

UNIVERSITE SAAD DAHLAB DE BLIDA

Faculté des sciences de l'ingénieur

Département de chimie industrielle

MEMOIRE DE MAGISTER

En chimie industrielle

Spécialité : Génie des procédés

Etude cinétique de la réactivité chimique des médicaments à l'intérieur du corps humain, étude du phénomène de transport et de diffusion : cas du 5-FU utilisé en chimiothérapie.

Présenté par

OMAR BOUCHHER

Devant le jury composé de :

T.HANNANE	Professeur	Président	USD Blida
N. MOULAI-MOSTEFA	Professeur	Examineur	C.U Médéa
S. OUAZZANE	Chargé de cours	Examineur	USD Blida
M.BEZZINA	Professeur	Rapporteur	USD Blida

Blida, Novembre 2008

RESUME

L'objectif de ce travail est d'étudier la pharmacocinétique du 5-fluorouracile, un médicament anticancéreux, chez des patients traitant du cancer colorectal afin de maintenir les concentrations sanguines dans l'intervalle thérapeutique, c'est-à-dire dans la zone de concentrations assurant l'effet thérapeutique optimal tout en minimisant le risque d'effets indésirables.

. Les principales études pharmacocinétiques, faites par plusieurs laboratoires à travers le monde pour la détermination de la concentration plasmatique du 5-fluorouracile, font appel à des méthodes chromatographiques haute performance en phase inversée (HPLC). Avant l'analyse chromatographique, le médicament a été isolé de la matrice du plasma par une double extraction liquide-liquide et liquide-solide.

Dans les modèles utilisés en pharmacocinétique le devenir des molécules dans l'organisme est décrit par les passages d'un état ou d'un espace à un autre, correspondant à une transformation chimique ou à un transfert physique. Ces états ou espace sont symbolisées par des boîtes, appelées compartiments, dans lesquelles toutes les molécules ont un comportement cinétique homogène. Les passages d'un état à un autre sont décrits par des constantes de vitesse de transfert.

L'application des mathématiques dans ce domaine se présente sous la forme d'élaboration de modèles mathématiques (équations différentielles, intégrales..); décrivant le phénomène étudié; cette modélisation repose le plus souvent sur l'identification des paramètres pharmacocinétiques qui gouvernent le phénomène.

Grâce à la modélisation mathématique, nous pouvons à partir de données expérimentales (concentration plasmatique en fonction du temps) construire des modèles simples, décrivant au mieux la réalité du phénomène Dose-Effet et dont les résultats numériques faisant l'interprétation de n'importe quelle situation.

ABSTRACT

The objective of this work is to study pharmacokinetic 5-fluorouracile, an anti-cancer drug, at patients treating of cancer colorectal in order to maintain the concentrations blood in the therapeutic interval, i.e. in the zone of concentrations ensuring the optimal therapeutic effect while minimizing the risk of adverse effects.

The principal pharmacokinetic studies, made by several laboratories throughout the world for the determination of the plasmatic concentration of the 5-fluorouracile, call up on chromatographic methods high performance in reversed phase (HPLC). Before the chromatographic analysis, the drug was isolated from the matrix of plasma by a double liquid –liquid and solid –liquid extraction.

In the models used into pharmacokinetic becoming to it molecules in the organization is described by the passages of a state or a space to another, corresponding to a chemical conversion or a physical transfer. These states or space are symbolized by limp, called compartments, in which all the molecules have a homogeneous kinetic behaviour. The passages of a state to another are described by constants speed of transfer.

The application of mathematics in this field is appeared as development of mathematical models (differential equations, integral.); describing the studied phenomenon; this modelling generally rests on the identification of the pharmacokinetic parameters which control the phenomenon.

Thanks to mathematical modelling; we can starting from experimental data (plasmatic concentration according to time) build simple models, as well as possible describing the reality of the phenomenon Amount-Effect and whose numerical results making the interpretation of does not matter that it situation.

ملخص

إن الهدف المرجو من انجاز هذا البحث هو حساب الثوابت الصيدلانو-حركية للدواء المسمى 5-FU الذي يستخدم في معالجة الأشخاص الذين يعانون من الأورام السرطانية خاصة سرطان المعى الغليظ و المستقيم. لان معرفة هذه الثوابت تسمح بمعرفة مختلف التحولات التي تطرأ على هذا الدواء داخل جسم الإنسان مما يساعد الطبيب على وصف الجرعة الفعالة التي تكون أضرارها الجانبية قليلة.

إن حساب هذه الثوابت يتطلب متابعة تركيز الدواء في دم المريض وذلك باستعمال إحدى طرق التحليل الفيزيو-الكيميائي عالية الدقة. إن طريقة التحليل المستخدمة من طرف اغلب المخابر العالمية هي طريقة الكروماتوغرافيا عالية الجودة وهذا لدقتها الشديدة في تحديد التراكيز المتناهية في الصغر. قبل التحليل الكروماتوغرافي للعينات يجب فصل الدواء عن البلازما و ذلك باستعمال طريقتين للفصل سائل-سائل متبوع بفصل سائل-صلب.

لتفسير التحولات التي تطرأ على الدواء داخل جسم الإنسان تم تشبيه جسم الإنسان بحجوم على شكل علب وكل علب تسمى حيز بحيث تكون جزيئات الدواء داخله ذات سلوك حركي متجانس. إن مرور هذه الجزيئات من حيز الى حيز آخر يصاحبه تحول كيميائي و فيزيائي. هذه التحولات توصف بثوابت تسمى ثوابت سرعة التحول.

إن استعمال الرياضيات في هذا الميدان يسمح بتفسير انتقال الجزيئات من حيز الى حيز آخر وذلك باستخدام معادلات تفاضلية تصف الظاهرة بدقة. هذه المعادلات تسمح باستنباط العلاقات الرياضية الخاصة بحساب الثوابت الصيدلانو-حركية ل5-FU انطلاقاً من المعطيات التجريبية المحصل عليها من تحليل دم المرضى.

