 : 195-202.

Beal SL, Sheiner LB. *Estimating population kinetics.* *Crit Rev Biomed Eng* **1982** ; 8 : 195-222.

Beal SL, Sheiner LB. *NONMEM user's guides.* **1992.**

Beidler DR, Cheng YC. *Camptothecin induction of a time- and concentration-dependent decrease of topoisomerase I and its implication in camptothecin activity.* *Mol Pharmacol* **1995** ; 47 : 907-14.

Beijnen JH, Smith BR, Keijer WJ, et al. *High-performance liquid chromatographic analysis of the new antitumour drug SK&F 104864-A (NSC 609699) in plasma.* *J Pharm Biomed Anal* **1990** ; 8 : 789-94.

Beran M, Estey E, O'Brien S, et al. *Topotecan and cytarabine is an active combination regimen in myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia.* *J Clin Oncol* **1999** ; 17 : 2819-30.

Beran M, Kantarjian H, O'Brien S, et al. *Topotecan, a topoisomerase I inhibitor, is active in the treatment of myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia.* *Blood* **1996** ; 88 : 2473-9.

Blaney SM, Balis FM, Cole DE, et al. *Pediatric phase I trial and pharmacokinetic study of topotecan administered as a 24-hour continuous infusion.* *Cancer Res* **1993**; 53 : 1032-6.

Bolis G, Scarfone G, Villa A, et al. *Phase II trial of topotecan, carboplatin, and paclitaxel as front-line therapy in suboptimal advanced epithelial ovarian cancer.* *Gynecol Oncol* **2001** ; 81 : 331-3.

Burriss HA, 3rd. *The evolving role of oral topotecan.* *Semin Hematol* **1999** ; 36 : 26-32.

Burriss HA, 3rd, Hanauske AR, Johnson RK, et al. *Activity of topotecan, a new topoisomerase I inhibitor, against human tumor colony-forming units in vitro.* *J Natl Cancer Inst* **1992** ; 84 : 1816-20.

- Canal P, Chatelut E, Guichard S. *Practical treatment guide for dose individualisation in cancer chemotherapy*. Drugs **1998** ; 56 : 1019-38.
- Cartwright GE, Athens JW, Wintrobe MM. *The Kinetics of Granulopoiesis in Normal Man*. Blood **1964** ; 24 : 780-803.
- Champoux JJ. *Mechanism of the reaction catalyzed by the DNA untwisting enzyme : attachment of the enzyme to 3'-terminus of the nicked DNA*. J Mol Biol **1978** ; 118 : 441-6.
- Chatelut E, Delord JP, Canal P. *Toxicity patterns of cytotoxic drugs*. Invest New Drugs **2003** ; 21 : 141-8.
- Chen ZS, Furukawa T, Sumizawa T, et al. *ATP-Dependent efflux of CPT-11 and SN-38 by the multidrug resistance protein (MRP) and its inhibition by PAK-104P*. Mol Pharmacol **1999** ; 55 : 921-8.
- Ciorda R, Hochberg FH, Batchelor TT. *Topotecan as salvage therapy for refractory or relapsed primary central nervous system lymphoma*. Proc Am Soc Clin Oncol **2000** ; 19.
- Cole DE, blaney SM, Balis FM. *Topotecan in physiologic fluids : depot of active drug in red blood cells*. Proc Am Assoc Cancer Res **1995** ; 36 : 363.
- Creaven PJ, Allen LM. *Renal clearance of camptothecin (NSC-100880) : effect of urine volume*. Cancer Chemother Rep **1973** ; 57 : 175-84.
- Creemers GJ, Gerrits CJ, Schellens JH, et al. *Phase II and pharmacologic study of topotecan administered as a 21-day continuous infusion to patients with colorectal cancer*. J Clin Oncol **1996** ; 14 : 2540-5.
- Dancey JT, Deubelbeiss KA, Harker LA, et al. *Neutrophil kinetics in man*. J Clin Invest **1976** ; 58 : 705-15.
- Danks MK, Garrett KE, Marion RC, et al. *Subcellular redistribution of DNA topoisomerase I in anaplastic astrocytoma cells treated with topotecan*. Cancer Res **1996** ; 56 : 1664-73.
- Davies BE, Minthorn EA, Dennis MJ, et al. *The pharmacokinetics of topotecan and its carboxylate form following separate intravenous administration to the dog*. Pharm Res **1997** ; 14 : 1461-5.
- Dayneka NL, Garg V, Jusko WJ. *Comparison of four basic models of indirect pharmacodynamic responses*. J Pharmacokinetic Biopharm **1993** ; 21 : 457-78.
- de Jonge MJ, Loos WJ, Gelderblom H, et al. *Phase I pharmacologic study of oral topotecan and intravenous cisplatin : sequence-dependent hematologic side effects*. J Clin Oncol **2000** ; 18 : 2104-15.
- Eng WK, McCabe FL, Tan KB, et al. *Development of a stable camptothecin-resistant subline of P388 leukemia with reduced topoisomerase I content*. Mol Pharmacol **1990** ; 38 : 471-80.

