



Galénique, la dimension temps dans l'administration du médicament : le cas des agents anticancéreux

**Vincent Ribrag
Éric Raymond**

V. Ribrag, E. Raymond: Département de médecine, Institut Gustave-Roussy, 39, rue Camille-Desmoulins, 94805 Villejuif, France.

► La durée d'administration d'un médicament est, avec la dose délivrée, l'un des deux paramètres qui définissent la « dose-intensité » d'un traitement. Dans le cas des médicaments anticancéreux, l'index thérapeutique est très étroit et la dose potentiellement toxique est proche de la dose thérapeutique. De nombreuses études cliniques ont montré l'importance du schéma d'administration pour certains agents anticancéreux. La pharmacocinétique plasmatique a également démontré son utilité pour prévoir et/ou obtenir une meilleure efficacité thérapeutique, et pour prévenir les effets toxiques excessifs. Les techniques d'imagerie, qui permettent le suivi des agents anticancéreux au niveau du site tumoral, pourraient avoir un impact réel sur le mode de prescription des agents anticancéreux en clinique humaine. ◀

Les agents anticancéreux ont une fenêtre thérapeutique très étroite, et leurs caractéristiques pharmacologiques et pharmacocinétiques doivent être particulièrement prises en compte afin d'optimiser l'efficacité des traitements tout en minimisant leur toxicité. Il est généralement admis que l'activité d'un agent anticancéreux dépend de sa concentration et de la durée pendant laquelle il est au contact de la tumeur. Or, le plus souvent, la dose efficace est très proche de la dose toxique, et c'est donc le schéma d'administration, c'est-à-dire la durée d'exposition à l'agent administré, qui va jouer un rôle déterminant dans les possibilités d'applications thérapeutiques. Dans les conditions de laboratoire, il est facile de maîtriser la dose (c'est-à-dire la concentration) et le schéma d'administration (c'est-à-dire la durée d'exposition) d'un agent anticancéreux donné. Chez l'homme, la dose à laquelle la tumeur est réellement exposée est difficile à évaluer. En clinique, il est maintenant clairement établi que l'efficacité antitumorale et la toxicité de certains agents anticancéreux dépendent de la durée et de la séquence de leur administration. Ainsi, dans le cas des hémopathies

malignes, lors desquelles les cellules tumorales circulent dans le sang, l'efficacité du traitement est corrélée aux taux plasmatiques de certains médicaments, comme le méthotrexate. Si dans la plupart des traitements, l'effet de la dose et du schéma d'administration sur le profil de toxicité est relativement facile à démontrer, il est en revanche beaucoup plus difficile de les corrélés avec l'efficacité de la chimiothérapie. En effet, de nombreux autres facteurs indépendants de la pharmacocinétique plasmatique interviennent dans l'efficacité d'un traitement. Ainsi, l'influence des facteurs pharmacogénétiques et les mécanismes de résistance cellulaire ne sont pas négligeables.

Il existe peu d'exemples démontrant directement l'importance du facteur temps dans l'utilisation des agents anticancéreux. La complexité des phénomènes métaboliques ainsi que la diversité des mécanismes d'ontogénèse des cellules tumorales permettent difficilement d'évaluer l'importance du schéma d'administration d'une chimiothérapie antitumorale. Quelques exemples illustrent néanmoins l'intérêt des différentes approches qui tentent d'optimiser les modes d'administration des agents anticancéreux.