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à exprimer ma profonde gratitude à M. M. BEZZINA ; pour la confiance qu'il m'a prodigué pour la direction de ce travail, sans jamais cesser de m'encourager, pour tout l'aide qu'il m'a apporté durant toutes les étapes de ce travail. Je le remercie de m'avoir guidée et de m'avoir tant appris au cours de ma thèse.

Je remercie vivement M. A. DJEGHJEGHE pour son aide tout au long de ce travail et pour ces encouragements continus, ainsi pour ses précieux conseils et suggestions.

Plus particulièrement, je tiens à remercier M. S. AOUIJ et M. A. IMESSAOUDENE pour leur amitié, leur gentillesse et leur soutien au cours de ma thèse

Je tiens à remercier l'ensemble de ma famille, plus particulièrement mes parents ma femme et, qui m'ont soutenu tout au long de mon parcours universitaire.

Mes remerciements vont aussi à tous les enseignants qui ont contribué à ma formation.

J'adresse aussi mes remerciements à tous et toutes les étudiants et étudiantes de post graduation de la promotion 2003-2004 du département de chimie industrielle pour leur soutien et leur esprit scientifique.

Enfin, je remercie les membres de jury qui ont accepté de juger ce travail.

TABLE DES MATIERES

RESUME	
REMERCIEMENTS	
TABLE DES MATIERES	
LISTE DES ILLUSTRATIONS GRAPHIQUES	
LISTE DES TABLEAUX	
INTRODUCTION	1
1. GENERALITE SUR LES CANCERS ET LA CHIMIOOTHERAPIE	4
1.1. Généralités sur le cancer	4
1.1.1. Introduction	4
1.1.2. La division cellulaire	5
1.1.3. Dénomination du cancer	6
1.1.4. Développement du cancer	6
1.1.5. Facteurs de risque	10
1.1.6. Diagnostic du cancer	12
1.1.7. Les différents traitements possibles du cancer.	12
1.1.8. Le cancer du colon et du rectum.	14
1.2. La chimiothérapie anticancéreuse.	16
1.2.1. Historique	17
1.2.2. Principes biologiques	17
1.2.3. L'action de la chimiothérapie.	18
1.2.4. Principes pharmacologiques	18
1.2.5. Ordre des traitements par la chimiothérapie.	19
1.2.6. Les médicaments anticancéreux.	20
1.2.7. La surveillance pendant le traitement.	24
1.2.8. Résistance à la chimiothérapie.	25

1.2.9. Diminution des effets toxiques.	25
1.2.10. Relations concentrations-effets des médicaments anticancéreux.	25
1.2.11. Les effets secondaires de la chimiothérapie.	26
2. LE 5-FLUOROURACILE ET SA METHODE DE DOSAGE DANS LE PLASMA	27
2.1. Introduction.	27
2.2. Historique.	27
2.3. Nom du médicament.	28
2.4. Propriétés physico-chimiques.	29
2.5. Forme pharmaceutique.	30
2.6. Données cliniques	31
2.6.1. Indications thérapeutiques.	31
2.6.2. Posologie et mode d'administration.	31
2.6.3. Adaptation de la dose administrée.	31
2.6.4. Contre_indication.	32
2.6.5. Interactions avec d'autres médicaments.	32
2.6.6. Effets indésirables.	33
2.6.7. Surdosage.	33
2.7. Propriétés pharmacologiques.	33
2.7.1. Propriétés pharmacodynamiques.	33
2.7.2. Propriétés pharmacocinétiques.	34
2.8. Données pharmaceutiques.	38
2.8.1. Durée de conservation.	38
2.8.2. Précautions particulières de conservation.	39
2.9. Méthode de dosage du 5-fluorouracile dans le plasma.	39
2.9.1. Matériels et méthodes.	39
2.9.2. Appareillage de chromatographie liquide à haute performance	42
2.9.3. Condition opératoires.	42
2.9.4. Administration du médicament et échantillonnage.	42
3. PHARMACOCINETIQUE ET ANALYSE COMPARTIMENTALE.	43

3.1. Introduction.	43
3.2. Absorption.	44
3.3. Distribution.	45
3.4. Métabolisme.	46
3.5. Elimination.	48
3.6. Définition des principaux paramètres pharmacocinétiques.	49
3.7. Influence de la dose administrée.	51
3.8. Influence de la fréquence d'administration.	52
3.9. Mode d'administration des médicaments.	52
3.10. Adaptation de posologie.	53
3.11. La zone thérapeutique.	53
3.12. Phénomène de transfert et cinétique linéaire.	54
3.13. Cinétique plasmatique après administration intraveineuse.	56
3.14. Notion préliminaires d'analyse compartimentale.	56
3.15. Modèles mathématiques.	58
3.16. Modèles de compartiments.	59
3.17. Estimation des microconstantes et autres paramètres Pharmacocinétiques.	73
3.18. Méthodes d'optimisation.	81
4. MODELISATION ET EXPLOITATION DES RESULTATS.	86
4.1. Introduction.	86
4.2. Application de l'analyse compartimentale sur le médicament 5-Fluorouracile.	86
4.3. Données expérimentales du premier groupe des patients.	86
4.3.1. Estimation du vecteur initial.	87
4.3.1.1. Modèle monocompartimental.	88
4.3.1.2. Programmation sous Matlab.	89
4.3.2. Changement du modèle.	94
4.3.2.1. Modèle bicompartimental.	94
4.3.2.2. Méthode des résiduels.	95
4.3.3. Programmation sous Matlab.	98
4.4. Données expérimentales du deuxième groupe des patients.	103
4.4.1. Modèle monocompartimental.	104
4.4.2. Modèle bicompartimental.	108

4.5. Test statistique.	111
4.6. Détermination des principaux paramètres pharmacocinétiques du 5-FU.	115
4.6.1. Calcul du temps de demi-vie.	115
4.6.2. Calcul de l'air sous la courbe AUC.	116
4.6.3. Calcul du volume de distribution.	116
4.6.4. Calcul de La clairance plasmatique totale.	117
4.6.5. Calcul des constantes de vitesse de transfert.	117
CONCLUSION.	120
APPENDICES	
A. Liste des symboles et abréviations	
B. Lexique	
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.	