- Evans WE, Relling MV. *Clinical pharmacokinetics-pharmacodynamics of anticancer drugs*. Clin Pharmacokinet **1989** ; 16 : 327-36.
- Fassberg J, Stella VJ. *A kinetic and mechanistic study of the hydrolysis of camptothecin and some analogues*. J Pharm Sci **1992** ; 81 : 676-84.
- Frangoul H, Ames MM, Mosher RB, et al. *Phase I study of topotecan administered as a 21-day continuous infusion in children with recurrent solid tumors : a report from the Children's Cancer Group*. Clin Cancer Res **1999** ; 5 : 3956-62.
- Friberg LE, Brindley CJ, Karlsson MO, et al. *Models of schedule dependent haematological toxicity of 2'-deoxy-2'-methylidenecytidine (DMDC)*. Eur J Clin Pharmacol **2000** ; 56 : 567-74.
- Friberg LE, Henningsson A, Maas H, et al. *Model of chemotherapy-induced myelosuppression with parameter consistency across drugs*. J Clin Oncol **2002** ; 20 : 4713-21.
- Friedman HS, Kerby T, Fields S, et al. *Topotecan treatment of adults with primary malignant glioma. The Brain Tumor Center at Duke*. Cancer **1999** ; 85 : 1160-5.
- Gallo JM, Laub PB, Rowinsky EK, et al. *Population pharmacokinetic model for topotecan derived from phase I clinical trials*. J Clin Oncol **2000** ; 18 : 2459-67.
- Gelderblom H, Loos WJ, Sparreboom A, et al. *Influence of the cisplatin hydration schedule on topotecan pharmacokinetics*. Eur J Cancer **2003** ; 39 : 1542-6.
- Gerrits CJ, de Jonge MJ, Schellens JH, et al. *Topoisomerase I inhibitors : the relevance of prolonged exposure for present clinical development*. Br J Cancer **1997** ; 76 : 952-62.
- Gerrits CJ, Schellens JH, Burris H, et al. *A comparison of clinical pharmacodynamics of different administration schedules of oral topotecan (Hycamtin)*. Clin Cancer Res **1999** ; 5 : 69-75.
- Gottlieb JA, Guarino AM, Call JB, et al. *Preliminary pharmacologic and clinical evaluation of camptothecin sodium (NSC-100880)*. Cancer Chemother Rep **1970** ; 54: 461-70.
- Gray J, Hainsworth J, Burris H, et al. *Paclitaxel, carboplatin, and topotecan in the treatment of small cell lung cancer : a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network*. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. **2000** ; 19.
- Grochow LB, Rowinsky EK, Johnson R, et al. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of topotecan in patients with advanced cancer*. Drug Metab Dispos **1992** ; 20 : 706-13.
- Guichard S, Montazeri A, Chatelut E, et al. *Schedule-dependent activity of topotecan in OVCAR-3 ovarian carcinoma xenograft : pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation*. Clin Cancer Res **2001** ; 7 : 3222-8.

Gupta M, Abdel-Megeed M, Hoki Y, et al. *Eukaryotic DNA topoisomerases mediated DNA cleavage induced by a new inhibitor : NSC 665517*. Mol Pharmacol **1995** ; 48 : 658-65.

Herben VM, Rosing H, ten Bokkel Huinink WW, et al. *Oral topotecan : bioavailability and effect of food co-administration*. Br J Cancer **1999** ; 80 : 1380-6.

Herben VM, ten Bokkel Huinink WW, Beijnen JH. *Clinical pharmacokinetics of topotecan*. Clin Pharmacokinet **1996** ; 31 : 85-102.

Hertzberg RP, Caranfa MJ, Holden KG, et al. *Modification of the hydroxy lactone ring of camptothecin : inhibition of mammalian topoisomerase I and biological activity*. J Med Chem **1989** ; 32 : 715-20.