Intérêt de la dimension temps dans l'administration de certains agents anticancéreux en clinique

Le 5-FU, un antimétabolite très fréquemment utilisé en chimiothérapie, est le médicament pour lequel l'importance de la durée d'exposition est la mieux établie. Cet agent a la propriété de s'incorporer directement dans l'ARN et l'ADN et d'inhiber la synthèse de l'ADN par inhibition de la thymidylate synthase. Des études *in vitro* ont montré que l'activité antimétabolique du 5-FU s'exerçait sur les cellules en phase S-G1. Or, dans une population de cellules tumorales non synchronisées, seules 25 % des cellules sont dans cette phase S-G1 et la durée de la phase S est généralement comprise entre 5 et 25 heures. Il est donc bien souvent nécessaire d'augmenter le temps de contact entre les cellules cibles en phase S et les agents efficaces. L'effet du 5-FU est optimisé par une exposition prolongée [1], et dans certains cas, des cellules devenues résistantes au 5-FU administré sur une courte durée restent sensibles au 5-FU administré sur une période prolongée. Chez l'homme, la durée d'administration du 5-FU conditionne sa toxicité, sa pharmacocinétique, et son efficacité. Administré sur une courte durée, le 5-FU présente une toxicité principalement hématologique, alors qu'en perfusion continue, le 5-FU présente une toxicité principalement cutanée et muqueuse qui se traduit par un syndrome main pied, une mucite et des diarrhées. Le catabolisme du 5-FU, qui fait intervenir de multiples mécanismes enzymatiques, est saturable à de fortes doses, auxquelles les paramètres de pharmacocinétique du 5-FU varient de façon non linéaire. Des doses élevées de 5-FU sont donc susceptibles d'augmenter ses effets toxiques sans pour autant améliorer l'efficacité du traitement. Afin de maintenir la dose-intensité et d'augmenter l'efficacité du produit tout en limitant ses effets indésirables, il est donc préférable de répartir la dose totale sur plusieurs jours et de prolonger la durée d'administration. La probabilité

d'obtenir un effet sur les cellules tumorales en phase S-G1 est ainsi augmentée, alors que le catabolisme enzymatique du 5-FU n'est pas saturé, et que la toxicité n'est pas aggravée. De nombreuses études cliniques, notamment dans le cas des cancers coliques, ont mis en évidence une augmentation de l'efficacité (réduction du volume tumoral et survie) et une amélioration des effets secondaires lors de l'administration du 5-FU en perfusion continue. Divers schémas d'administration ont été proposés allant d'une perfusion de 24 h à des perfusions prolongées de 21 jours ou plus [2]. La plupart des oncologues s'accordent aujourd'hui pour allonger la durée de perfusion du 5-FU plutôt que d'augmenter la dose unitaire administrée à chaque cure.

L'étoposide est un dérivé hémisynthétique glycosylé de la podophylotoxine, actif sur de nombreuses tumeurs humaines (tumeurs germinales, cancers bronchiques à petites cellules, lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens, leucémies aiguës). L'étoposide provoque des fragments de l'ADN par stabilisation du complexe clivable topo-isomérase II-ADN, et cette fragmentation est proportionnelle à la concentration de la drogue et à la durée d'exposition. Après administration intraveineuse, la concentration plasmatique d'étoposide décroît selon un mode biphasique, avec une demi-vie de 4 à 8 heures, sans accumulation même lors d'injections répétées. Les premières études animales menées chez

la souris avaient mis en évidence un effet antitumoral supérieur lorsque l'étoposide était administré en doses fractionnées et rapprochées plutôt qu'en une seule fois [3]. Les premières études cliniques ont utilisé plusieurs schémas d'administration de l'étoposide et ont montré qu'une utilisation prolongée sur plusieurs jours était plus efficace qu'une seule administration. La toxicité de l'étoposide a également été corrélée à la durée d'exposition avec des taux plasmatiques supérieurs à 0,1 mmol/l plutôt qu'à l'AUC totale du médicament [4]. Ces données ont été confirmées chez des patients atteints de cancers pulmonaires à petites cellules (Tableau I). Cette étude prospective a montré que le taux de réponse à l'étoposide administrée à 500 mg/m² chez des patients traités pendant 5 jours, est statistiquement supérieur à celui des patients traités pendant 24 heures avec la même dose (89 % contre 10 %, *p* < 0,001) [5]. En clinique, l'efficacité de l'étoposide semble donc être corrélée à la durée d'exposition plutôt qu'à la dose unitaire. En outre, d'autres études ont montré que la séquence d'administration de l'étoposide et du cisplatine avait un impact sur la survie de patients atteints de cancers bronchiques à petites cellules, la survie des patients recevant l'étoposide après le cisplatine étant supérieure par rapport à celle des patients recevant la même combinaison dans l'ordre inverse [6]. Le paclitaxel (Taxol) est un antimétabolite qui stabilise la polymérisation des microtubules. Cet agent anticancé-