LISTE DES FIGURES

Figure 1.1	Multiplication des cellules cancéreuses	5
Figure 1.2	Cancer in situ (stade 0)	7
Figure 1.3	Cancer infiltrant (stade I ou II)	7
Figure 1.4	Diffusion des cellules cancéreuses (stade III)	8
Figure 1.5	Dissémination métastatique (stade IV)	9
Figure 1.6	Le développement tumoral et les métastases	9
Figure 1.7	Représentation schématique du cycle cellulaire	19
Figure 2.1	Uracile	29
Figure 2.2	5-fluoro-uracile	29
Figure 2.3	Voies métaboliques du 5-FU	37
Figure 3.1	Trajet d'un médicament administré par voie orale	45
Figure 3.2	Schémas d'un modèle bicompartimental	57
Figure 3.3	Schémas d'un modèle monocompartimental	59
Figure 3.4	Décroissance exponentielle de la concentration en fonction du temps	62
Figure 3.5	Modèle à un compartiment ; décroissance monoexponentielle des concentrations	63
Figure 3.6	Modèle pharmacocinétique à deux compartiments avec deux volumes (centrale et périphérique)	63
Figure 3.7	Modèle à deux compartiments ; décroissance biexponentielle des concentrations.	69
Figure 3.8	Schémas d'un modèle pharmacocinétique à trois compartiments	70
Figure 4.1	Graphe représentant la décroissance de la concentration plasmatique du 5-FU en fonction du temps	87
Figure 4.2	Représentation semi-logarithmique du C_p en fonction du temps	88
Figure 4.3	Représentation graphique des données observées et simulées	

	du premier quartile pour le modèle monocompartimental.	91
Figure 4.4	Représentation graphique des données observées et simulées de la médiane pour le modèle monocompartimental.	91
Figure 4.5	Représentation graphique des données observées et simulées du troisième quartile pour le modèle monocompartimental.	92
Figure 4.6	Représentation semi-logarithmique de la phase terminale.	96
Figure 4.7	Représentation semi-logarithmique de la phase de distribution.	97
Figure 4.8	Représentation graphique des données observées et simulées du premier quartile pour le modèle bicompartimental.	100
Figure 4.9	Représentation graphique des données observées et simulées de la médiane pour le modèle bicompartimental.	100
Figure 4.10	Représentation graphique des données observées et simulées du troisième quartile pour le modèle bicompartimental.	101
Figure 4.11	Grphe représentant les concentration observées, au 1 ^{er} et au 5 ^{ème} jour du traitement, en fonction du temps	104
Figure 4.12	Représentation graphique des données observées et simulées (1 ^{er} jour du traitement) du modèle monocompartimental.	105
Figure 4.13	Représentation graphique des données observées et simulées (5 ^{ème} jour du traitement) du modèle monocompartimental.	106
Figure 4.14	Représentation graphique des données observées et simulées (1 ^{er} jour du traitement) du modèle bicompartimental.	109
Figure 4.15	Représentation graphique des données observées et simulées (5 ^{ème} jour du traitement) du modèle bicompartimental.	109

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 2.1	Propriétés physico-chimiques de 5-fluoro uracile.	30
Tableau 2.2	Schéma de l'adaptation de la dose administrée.	32
Tableau 2.3	Réactifs utilisés avec leurs puretés et origines.	40
Tableau 4.1	Concentration plasmatique du 5-FU, au 1 ^{er} jour de différents cycles chimiothérapeutique, en fonction du temps.	87
Tableau 4.2	Valeurs du vecteur initial pour le modèle monocompartimental.	89
Tableau 4.3	Valeurs des constantes à estimer pour le modèle monocompartimental.	90
Tableau 4.4	Valeurs simulées pour le modèle monocompartimental.	90
Tableau 4.5	Comparaison des valeurs simulées avec les valeurs observées du premier quartile pour le modèle monocompartimental.	93
Tableau 4.6	Comparaison des valeurs simulées avec les valeurs observées de la médiane pour le modèle monocompartimental.	93
Tableau 4.7	Comparaison des valeurs simulées avec les valeurs observées du troisième quartile pour le modèle monocompartimental.	94
Tableau 4.8	Concentration plasmatique de la phase terminale en fonction du temps.	95
Tableau 4.9	Concentration plasmatique résiduel en fonction du temps.	97
Tableau 4.10	Valeurs du vecteur initial de la médiane pour le modèle bicompartimental.	98
Tableau 4.11	Valeurs du vecteur initial du 1 ^{er} et du 3 ^{ème} quartile pour le modèle bicompartimental	98
Tableau 4.12	Valeurs des paramètres à estimer déterminées à l'aide du logiciel Matlab.	99
Tableau 4.13	Valeurs simulées pour le modèle bicompartimental.	99
Tableau 4.14	Comparaison des valeurs simulées avec les valeurs observées du premier quartile pour le modèle bicompartimental.	102
Tableau 4.15	Comparaison des valeurs simulées avec les valeurs observées de la médiane pour le modèle bicompartimental.	102
Tableau 4.16	Comparaison des valeurs simulées avec les valeurs observées du troisième quartile pour le modèle bicompartimental.	103