Hochster H, Liebes L, Speyer J, et al. *Effect of prolonged topotecan infusion on topoisomerase 1 levels : a phase I and pharmacodynamic study*. Clin Cancer Res **1997** ; 3 : 1245-52.

Hochster H, Liebes L, Speyer J, et al. *Phase I trial of low-dose continuous topotecan infusion in patients with cancer : an active and well-tolerated regimen*. J Clin Oncol **1994** ; 12 : 553-9.

Hochster H, Wadler S, Runowicz C, et al. *Activity and pharmacodynamics of 21-Day topotecan infusion in patients with ovarian cancer previously treated with platinum-based chemotherapy*. New York Gynecologic Oncology Group. J Clin Oncol **1999** ; 17 : 2553-61.

Hoki Y, Fujimori A, Pommier Y. *Differential cytotoxicity of clinically important camptothecin derivatives in P-glycoprotein-overexpressing cell lines*. Cancer Chemother Pharmacol **1997** ; 40 : 433-8.

Hoskins P, Eisenhauer E, Beare S, et al. *Randomized phase II study of two schedules of topotecan in previously treated patients with ovarian cancer : a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group study*. J Clin Oncol **1998** ; 16 : 2233-7.

Houghton PJ, Cheshire PJ, Hallman JD, 2nd, et al. *Efficacy of topoisomerase I inhibitors, topotecan and irinotecan, administered at low dose levels in protracted schedules to mice bearing xenografts of human tumors*. Cancer Chemother Pharmacol **1995** ; 36 : 393-403.

Hsiang YH, Hertzberg R, Hecht S, et al. *Camptothecin induces protein-linked DNA breaks via mammalian DNA topoisomerase I*. J Biol Chem **1985** ; 260 : 14873-8.

Hsiang YH, Liu LF. *Identification of mammalian DNA topoisomerase I as an intracellular target of the anticancer drug camptothecin*. Cancer Res **1988** ; 48 : 1722-6.

Kantarjian HM, Beran M, Ellis A, et al. *Phase I study of Topotecan, a new topoisomerase I inhibitor, in patients with refractory or relapsed acute leukemia*. Blood **1993** ; 81 : 1146-51.

- Karlsson MO, Molnar V, Bergh J, et al. *A general model for time-dissociated pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship exemplified by paclitaxel myelosuppression*. Clin Pharmacol Ther **1998** ; 63 : 11-25.
- Karlsson MO, Port RE, Ratain MJ, et al. *A population model for the leukopenic effect of etoposide*. Clin Pharmacol Ther **1995** ; 57 : 325-34.
- Kasid UN, Halligan B, Liu LF, et al. *Poly(ADP-ribose)-mediated post-translational modification of chromatin-associated human topoisomerase I. Inhibitory effects on catalytic activity*. J Biol Chem **1989** ; 264 : 18687-92.
- Kaufmann SH, Gore SD, Letendre L, et al. *Factors affecting topotecan sensitivity in human leukemia samples*. Ann N Y Acad Sci **1996** ; 803 : 128-42.
- Kingsbury WD, Boehm JC, Jakas DR, et al. *Synthesis of water-soluble (aminoalkyl)camptothecin analogues : inhibition of topoisomerase I and antitumor activity*. J Med Chem **1991** ; 34 : 98-107.
- Leger F, Loos WJ, Fourcade J, et al. *Factors affecting pharmacokinetic variability of oral topotecan : a population analysis*. Br. J. Cancer **2003** ; sous presse.
- Levine EG, Cirrincione CT, Szatrowski TP, et al. *Phase II trial of topotecan in advanced breast cancer : a Cancer and Leukemia Group B study*. Am J Clin Oncol **1999** ; 22 : 218-22.
- Loos WJ, Stoter G, Verweij J, et al. *Sensitive high-performance liquid chromatographic fluorescence assay for the quantitation of topotecan (SKF 104864-A) and its lactone ring-opened product (hydroxy acid) in human plasma and urine*. J Chromatogr B Biomed Appl **1996** ; 678 : 309-15.
- Lynch TJ, Jr., Kalish L, Strauss G, et al. *Phase II study of topotecan in metastatic non-small-cell lung cancer*. J Clin Oncol **1994** ; 12 : 347-52.
- Mainwaring PN, Nicolson MC, Hickish T, et al. *Continuous infusional topotecan in advanced breast and non-small-cell lung cancer : no evidence of increased efficacy*. Br J Cancer **1997** ; 76 : 1636-9.
- Maliepaard M, van Gastelen MA, de Jong LA, et al. *Overexpression of the BCRP/MXR/ABCP gene in a topotecan-selected ovarian tumor cell line*. Cancer Res **1999** ; 59 : 4559-63.
- Masson E, Zamboni WC. *Pharmacokinetic optimisation of cancer chemotherapy. Effect on outcomes*. Clin Pharmacokinet **1997** ; 32 : 324-43.
- Minami H, Sasaki Y, Saijo N, et al. *Indirect-response model for the time course of leukopenia with anticancer drugs*. Clin Pharmacol Ther **1998** ; 64 : 511-21.
- Montazeri A, Boucaud M, Lokiec F, et al. *Population pharmacokinetics of topotecan : intraindividual variability in total drug*. Cancer Chemother Pharmacol **2000** ; 46 : 375-81.