	500 sur 1 jour	100 par jour sur 5 jours
nombre de patients	20	19
modalité (mg/m ²)	500 sur 1 jour	100 par jour sur 5 jours
réponses objectives	10%*	90%
survie moyenne (mois)	6,3*	10
AUC (mg/ml/h)	483	472
heures > 10 mg/ml	24*	12
heures > 5 mg/ml	32	34
heures > 1 mg/ml	49*	97

* *p* < 0,05.

céreux est le chef de file d'une nouvelle famille de médicaments ayant un effet majeur dans le traitement des cancers du sein, de l'ovaire, des cancers bronchiques non à petites cellules et des cancers des voies aérodigestives supérieures. *In vitro*, à concentration identique, l'effet du paclitaxel est supérieur lorsque la durée d'exposition des cellules tumorales est augmentée. De même, chez l'animal, l'efficacité du paclitaxel est plus importante lorsque le médicament est administré pendant des périodes prolongées [7]. De nombreux schémas d'administration du paclitaxel ont été évalués pour essayer d'en augmenter l'index thérapeutique, et dans tous les cas les concentrations plasmatiques de paclitaxel se sont révélées efficaces. En clinique, plus la durée d'administration du médicament est longue, plus le médicament est toxique sur le plan hématologique. Ainsi, la dose maximale tolérée du paclitaxel est de 180 mg/m² lors d'une perfusion de 24 heures contre 240 mg/m² lors d'une perfusion de 3 heures. Malgré les données pré cliniques, les études de pharmacocinétique, de toxicité et les avantages pratiques ont favorisé les perfusions de courte durée. D'autres travaux actuellement en cours utilisent un schéma d'administration de perfusion courte et hebdomadaire. Ce type d'approche devrait permettre d'augmenter la dose-intensité puisque la perfusion courte offre les avantages pharmacocinétiques et toxicologiques décrits ci-dessus tout en optimisant la durée d'administration du médicament par l'injection hebdomadaire. Des résultats similaires ont été obtenus *in vitro* avec d'autres médicaments anticancéreux tels que le topotecan et l'oxaliplatine, et démontrent l'efficacité supérieure des administrations sur des périodes prolongées. En revanche, dans ces deux cas, les données cliniques ne mettent pas clairement en évidence un avantage en faveur de l'administration sur des périodes prolongées.

L'apport de la pharmacocinétique plasmatique dans l'utilisation des agents anticancéreux

Les progrès de la chimiothérapie ont permis d'obtenir une proportion crois-

sante de guérison chez les patients atteints de cancer, en particulier dans le cas des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant, des tumeurs germinales, des lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens.

L'amélioration des traitements actuels repose sur l'utilisation de nouveaux agents anticancéreux mais également sur une meilleure utilisation des agents déjà connus. L'un des exemples de l'importance du mode d'utilisation des agents anticancéreux est illustré par le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant. Pour cette hémopathie maligne, le taux de guérison était voisin de 0% dans les années 1960 alors qu'il atteint aujourd'hui 70% [8]. Les progrès thérapeutiques ont été réalisés alors que les médicaments utilisés dans le traitement de ces leucémies n'ont pratiquement pas changé, la plupart des agents anticancéreux utilisés actuellement ayant été découverts il y a 40 ans [8]. La durée de traitement et la combinaison rationnelle des agents anticancéreux, ainsi que l'adaptation de l'intensité des traitements aux facteurs pronostiques expliquent les progrès obtenus.