Tableau 4.17	Concentration plasmatique du 5-FU obtenus du 8 patients au 1 ^{er} et au 5 ^{ème} jour du 1 ^{er} cycle chimiothérapeutique.	103
Tableau 4.18	Valeurs des constante k_{10} et $C_p(0)$ trouvé à du logiciel Matlab.	104
Tableau 4.19	Valeurs de la concentration plasmatique prédite par le modèle monocompartimental.	105
Tableau 4.20	Comparaison des valeurs prédite par le modèle monocompartimental et les valeurs expérimentaux (1ers jours du traitement).	107
Tableau 4.21	Comparaison des valeurs prédite par le modèle monocompartimental et les valeurs expérimentales (5ème jour du traitement).	107
Tableau 4.22	Valeurs des paramètres à estimer pour le 1 ^{er} et le 5 ^{ème} jour du traitement.	108
Tableau 4.23	Valeurs de la concentration plasmatique prédite par le modèle bicompartimental.	108
Tableau 4.24	Comparaison entre les valeurs expérimentales (1 ^{er} jour du traitement) et les données simulées par le modèle bicompartimental.	110
Tableau 4.25	Comparaison entre les valeurs expérimentales (5ème jour du traitement) et les données simulées par le modèle bicompartimental.	111
Tableau 4.26	Variance commune des résidus pour le modèle monocompartimental (différents cycles chimiothérapeutiques).	112
Tableau 4.27	Variance commune des résidus pour le modèle bicompartimental (différents cycles chimiothérapeutique).	113
Tableau 4.28	Variance commune des résidus pour le modèle monocompartimental (premier cycle chimiothérapeutique).	114
Tableau 4.29	Variance commune des résidus pour le modèle bicompartimental (premier cycle chimiothérapeutique).	114
Tableau 4.30	Principaux paramètres pharmacocinétique du 5-Fluorouracile	119

INTRODUCTION

La chimiothérapie est actuellement très utilisée dans le traitement des cancers, ce qui exige une bonne connaissance des propriétés des médicaments anticancéreux. Il faut tout d'abord pouvoir déterminer quels sont les médicaments à prescrire pour chaque type de cancer. Cette information est fournie par les nombreux essais thérapeutiques rapportés dans la littérature. Cependant, si la nature du médicament administré est primordiale pour le traitement, la manière d'administrer les médicaments antitumoraux, tant en ce qui concerne la dose (unique, fractionnée) et le mode (perfusion brève, prolongée, injection intraveineuse rapide...), est également très importante pour l'obtention d'un effet thérapeutique optimal et pour diminuer les effets secondaires indésirables [1-4].

Le 5-fluoro-uracile (5-FU) est un médicament anticancéreux très utilisé dans le traitement de plusieurs types de cancer et plus particulièrement de ceux qui siègent dans le tube digestif, tels que les cancers du colon et du rectum [5-9]. Afin de prévenir les effets toxiques du 5-fluoro-uracile et d'optimiser son efficacité thérapeutique, la détermination des paramètres pharmacocinétiques chez les sujets traités est le plus souvent nécessaire. En effet, elle permet, compte tenu du polymorphisme métabolique observé, d'adapter la posologie du médicament. L'accès à ces paramètres pharmacocinétiques repose essentiellement sur une quantification précise de la concentration plasmatique du 5-fluoro-uracile pendant le traitement [10-12].

L'étude quantitative des médicaments dans l'organisme est d'un grand intérêt, si on veut connaître leur concentration dans les différents organes et définir un schéma thérapeutique optimal pour chaque protocole adapté à chaque patient [1].

En général, les études faites en clinique ne peuvent être réalisées qu'à partir des mesures des concentrations de la substance considérée dans les fluides accessibles de l'organisme, principalement le sang, le plasma, l'urine,

éventuellement la salive, le liquide d'ascite et plus rarement les tissus accessibles au prélèvement [1].

Le suivi pharmacocinétique d'un médicament est une étape vers la réalisation d'une thérapie rationnelle et optimale. Dans le but de prédire l'effet d'un médicament quelconque, il est très important de comprendre le phénomène d'évolution du médicament à partir du site d'administration jusqu'au site d'action. Pour cela, on considère le corps humain comme un ensemble de compartiments interconnectés, permettant le passage entre eux [1].

Les courbes d'évolution des concentrations en fonction du temps dans les différents milieux étudiés peuvent être analysées par des méthodes mathématiques. Les renseignements ainsi obtenus peuvent paraître limités pour décrire le devenir du médicament dans un système physiologique aussi complexe que le corps humain. Cependant, il existe des approches qui permettent, à partir des valeurs observées (concentrations plasmatiques, par exemple), de définir des modèles explicatifs simples, compatibles avec les réalités physiologiques [1].

A partir d'équations du modèle pharmacocinétique, il est possible de déterminer un ensemble de paramètres qui sera représentatif des phénomènes physiologiques mis en jeu après l'administration du médicament. Toutefois, si à partir de ces nouveaux paramètres il est difficile d'expliquer entièrement le devenir du médicament dans l'organisme, on peut quand même en retirer des renseignements importants quant à sa répartition, son métabolisme, ou son élimination, et tenter de relier un paramètre à un effet et /ou une toxicité. L'intérêt de ces renseignements est également d'aider à l'optimisation du protocole d'administration [13].

Dans le cas classique de la modélisation non physiologique, on introduit les hypothèses sous la forme d'équations différentielles susceptibles de décrire les résultats observés. Les paramètres de ces équations sont modifiés de manière itérative jusqu'à obtenir la meilleure concordance entre les mesures et le modèle. Par exemple, on cherche les paramètres qui minimisent la somme des carrés de la distance entre chaque point expérimental et la courbe théorique générée par les

équations. La méthode itérative exige des valeurs initiales des paramètres recherchés au début du calcul ; le choix de ces valeurs initiales est important, car le résultat final en dépend [14].

Une fois le modèle établi, il faudra évaluer sa validité. En premier lieu, on doit représenter en coordonnées linéaires et semi-logarithmiques les concentrations mesurées en fonction du temps et la courbe obtenue par modélisation. Pour chaque modèle testé et pour les meilleurs paramètres trouvés, la méthode fournit un critère d'ajustement, généralement un test statistique. La comparaison de ces critères permet de choisir le meilleur modèle [1].