- Morris EJ, Geller HM. *Induction of neuronal apoptosis by camptothecin, an inhibitor of DNA topoisomerase-I : evidence for cell cycle-independent toxicity.* J Cell Biol **1996** ; 134 : 757-70.
- Mould DR, Holford NH, Schellens JH, et al. *Population pharmacokinetic and adverse event analysis of topotecan in patients with solid tumors.* Clin Pharmacol Ther **2002** ; 71 : 334-48.
- Nitschke R, Parkhurst J, Sullivan J, et al. *Topotecan in pediatric patients with recurrent and progressive solid tumors : a Pediatric Oncology Group phase II study.* J Pediatr Hematol Oncol **1998** ; 20 : 315-8.
- O'Dwyer PJ, LaCreta FP, Haas NB, et al. *Clinical, pharmacokinetic and biological studies of topotecan.* Cancer Chemother Pharmacol **1994** ; 34 Suppl : S46-52.
- O'Reilly S, Rowinsky E, Slichenmyer W, et al. *Phase I and pharmacologic studies of topotecan in patients with impaired hepatic function.* J Natl Cancer Inst **1996a** ; 88 : 817-24.
- O'Reilly S, Rowinsky EK, Slichenmyer W, et al. *Phase I and pharmacologic study of topotecan in patients with impaired renal function.* J Clin Oncol **1996b** ; 14 : 3062-73.
- Pommier Y, Kerrigan D, Hartman KD, et al. *Phosphorylation of mammalian DNA topoisomerase I and activation by protein kinase C.* J Biol Chem **1990** ; 265 : 9418-22.
- Pratt CB, Stewart C, Santana VM, et al. *Phase I study of topotecan for pediatric patients with malignant solid tumors.* J Clin Oncol **1994** ; 12 : 539-43.
- Ratain MJ, Schilsky RL, Conley BA, et al. *Pharmacodynamics in cancer therapy.* J Clin Oncol **1990** ; 8 : 1739-53.
- Rosing H, Doyle E, Davies BE, et al. *High-performance liquid chromatographic determination of the novel antitumour drug topotecan and topotecan as the total of the lactone plus carboxylate forms, in human plasma.* J Chromatogr B Biomed Appl **1995** ; 668 : 107-15.
- Rosing H, van Zomeren DM, Doyle E, et al. *O-glucuronidation, a newly identified metabolic pathway for topotecan and N-desmethyl topotecan.* Anticancer Drugs **1998**; 9 : 587-92.
- Rowinsky EK, Adjei A, Donehower RC, et al. *Phase I and pharmacodynamic study of the topoisomerase I-inhibitor topotecan in patients with refractory acute leukemia.* J Clin Oncol **1994** ; 12 : 2193-203.
- Rowinsky EK, Baker SD, Burks K, et al. *High-dose topotecan with granulocyte-colony stimulating factor in fluoropyrimidine-refractory colorectal cancer : a phase II and pharmacodynamic study.* Ann Oncol **1998** ; 9 : 173-80.
- Rowinsky EK, Grochow LB, Hendricks CB, et al. *Phase I and pharmacologic study of topotecan : a novel topoisomerase I inhibitor.* J Clin Oncol **1992** ; 10 : 647-56.