Dans le traitement de ces hémopathies, les antimétabolites comme le méthotrexate sont administrés après obtention d'une rémission lors du maintien sur une période prolongée. Un certain nombre de facteurs, tels que l'âge, la fonction rénale et l'état d'hydratation du patient, peuvent influencer la pharmacocinétique du méthotrexate. Ainsi, chez l'homme, la même dose de méthotrexate (1 g/m² par exemple) peut conduire à des variations de concentration plasmatique d'un facteur 7. Cette grande variabilité pharmacocinétique a une influence sur le risque de rechute chez les enfants atteints de leucémie lymphoblastique. En effet, les patients éliminant le médicament rapidement présentent un risque de rechute 3 fois supérieur à ceux qui l'éliminent lentement [9].

Les rythmes biologiques du métabolisme des agents anticancéreux

L'existence des rythmes biologiques est bien connue, l'exemple le plus classique étant celui du cortisol au cours de la journée. Les modifications du métabolisme des agents anticancéreux au cours du nyctémère ont été

largement étudiées, et ont conduit à une « chronomodulation » de la prescription de certains agents anticancéreux. Chez l'animal, la toxicité de nombreux agents anticancéreux dépend de la période du cycle nyctéméral pendant laquelle ils sont administrés. Or, de nombreux agents anticancéreux ont un effet toxique dépendant du rythme biologique de l'hématopoïèse et induisent des variations d'activité des enzymes impliquées dans le métabolisme des agents anticancéreux au cours du nyctémère [10-12].

Ainsi la toxicité du cisplatine et de l'adriamycine varient en fonction du moment où ils sont délivrés [13]. Chez des patients traités avec des perfusions continues de 5-FU à débit constant pendant 5 jours, le taux plasmatique varie et présente un pic de concentration durant la nuit. Ces modifications pourraient être dues à des fluctuations de l'activité enzymatique de la dihydropyrimidine déhydrogénase (DPD), l'enzyme clé impliquée dans le catabolisme du 5-FU. En effet, le taux de DPD dans les monocytes du sang augmente de 40% vers minuit [11, 12]. Plusieurs études tenant compte des modifications du taux de DPD dans les monocytes et de la pharmacocinétique du 5-FU [14-15], ont montré que l'augmentation de la dose de 5-FU délivrée pendant la nuit induit une diminution de la toxicité par rapport aux cas où le 5-FU est administré à débit constant. En outre, en raison de la moindre toxicité observée, ce mode d'administration permet de délivrer des doses plus élevées de médicaments responsables d'un taux de réponse supérieur par rapport aux délivrances à débit de perfusion constant. Malheureusement, ces modifications n'ont pas d'impact sur la survie des patients [14-15].

Les limites de la pharmacocinétique : quelle dose reçoivent réellement les cellules cancéreuses ?

Les principes de pharmacodynamique

L'optimisation de la durée d'utilisation d'un médicament serait aisée si la pharmacocinétique plasmatique reflétait fidèlement l'exposition des

tumeurs à l'agent anticancéreux. Les résultats récents de pharmacologie intratumorale semblent toutefois montrer qu'il existe une faible corrélation entre le devenir du médicament dans le sang et celui qui est observé au site de la tumeur [16]. La pharmacodynamique a pour objet d'évaluer l'effet réel du médicament sur sa cible, indépendamment des paramètres plasmatiques. Jusqu'à présent, peu d'études pharmacodynamiques cliniques ont été réalisées, mais certains travaux [16, 17] ont utilisé des techniques permettant de suivre un médicament au sein d'un tissu (par microdialyse tissulaire, spectroscopie par résonance magnétique, tomographie à émission de positons) au fil du temps. Ainsi, selon une étude récente menée par microdialyse chez des patients atteints d'un mélanome métastatique, et traités par la carboplatine, les résultats indiquent qu'il n'y a pas de corrélation entre le taux de carboplatine présent au site tumoral et les paramètres pharmacocinétiques plasmatiques [16].