Pratiquement, en pharmacocinétique clinique oncologique le nombre de compartiment ne dépasse pas trois et quand le nombre de données expérimentales est suffisant, les résultats obtenus permettent une bonne description des phénomènes. Toutefois, il existe des cas où l'ajustement pour un modèle est très peu supérieur à celui d'un autre modèle. On choisit alors le plus simple, mais il convient d'en tenir compte dans l'interprétation des résultats [1].

Le but de notre travail est la détermination des principaux paramètres pharmacocinétiques du 5-fluorouracil afin de décrire l'ensemble des transferts et des diffusions de médicament entre le milieu extérieur, le sang et les tissus.

Le mémoire se divise en deux parties :

Une partie théorique dans laquelle nous présentons l'étude bibliographique réalisée.

Le premier et le deuxième chapitre sont consacrés à des généralités sur le cancer, la chimiothérapie et les médicaments anticancéreux (5-fluorouracile).

Le troisième chapitre est réservé à la définition des paramètres pharmacocinétiques et à l'explication de l'analyse compartimentale et des méthodes d'optimisations.

Une partie expérimentale dans laquelle nous exposons la modélisation des résultats expérimentaux à l'aide du logiciel Matlab. Cette partie sera complétée par les conclusions auxquelles nous avons abouti à l'issue de ce travail.

CHAPITRE 1

GENERALITES SUR LES CANCERS ET LA CHIMIOETHERAPIE

1. 1.Généralités sur le cancer

1.1.1. Introduction

La vie commence toujours à l'intérieur d'une cellule qui se divise et se multiplie. Les cellules normales fonctionnent entre elles de manière synchrone et harmonieuse. Elles se rassemblent pour former des tissus bien différenciés qui formeront eux-mêmes les organes du corps [15].

La maladie cancéreuse apparaît lorsqu'une partie des cellules normales commence à se transformer et à se diviser de façon anarchique pour devenir malignes ou dangereuses. Si les mécanismes de défense du corps ne sont pas capables de détruire ces cellules malades, leur nombre continue d'augmenter pour former une tumeur, tout d'abord bien délimité. Avec le temps, la tumeur va envahir les tissus voisins pour les détruire progressivement [15].

Les cellules cancéreuses peuvent également utiliser la voie lymphatique ou sanguine pour atteindre des régions du corps très éloignées de leur point de départ, où elles formeront de nouvelles tumeurs appelées métastases.

Le mot "cancer" est un terme générique qui désigne près de 150 types de tumeurs différentes affectant les divers organes du corps, le tissu myéloïde (ou moelle osseuse) qui fabrique les cellules du sang ainsi que le système lymphatique [16,17].

1.1.2. La division cellulaire

1.1.2.1. Le contrôle de la division cellulaire

Les cellules se multiplient tout au long de la vie. La cellule saine en général meurt après avoir donné naissance à des cellules jeunes qui vont la remplacer. Elle n'entre en division que lorsque cela est nécessaire (quand son cycle de vie s'achève, ou en cas de besoin de croissance comme la cicatrisation ou encore chez l'enfant lors de la croissance). Chaque division est commandée à partir des chromosomes qui contiennent l'information génétique représentée par l'ADN. Dans cette information génétique, la cellule dispose de gènes impliqués dans la prolifération et la différenciation cellulaires [16].

1.1.2.2. La prolifération

Sous l'influence de certains facteurs, l'information contenue sur un petit morceau d'ADN (un ou plusieurs gènes) dans le noyau est modifiée ou mutée. Ce gène muté est un oncogène et sa mutation peut modifier le fonctionnement de la cellule [16-18].

Multiplication des cellules cancéreuses

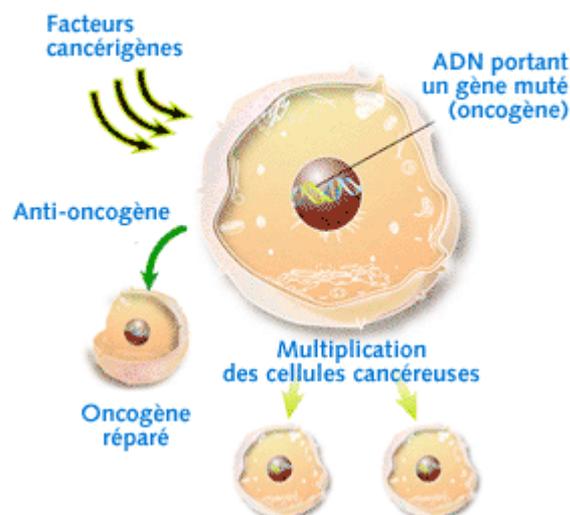


Figure 1.1. Multiplication des cellules cancéreuses [16].

Lorsque l'ADN n'est pas réparé par les systèmes habituels (systèmes des réparases, enzymes dédiées à cette fonction), les contrôles des gènes ne sont plus effectués. L'équilibre entre stimulation (accélérateur) et inhibition (frein) de la prolifération cellulaire est rompu. A chaque fois qu'une cellule se dédouble, la copie qu'elle réalise comporte une erreur. Les cellules modifiées se multiplient sans contrôle, elles sont devenues cancéreuses. [16-18].

1.1.3. Dénomination du cancer

La dénomination d'un cancer dépend :

-du type de cellule dont il est originaire (type histologique). Par exemple : les cancers issus des épithéliums sont appelés carcinomes, les cancers issus des tissus conjonctifs sont appelés sarcomes.

-de la plus ou moins grande ressemblance des cellules avec celles du tissu sain dont elles sont originaires. Par exemple : le carcinome indifférencié, peu différencié, différencié [17].

1.1.4. Développement du cancer

Le développement d'un cancer comprend le développement initial, l'extension locale (invasion) et l'extension à distance (métastase). La maladie comprend en général quatre stades [16].