- Rowinsky EK, Kaufmann SH. *Topotecan in combination chemotherapy*. Semin Oncol **1997** ; 24 : S20-11-S20-26.
- Rowinsky EK, Kaufmann SH, Baker SD, et al. *Sequences of topotecan and cisplatin : phase I, pharmacologic, and in vitro studies to examine sequence dependence*. J Clin Oncol **1996a** ; 14 : 3074-84.
- Rowinsky EK, Kaufmann SH, Baker SD, et al. *A phase I and pharmacological study of topotecan infused over 30 minutes for five days in patients with refractory acute leukemia*. Clin Cancer Res **1996b** ; 2 : 1921-30.
- Rubin E, Pantazis P, Bharti A, et al. *Identification of a mutant human topoisomerase I with intact catalytic activity and resistance to 9-nitro-camptothecin*. J Biol Chem **1994** ; 269 : 2433-9.
- Saltz L, Sirott M, Young C, et al. *Phase I clinical and pharmacology study of topotecan given daily for 5 consecutive days to patients with advanced solid tumors, with attempt at dose intensification using recombinant granulocyte colony-stimulating factor*. J Natl Cancer Inst **1993** ; 85 : 1499-507.
- Schellens JH, Creemers GJ, Beijnen JH, et al. *Bioavailability and pharmacokinetics of oral topotecan : a new topoisomerase I inhibitor*. Br J Cancer **1996** ; 73 : 1268-71.
- Schiller JH, Kim K, Hutson P, et al. *Phase II study of topotecan in patients with extensive-stage small-cell carcinoma of the lung : an Eastern Cooperative Oncology Group Trial*. J Clin Oncol **1996** ; 14 : 2345-52.
- Sheiner LB. *The population approach to pharmacokinetic data analysis : rationale and standard data analysis methods*. Drug Metab Rev **1984** ; 15 : 153-71.
- Sheiner LB, Beal SL. *Bayesian individualization of pharmacokinetics : simple implementation and comparison with non-Bayesian methods*. J Pharm Sci **1982** ; 71 : 1344-8.
- Sheiner LB, Rosenberg B, Marathe VV. *Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data*. J Pharmacokinetic Biopharm **1977** ; 5 : 445-79.
- SK&F. *Topotecan (SK&F 104864-A) : investigator brochure*. **1990**.
- Stewart CF, Baker SD, Furman WL. *Targeting plasma concentrations of topotecan during a 120-hr continuous infusion in children with relapsed acute leukemia [abstract]*. Clin. Pharmacol. Ther. **1995** ; 57 : 176.
- Stewart CF, Baker SD, Heideman RL, et al. *Clinical pharmacodynamics of continuous infusion topotecan in children : systemic exposure predicts hematologic toxicity*. J Clin Oncol **1994** ; 12 : 1946-54.
- Stivers JT, Harris TK, Mildvan AS. *Vaccinia DNA topoisomerase I : evidence supporting a free rotation mechanism for DNA supercoil relaxation*. Biochemistry **1997** ; 36 : 5212-22.

- Takimoto CH, Klecker RW, Dahut WL, et al. *Analysis of the active lactone form of 9-aminocamptothecin in plasma using solid-phase extraction and high-performance liquid chromatography.* J Chromatogr B Biomed Appl **1994** ; 655 : 97-104.
- ten Bokkel Huinink W, Carmichael J, Armstrong D, et al. *Efficacy and safety of topotecan in the treatment of advanced ovarian carcinoma.* Semin Oncol **1997** ; 24 : S5-19-S5-25.
- Tsao YP, Russo A, Nyamuswa G, et al. *Interaction between replication forks and topoisomerase I-DNA cleavable complexes : studies in a cell-free SV40 DNA replication system.* Cancer Res **1993** ; 53 : 5908-14.
- Van der Graaf PH, Van Schaick EA, Visser SA, et al. *Mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of antipolytotic effects of adenosine A(1) receptor agonists in rats : prediction of tissue-dependent efficacy in vivo.* J Pharmacol Exp Ther **1999** ; 290 : 702-9.
- van Warmerdam LJ, Creemers GJ, Rodenhuis S, et al. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of topotecan given on a daily-times-five schedule in phase II clinical trials using a limited-sampling procedure.* Cancer Chemother Pharmacol **1996**; 38 : 254-60.
- van Warmerdam LJ, Verweij J, Rosing H, et al. *Limited sampling models for topotecan pharmacokinetics.* Ann Oncol **1994** ; 5 : 259-64.
- van Warmerdam LJ, Verweij J, Schellens JH, et al. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of topotecan administered daily for 5 days every 3 weeks.* Cancer Chemother Pharmacol **1995** ; 35 : 237-45.
- Verweij J, Lund B, Beijnen J, et al. *Phase I and pharmacokinetics study of topotecan, a new topoisomerase I inhibitor.* Ann Oncol **1993** ; 4 : 673-8.
- von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al. *Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer.* J Clin Oncol **1999** ; 17 : 658-67.
- Wall JG, Burris HA, 3rd, Von Hoff DD, et al. *A phase I clinical and pharmacokinetic study of the topoisomerase I inhibitor topotecan (SK&F 104864) given as an intravenous bolus every 21 days.* Anticancer Drugs **1992** ; 3 : 337-45.
- Wall ME, Wani MC, Cook CE, et al. *Plant antitumor agents. I. The isolation and structure of camptothecin, a novel alkaloidal leukemia and tumor inhibitor from *Camptotheca acuminata*.* J. Am.Chem.Soc. **1966** ; 88 : 3888-3890.
- Wani MC, Nicholas AW, Manikumar G, et al. *Plant antitumor agents. 25. Total synthesis and antileukemic activity of ring A substituted camptothecin analogues. Structure-activity correlations.* J Med Chem **1987** ; 30 : 1774-9.
- Zamboni WC, D'Argenio DZ, Stewart CF, et al. *Pharmacodynamic model of topotecan-induced time course of neutropenia.* Clin Cancer Res **2001** ; 7 : 2301-8.