Les raisons de ces variations entre plasma et tissu peuvent s'expliquer différemment selon les situations: existence de barrières naturelles entre le sang et le tissu cible (système nerveux central), caractéristique de la vascularisation de la tumeur et de la néoangiogenèse, présence de zones hypoxiques au sein de la tumeur, utilisation de transporteurs spécifiques et enfin compétition entre le médicament et un agoniste naturel pour ce transporteur, à l'échelon cellulaire.

L'une des limites de la pharmacocinétique classique par rapport à la pharmacodynamique concerne les analgésiques opiacés. L'effet de ces analgésiques centraux a été testé par l'étude des électroencéphalogrammes (EEG) de 5 volontaires sains en mesurant la pharmacocinétique plasmatique du médicament. Les résultats sont présentés dans le *Tableau II* et mettent en évidence la grande variabilité de l'effet observé sur la cible (EEG) par rapport à la simple clairance du médicament [18]. Les différences individuelles entre les mesures plasmatiques d'un médicament et l'effet obtenu au niveau de la cible peuvent être liées à de nombreux facteurs, mais ceux-ci semblent néanmoins constants chez un patient. L'évaluation de la pharmacodyna-

Tableau II		
VARIATION INTERINDIVIDUELLE PHARMACOCINÉTIQUE ET PHARMACODYNAMIQUE DU FENTANYL, DE L'ALFENTANYL ET DU TRÉFENTANYL		
Médicament	Coefficient de variation (%)	
	clairance	EC50*
fentanyl	20	85
alfentanyl	17	47
trefentanyl	16	73

Étude réalisée chez 5 patients.

* EC50: concentration du médicament qui produit 50% de l'effet maximal observé à l'EEG.

mique d'un produit peut donc avoir un intérêt afin d'adapter la thérapeutique si le patient doit de nouveau être exposé au médicament, comme cela est le cas lors de cycles répétés de chimiothérapie.

Pharmacologie cellulaire

Grâce à la sensibilité des techniques de dosage (HPLC), la pharmacodynamique des agents anticancéreux a récemment pu être évaluée directement au niveau de la cellule tumorale. Les études sont encore limitées en ce qui concerne les tumeurs solides, en raison de la lourdeur technique et des problèmes éthiques posés par les procédures invasives utilisées pour accéder aux cellules tumorales. Les études ont donc porté sur les leucémies, dans lesquelles les cellules tumorales sont accessibles par simple prélèvement sanguin. L'aracytine peut inhiber les ADN polymérases et/ou être incorporée dans les brins d'ADN synthétisés. Ce composé a été très étudié, en raison de son rôle essentiel dans le traitement des leucémies aiguës myéloblastiques. L'aracytine pénètre dans la cellule par un mécanisme de diffusion relayée par un transporteur, puis est métabolisée en ara-CTP par la déoxycytidine kinase, ce qui lui permet d'acquérir son activité cytotoxique. Les voies enzymatiques du métabolisme de l'aracytine sont communes à celle des nucléotides naturels et entrent directement en compétition avec celle de la 2'-déoxycytidine, qui se comporte comme un antagoniste de l'aracytine *in vivo* et *in vitro* [19]. La voie de dégradation de l'aracytine

implique la cytidine déaminase et la désoxycitidilate désaminase, qui transforment l'aracytine en ara-CMP et finalement en ara-U métabolite inactif.

A faible concentration, le facteur limitant de la formation d'ara-CTP est le transport membranaire énergie dépendant (saturé pour des concentrations de l'ordre de 10 µM) alors qu'à concentrations élevées, le facteur limitant est la phosphorylation en ara-CTP. La toxicité hématologique de ce médicament ainsi que son activité dans les leucémies aiguës myéloblastiques dépendent essentiellement de sa durée de prescription et non pas de l'AUC plasmatique [20]. Une dose unique importante en perfusion courte (jusqu'à 4,2 g/m²) est peu hématotoxique alors qu'une perfusion continue à une dose plus faible (1 g/m² délivrée sur 48 heures) induit une toxicité hématologique sévère [21].