1.1.4.1. Le carcinome in situ (stade 0)

C'est la phase la plus précoce du cancer. Il est petit, très limité et il n'a pas encore ébauché le processus d'envahissement.

Cancer in situ



Figure 1.2. Cancer in situ (stade 0) [16].

1.1.4.2. La maladie localisée (stade I ou II)

La tumeur est encore peu volumineuse, mais les cellules de la tumeur maligne ont tendance à quitter leur tissu d'origine et à s'infiltrer dans les tissus voisins.

Cancer infiltrant

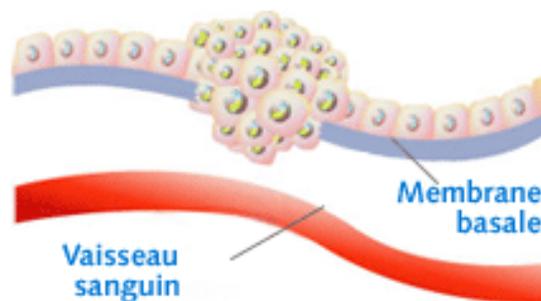


Figure 1.3. Cancer infiltrant (stade I ou II) [16].

1.1.4.3. La maladie localement avancée (stade III)

La membrane basale est rompue par les cellules de la tumeur. Les cellules des cancers infiltrants peuvent se détacher de la tumeur d'origine et se propager par les vaisseaux sanguins ou lymphatiques. Ils s'accumulent alors dans les tissus et ganglions lymphatiques voisins.

Diffusion des cellules cancéreuses

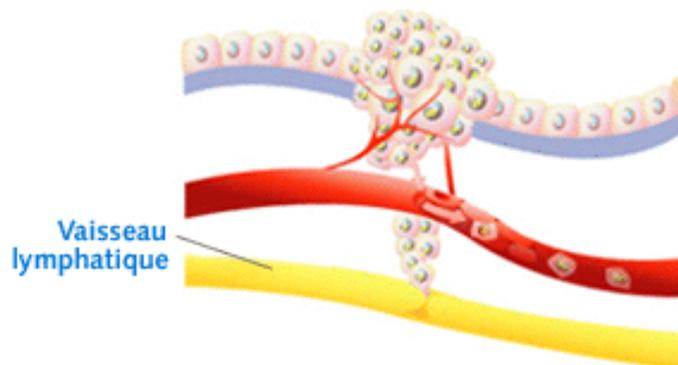


Figure 1.4. Diffusion des cellules cancéreuses (stade III) [16].

A ce stade, certaines cellules cancéreuses ne sont plus localisées mais ont atteint les ganglions lymphatiques situés à proximité du site initial de la tumeur ou, par contiguïté, se sont propagées vers les tissus de voisinage. On parle d'envahissement local [18].

1.1.4.4. La maladie à distance ou métastatique (stade IV)

Les cellules cancéreuses émigrées depuis le site primitif de la tumeur, ont pénétré dans les vaisseaux lymphatiques ou sanguins de voisinage et se propagent par cette circulation à distance du site primitif.

Dissémination métastatique

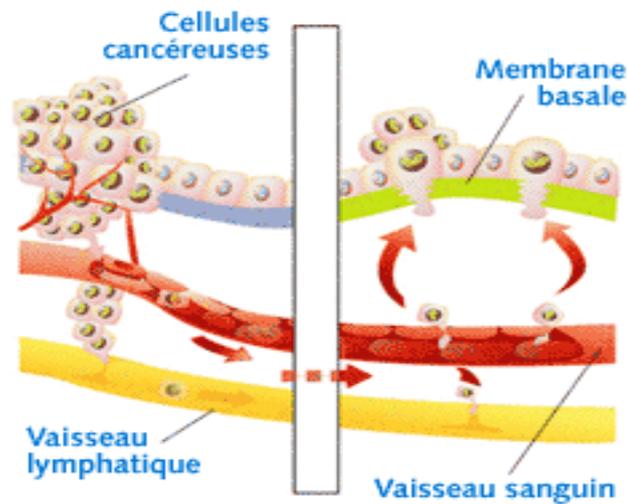


Figure 1.5. Dissémination métastatique (stade IV) [16].

Elles ont pu, dès lors, se fixer dans les organes rencontrés sur leur passage comme les poumons, le cerveau ou les os, pour ne citer que les sites les plus fréquents de migration, et y former une autre tumeur qu'on appelle métastase. On dit alors que le cancer est métastatique [16].

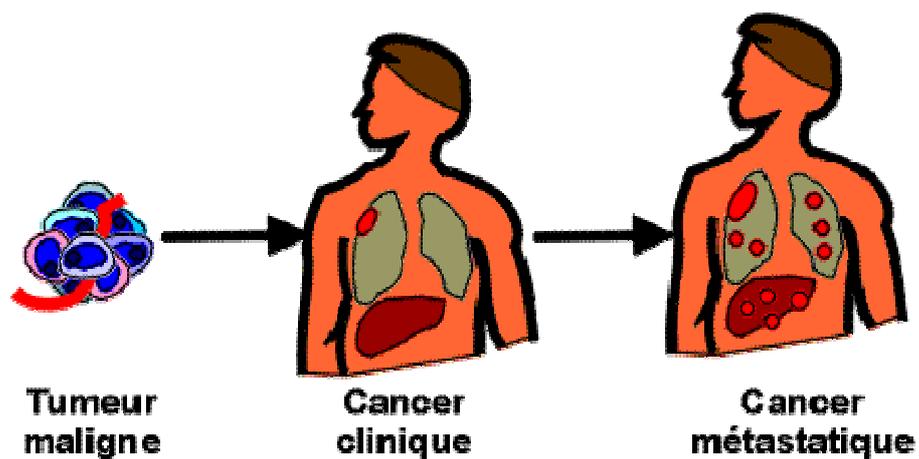


Figure 1.6. Le développement tumoral et les métastases [15]

1.1.5. Facteurs de risque

Les études scientifiques ont permis de mieux comprendre le mécanisme de développement des cancers, mais il n'est pas encore possible de savoir exactement pourquoi telle personne développe tel cancer. Aujourd'hui, on sait reconnaître certains facteurs favorisant le développement de cancers [19,20].