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

SON A IMPRIMER N° 349

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME : Dans ce travail, un modèle Pharmacocinétique-Pharmacodynamique de population semi-physiologique était appliqué à la description de la neutropénie consécutive à l'administration d'un médicament anticancéreux : le topotécan. Cette étude, réalisée avec le logiciel NONMEM, a permis de quantifier les variabilités pharmacodynamiques inter- et intra-patient et d'identifier les covariables expliquant une partie de ces variabilités. L'effet pharmacodynamique de la molécule était proportionnel aux concentrations plasmatiques de topotécan (selon un coefficient PENTE). Les données, analysées de façon rétrospective, ont été obtenues chez des patients traités par topotécan, administré par voie orale (118 patients) ou intraveineuse (71 patients), associé ou non au cisplatine, et selon différents schémas d'administration (5 à 21 jours consécutifs de traitement). Le modèle a permis de décrire de manière satisfaisante les valeurs de polynucléaires neutrophiles des deux premiers cycles de traitement. Des variabilités pharmacodynamiques inter- et intra-patients importantes ont été observées (coefficients de variation pour le terme PENTE de, respectivement, 84% et 90%). Deux covariables significatives ont été mises en évidence : la coadministration de cisplatine entraîne un doublement de l'effet neutropéniant ; la voie d'administration orale s'accompagne d'une moindre toxicité. Ce modèle permet de décrire la durée et l'intensité de la neutropénie (contrairement aux modèles basés uniquement sur la valeur au nadir), d'identifier des covariables et d'évaluer la toxicité d'associations d'anticancéreux.

**TITLE : PHARMACOKINETIC-PHARMACODYNAMIC MODEL DESCRIBING
TOPOTECAN-INDUCED NEUTROPENIA**

SUMMARY : In this work, a semi-physiological population Pharmacokinetic-Pharmacodynamic model was applied to the description of the neutropenia occurring after treatment by the anticancer agent topotecan. This study was performed using the NONMEM software. It allowed to quantify both inter-and intra-patient pharmacodynamic variabilities and identify covariates which may explain part of these variabilities. The pharmacodynamic effect was proportional to plasma concentrations of topotecan (according to the coefficient SLOPE). The analyse was based on retrospective data from patients treated by topotecan administered orally (118 patients) or intravenously (71 patients), combined or not with cisplatin, and according to different schedules (treatments lasting 5 to 21 consecutive days). The model described well the neutrophils values from the two first courses of chemotherapy. Pharmacodynamic inter- and intra-patient variabilities were large (coefficients of variation on SLOPE : 84% and 90% respectively). Two significant covariates were observed: cisplatin coadministration increases twofold the neutropenic effect, and the oral route induces a lower toxicity. This model can be used to describe both length and intensity of the neutropenia (contrary to models based only on the nadir value). It allows to identify covariates and evaluate the toxicity of combinations of anticancer drugs.

DISCIPLINE : D.E.S. DE PHARMACIE SPECIALISEE

MOTS-CLEFS : pharmacocinétique de population, pharmacodynamie, neutropénie, topotécan, anticancéreux

INTITULE ET ADRESSE DU LABORATOIRE :

Institut Claudius REGAUD, 20-24 rue du pont Saint-Pierre, 31052 TOULOUSE