L'identification de l'ara-CTP comme principal métabolite actif de l'aracytine, ainsi que la possibilité de le détecter à de très faibles concentrations (de l'ordre de 0,1 µM) ont permis de pratiquer des études pharmacodynamiques sur des cellules leucémiques [22, 23]. Ces études montrent qu'il existe une corrélation satisfaisante entre la dose d'aracytine reçue par le patient et la concentration plasmatique du médicament. En revanche, il n'existe pas de corrélation entre la cinétique d'accumulation de l'ara-CTP au niveau cellulaire et la pharmacocinétique plasmatique de l'aracytine [22, 24]. La quantité d'ara-CTP accumulée est très variable

selon les patients. Les études de pharmacocinétique réalisée directement *in vivo* dans les myéloblastes ou *in vitro* (par incorporation de (³H)aracytine) ont montré qu'il existait une corrélation entre l'accumulation d'ara-CTP intracellulaire et l'obtention d'une rémission complète [22]. Ce phénomène a été observé lorsque l'aracytine est délivrée en perfusion continue à faible dose sur plusieurs jours ainsi qu'à forte dose en perfusion courte sur plusieurs jours [23]. Plusieurs études ont alors été entreprises au MD Anderson Cancer Center (Houston, États-Unis) pour définir le mode d'administration optimal de l'aracytine et obtenir une accumulation maximale d'ara-CTP dans les cellules leucémiques [22, 24-26]. Ces études ont montré que l'accumulation d'ara-CTP est saturable avec des doses accessibles en clinique humaine, mais que les taux résiduels d'ara-CTP accumulés entre chaque injection d'aracytine à haute dose sont très variables d'une leucémie à l'autre. Les patients chez lesquels les taux d'ara-CTP restent bas entre chaque injection ne présentent pas de rémission complète alors que les patients chez lesquels persiste un taux élevé d'ara-CTP résiduel présentent une rémission complète. Chez certains patients, même en modulant la durée d'exposition à de fortes doses d'aracytine et en rapprochant les injections, il demeure difficile d'obtenir des taux élevés d'ara-CTP. De même l'utilisation de perfusions continues de hautes doses d'aracytine n'a pas permis d'obtenir un taux de rémission supérieur à des associations chimiothérapeutiques combinant une anthracycline à l'aracytine [24]. En définitive, la difficulté à obtenir des taux d'ara-CTP cellulaire élevés chez certains patients, même au prix d'une toxicité élevée, a conduit à utiliser davantage des associations d'aracytine et d'anthracyclines ou drogues apparentées (comme les anthracène-diones) plutôt que de très hautes doses d'aracytine en perfusion continue. Ainsi, malgré une évaluation précise de la pharmacodynamique cellulaire de l'aracytine, d'autres facteurs, parmi lesquels la régulation de l'activité de certaines enzymes, telles que la cytidine désaminase [27], semblent jouer un rôle essentiel dans la résistance de certaines leucémies. Le

rôle de Bcl-2 dans la résistance à l'apoptose induite par chimiothérapie a été évoqué dans le cas de l'aracytine, comme pour de nombreux autres agents anticancéreux. Chez les patients atteints de leucémies aiguës myéloblastiques, la forte expression de Bcl-2 est corrélée à une réponse défavorable à la chimiothérapie [28]. Il ne semble pas s'agir là d'un effet direct sur le métabolisme intracellulaire de l'aracytine mais plutôt sur des étapes tardives des voies d'apoptose cellulaire [29]. Les patients dont les tumeurs expriment des mutations de *ras*, traités par des associations de chimiothérapies comportant l'aracytine, ont un meilleur pronostic [30]. L'association entre les mutations de *N-ras* ou *Ki-ras* et la sensibilité à l'aracytine avait d'ailleurs été observée *in vitro* sur les lignées humaines du NCI [31].