1.1.5.1. Oncogènes et anti-oncogènes

Le mécanisme intime du cancer, à l'échelle moléculaire, est génétique. Deux sortes de gènes, les proto-oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs, ont un rôle fondamental dans l'apparition du cancer. Ces deux gènes contrôlent la division et le développement cellulaires, les proto-oncogènes stimulent la croissance, et les gènes suppresseurs de tumeurs l'inhibent. Des mutations de ces deux gènes provoquent des proliférations cellulaires anarchiques qui sont à l'origine des cancers.

L'état d'une cellule résulte d'un équilibre complexe entre ces deux types de gènes. La transformation cancéreuse vient d'une rupture de l'équilibre par augmentation de l'activité d'un oncogène ou par diminution de l'activité d'un anti-oncogène : ce déséquilibre peut résulter d'une mutation provoquée par un agent extérieur, un facteur favorisant (exposition au tabac, aux rayonnements, etc.) [19,20].

1.1.5.2. Facteurs héréditaires

On estime seulement 20% des cancers qui sont dus à une prédisposition héréditaire. Il existe plusieurs types de cancers familiaux, par exemple, certaines variétés de cancer du sein ou de cancer du côlon sont plus répandues dans les familles à risques. Dans ces familles, une personne peut recevoir de ses parents et transmettre à ses enfants un gène, présent dans toutes ses cellules, qui favorise le mécanisme de développement d'un cancer [20].

1.1.5.3. Facteurs viraux

Les virus sont à l'origine de nombreux cancers chez l'animal. Chez l'Homme, le virus d'Epstein-Barr est à l'origine du lymphome de Burkitt. Le virus de l'hépatite B peut provoquer un hépatocarcinome. Tous ces virus sont des virus de l'ADN. Les virus possèdent parfois un gène, dit oncogène viral, capable de transformer les cellules saines en cellules malignes. C'est pour cette raison qu'on appelle souvent, par opposition, les oncogènes normaux des cellules humaines des proto-oncogènes, ou oncogènes cellulaires [19,20].

1.1.5.4. Rayonnements.

Les rayonnements ionisants sont responsables de modifications de l'ADN, telles que des mutations, des ruptures et des transpositions. Elles déclenchent le phénomène de carcinogenèse, qui se traduira par un cancer après quelques années de latence [19,20].

1.1.5.5. Facteurs chimiques.

De nombreux agents chimiques sont susceptibles de provoquer directement des cancers à la suite d'une seule exposition, tandis que d'autres sont des initiateurs de cancers, ceux-ci se développant souvent après une longue période de latence ou après la rencontre avec un autre agent dit promoteur. Les initiateurs produisent des modifications irréversibles de l'ADN, tandis que les promoteurs stimulent la synthèse d'ADN et l'expression des gènes [19,20].

1.1.5.6. Facteurs immunitaires

Le système immunitaire est en mesure de reconnaître les antigènes anormaux qui se trouvent en surface des cellules cancéreuses et de détruire ces dernières. Autrement dit, un cancer ne se développe que lorsque le système immunitaire ne peut plus assumer son rôle. Aussi, tout facteur induisant un déficit immunitaire est susceptible de favoriser le développement d'un cancer. On compte parmi ces facteurs : le sida, les immunodéficits congénitaux et la prise de médicaments immunosuppresseurs [19,20].

1.1.5.7. Facteurs environnementaux

On estime que 80% des cancers sont liés à l'environnement. La fumée de cigarette, inhalée activement ou passivement, est un facteur prépondérant, responsable d'environ 30% de la mortalité due au cancer. L'alimentation serait à l'origine de 40 % des décès par cancer, mais la relation de cause à effet n'est pas clairement définie. Certaines graisses et fibres seraient associées à une forte incidence de cancer du côlon. Les graisses seraient, comme l'alcool, des facteurs favorisants [19,20].

1.1.6. Diagnostic du cancer

Même s'il existe des éléments permettant d'identifier un cancer avec une grande probabilité, le diagnostic de certitude ne se fait que sur analyse au microscope (anatomopathologie) d'un échantillon de la tumeur (éventuellement aidé par d'autres techniques). Cet échantillon vient soit d'une biopsie (simple prélèvement d'un morceau de la tumeur) qui peut être faite, suivant la localisation, suivant différentes procédures (fibroscopie, ponction à travers la peau...), soit d'une pièce opératoire (tumeur enlevé par le chirurgien) [19,20].

1.1.7. Les différents traitements possibles du cancer.

Traiter un cancer consiste à éliminer la tumeur et à supprimer les cellules cancéreuses. Les traitements du cancer ont pour but de :

- guérir la personne malade.
- réduire le risque de récurrence.
- augmenter la durée de vie.
- améliorer la qualité de vie.

Il existe différents types de traitements qui peuvent être utilisés seuls ou associés entre eux [21].

1.1.7.1. La chirurgie

La chirurgie permet de confirmer le diagnostic et d'enlever la tumeur et les éventuelles greffes cancéreuses, c'est-à-dire les endroits que les cellules cancéreuses auraient pu atteindre, grâce à une opération [21,22].

1.1.7.2. La radiothérapie

La radiothérapie est un traitement qui consiste à utiliser des rayons (rayons gamma, rayons X, les particules alpha, les protons, les neutrons) pour détruire les cellules cancéreuses. La chirurgie et la radiothérapie sont des traitements locaux du cancer, c'est-à-dire qu'ils agissent localement sur les cellules cancéreuses de l'organe atteint ou dans les ganglions.