Les anomalies oncogéniques des cellules tumorales pourraient donc être liées à l'importance des modifications des voies cellulaires de détoxification des xénobiotiques et/ou d'apoptose. Or, dans le cas des leucémies aiguës myéloblastiques ces phénomènes cellulaires ne semblent pas simplement modulables par la modification de la durée d'administration de l'aracytine. Il est malheureusement probable que ce phénomène ne soit pas restreint au cas de l'aracytine et des leucémies aiguës myéloblastiques ■

RÉFÉRENCES

1. Calabro-Jones PM, Byfield JE, Ward JF, *et al.* Time-dose relationships for 5-fluorouracil cytotoxicity against human epithelial cells *in vitro*. *Cancer Res* 1982; 42: 4413-20.
2. Lokich JJ. Optimal schedule for 5-fluorouracil chemotherapy. Intermittent bolus or continuous infusion? *Am J Clin Oncol* 1985; 8: 445-8.
3. Dombernowsky P, Nissen NJ. Schedule dependency of the antileukemic activity of the podophyllotoxin derivative VP16-213 (NSC-141540) in L1210 leukemia. *Acta Path Microbiol Scand* 1973; 81: 715-24.
4. Sonnichsen DS, Ribeiro RC, Luo X, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of 21-day continuous oral etoposide in pediatric patients with solid tumors. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58: 99-107.
5. Joel SP, Slevin ML. Schedule-dependent topoisomerase-II-inhibiting drugs. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994; 34 (suppl 1): S84-8.
6. Maksymiuk AW, Jett JR, Earle JD, *et al.* Sequencing and scheduling effects of cisplatin plus etoposide in small-cell lung cancer: results of a north central cancer treatment group randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 1994; 12: 70-6.
7. Raymond E, Hanuaskie A, Faivre S, *et al.* Effect of prolonged versus short-term exposure paclitaxel (taxol) on human tumor colony-forming unit. *Anticancer Drugs* 1997; 8: 379-85.
8. Rivera GK, Pinkel D, Simone JV, *et al.* Treatment of acute lymphoblastic leukemia: 30 year's experience at St. Jude children's research hospital. *N Engl J Med* 1993; 329: 1289-95.
9. Evans WE, Crom WR, Abromowitch M, *et al.* clinical pharmacodynamics of high-dose methotrexate in acute lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 1986; 314: 471-7.
10. Smaaland R, Laerum OD, Sothern RB, *et al.* Colony-forming unit-granulocyte-macrophage and DNA synthesis of human bone marrow are circadian stage-dependent and show covariation. *Blood* 1992; 79: 2281-7.
11. Zhang R, Lu Z, Liu T, *et al.* Relationship between circadian-dependent toxicity of 5-fluorodeoxyuridine and circadian rhythms of pyrimidin enzymes: possible relevance to fluoropyrimidine chemotherapy. *Cancer Res* 1993; 53: 2816-22.
12. Tuchman M, von Roemeling R, Lanning RM, *et al.* Sources of variability of dihydropyrimidine dehydrogenase activity in human blood mononuclear cells. *Annu Rev Chronopharmacol* 1989; 5: 399-402.
13. Hrushesky WJM. Circadian timing of cancer chemotherapy. *Science* 1985; 228: 73-7.
14. Lévi F, Zidani R, Misset JL, *et al.* Randomised multicenter trial of chronotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1997; 350: 681-6.
15. Bertheault-Cvitkovic F, Jami A, Ithzaki M, *et al.* Biweekly intensified ambulatory chronomodulated chemotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2950-8.
16. Blochl-Daum B, Muller M, Meisinger V, *et al.* Measurement of extracellular fluid carboplatin kinetics in melanoma metastases with microdialysis. *Br J Cancer* 1996; 73: 920-4.
17. Front D, Israel O, Iosilevsky G, *et al.* Human lung tumors: SPECT quantification of differences in Co-57 bleomycin uptake. *Radiology* 1987; 165: 129-33.
18. Lemmens HJM, Dyck JB, Shafer SL, *et al.* Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling in drug development: application to the investigational opioid trefentanil. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56: 261-71.
19. Grant S. Ara-C: cellular and molecular pharmacology. In: Van Woude GF, Klein G, eds. *Advance in cancer research*. New York: Academic Press, 1998; 72: 198-235.

RÉFÉRENCES

20. Ratain MJ, Schilsky RL, Conley BA, Egorin MJ. Pharmacodynamics in cancer therapy. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1739-53.

21. Frei E III, Bickers JN, Hewlett JS, et al. Dose schedule and antitumor studies of arabinosyl cytosine (NSC 63878). *Cancer Res* 1969; 29: 13-29.

22. Plunkett W, Gandhi V. Cellular pharmacodynamics of anticancer drugs. *Semin Oncol* 1993; 20: 50-63.

23. Chabner BA. Cytidine analogs. In: Chabner BA, Longo DL, eds. *Cancer chemotherapy and biotherapy*, 2^e ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996; 8: 213-33.

24. Plunkett W, Lacoboni S, Estey E, et al. Pharmacologically directed Ara-C therapy for refractory leukemia. *Semin Oncol* 1985; 12: 20-30.

25. Plunkett W, Liliemark JO, Adams TM, et al. Saturation of 1-B-D- arabinofuranosylcytosine 5'-triphosphate accumulation in leukemia cells during high-dose 1-B-D-arabinofuranosylcytosine therapy. *Cancer Res* 1987; 47: 3005-11.

26. Heinemann V, Estey E, Keating MJ, Plunkett W. Patient-specific dose rate for continuous infusion high-dose cytarabine in relapsed acute myelogenous leukemia. *J Clin Oncol* 1989; 7: 622-8.

27. Schroder JK, Kirch C, Seeber S, Schutte J. Structural and functional analysis of the cytidine deaminase gene in patients with acute myeloid leukemia. *Br J Haematol* 1998; 103: 1096-103.

28. Campos L, Rouault JP, Sabido O, et al. High expression of bcl-2 protein in acute leukemia is associated with poor response to chemotherapy. *Blood* 1994; 84: 595-600.

29. Bullock G, Ray S, Reed JC, et al. Intracellular metabolism of ARA-C and resulting DNA fragmentation and apoptosis of human AML HL-60 cells possessing disparate level of bcl-2 protein. *Leukemia* 1996; 10: 1731-41.

30. Neubauer A, Dodge RK, George SL, et al. Prognostic importance of mutations in the ras protooncogenes in *de novo* acute myeloid leukemia. *Blood* 1994; 83: 1603-11.

31. Koo HM, Monks A, Mikheev A, et al. Enhanced sensitivity to 1-beta-D-arabinosylcytosine and topoisomerase II inhibitors in tumor cell lines harboring activating ras oncogenes. *Cancer Res* 1996; 56: 5211-6.

ms2000

Summary

The concept of time in delivering a medication: the case of anticancer agents

The duration and the doses of a drug treatment define the dose-intensity of a medication. The narrow therapeutic index of many anticancer drugs requires a careful determination of each of the parameters that define their dose-intensity. For most anticancer drugs, the maximum tolerated dose (*i.e.* potentially toxic dose) is very close to the therapeutic dose. Therefore, the frequency and the duration of drug exposure are critical time-related parameters for efficacy and toxicity. A number of clinical trials have demonstrated the importance of the treatment schedule. Plasma pharmacokinetics has also been used to predict and optimize the efficacy of drugs while minimizing their toxicity. More recently, pharmacodynamic studies have attempted to precisely evaluate the dose received at the tumor site. Finally, new imaging techniques allow the investigation and follow-up of the intracellular effects of a drug treatment. In this paper, we review the time-related parameters of anticancer drugs.

TIRÉS À PART

V. Ribrag.