La sensibilité des tumeurs aux rayonnements est très variable, mais elle est généralement plus importante que celle des tissus normaux environnants. Cette technique est donc relativement peu nocive pour les tissus sains, à condition que le rayonnement soit bien dosé [21,22].

1.1.7.3. La chimiothérapie

La chimiothérapie est un traitement qui consiste à utiliser des médicaments contre les cellules cancéreuses (par injection dans une veine le plus souvent). Ces médicaments interfèrent avec la synthèse ou l'expression de l'ADN, ou avec les mécanismes de division cellulaire. Les cellules les plus sensibles à ces substances sont celles qui se divisent le plus fréquemment. La chimiothérapie agit sur toutes les cellules cancéreuses, même sur celles qui n'ont pas été détectées par les examens d'imagerie [23-25].

1.1.7.4. L'hormonothérapie

L'hormonothérapie est un traitement qui empêche l'action d'hormones susceptibles de stimuler la croissance des cellules cancéreuses. Certains cancers sont hormonodépendants, c'est-à-dire qu'ils sont sensibles à telle ou telle hormone présente dans l'organisme, qui active leur prolifération : cancer du sein, de la prostate, de l'endomètre et de la thyroïde.

La chimiothérapie et l'hormonothérapie agissent par voie générale, c'est-à-dire qu'ils détruisent les cellules cancéreuses dans l'ensemble du corps [23-25].

1.1.7.5. L'immunothérapie

L'immunothérapie est un traitement qui vise à stimuler les défenses immunitaires de l'organisme contre les cellules cancéreuses.

La radiothérapie, la chimiothérapie et l'hormonothérapie sont souvent utilisées en complément de la chirurgie pour améliorer les chances de guérison. On les appelle alors traitements adjuvants. Ces traitements peuvent aussi être utilisés seuls [23-26].

1.1.8. Le cancer du colon et du rectum.

Le cancer colorectal est le développement d'une tumeur maligne au niveau du colon ou du rectum. Les tumeurs malignes de l'intestin se développent dans 70 % des cas dans le sigmoïde ou le rectum, issues de la muqueuse (couche interne) ou plus souvent d'un polype (tumeur bénigne qui s'est cancérisée) [27,28].

1.1.8.1. Fréquence.

Le cancer du côlon et du rectum (ou carcinome rectocolique) est le deuxième cancer le plus fréquent dans le monde. Le risque de développer un cancer du côlon ou du rectum commence à l'âge de 40 ans et augmente ensuite progressivement. Dans 60 pour cent des cas, le diagnostic est posé après l'âge de 70 ans [27].

1.1.8.2. Symptômes des cancers colorectaux

Il faut attendre très longtemps, souvent plusieurs mois pour voir apparaître les premiers symptômes qui se déclarent généralement par la présence de sang ou de glaires dans des selles noires, et par des troubles du transit durant plus de trois semaines, caractérisés principalement par une alternance de diarrhées et de constipation.

En l'absence de traitement, le cancer du côlon peut provoquer une occlusion intestinale, plus rarement une perforation de la paroi intestinale. Plus tard encore, l'hémorragie chronique qui se produit au niveau de la tumeur provoque une anémie et une perte de poids involontaire [28].

1.1.8.3. Causes des cancers colorectaux

Les causes exactes du cancer du côlon ne sont pas encore connues, on pense cependant que certaines maladies inflammatoires graves de l'intestin ainsi que les aliments riches en graisses et pauvres en fibres favorisent son apparition. On pense par ailleurs que 5 % environ des cancers rectocoliques ont très certainement un caractère familial, c'est-à-dire qu'ils sont favorisés par des gènes héréditaires. On sait par exemple que les enfants, les frères et les soeurs des personnes qui ont eu un cancer du côlon risquent eux aussi de développer cette maladie. Ce risque est particulièrement élevé dans les familles atteintes d'une "polypose familiale". Cette affection est caractérisée par la présence dans le côlon de nombreux polypes, tumeurs bénignes qui se transforment presque toujours en cancer si elles ne sont pas ôtées à temps [27-29].

1.1.8.4. Prévention et détection précoce

S'il n'existe aucun moyen vraiment efficace de prévenir le cancer du côlon, il est toutefois vivement recommandé de manger des aliments riches en fibres et de boire beaucoup de liquides. L'exérèse systématique des polypes découverts au cours d'une endoscopie constitue en fait la principale mesure de prévention du cancer du côlon.

Il est tout aussi impossible de pratiquer une détection précoce, par exemple à l'aide d'un auto-examen. La seule façon de déceler le cancer du côlon est de consulter un médecin sans tarder dès l'apparition des symptômes évoqués ci-dessus, à savoir la présence de sang dans les selles et les troubles du transit. Par ailleurs, la présence de sang dans les selles n'est pas toujours le signe d'un cancer du côlon [27].

1.1.8.5. Traitements des cancers colorectaux

Le traitement classique consiste à ôter complètement la tumeur, y compris le segment intestinal atteint et le tissu graisseux qui l'entoure et qui contient les ganglions lymphatiques. Le traitement chirurgical des cancers rectocoliques est généralement précédé ou suivi d'une radiothérapie et d'une chimiothérapie. Le laser et la cryothérapie (traitement par le froid) se révèlent souvent utiles pour

diminuer la taille de la tumeur. Enfin, les personnes qui souffrent d'une tumeur avancée doivent souvent suivre un traitement médicamenteux après l'opération (immunochimiothérapie adjuvante) [22,29].

1.1.8.6. La chimiothérapie au 5-FU

Le 5-fluorouracile (5-FU) est l'agent anticancéreux le plus fréquemment utilisé dans le traitement des cancers colorectaux. Du fait de l'absence d'autres molécules anticancéreuses significativement actives dans le traitement des cancers colorectaux, le 5-FU a fait l'objet d'études pour améliorer son efficacité anti-tumorale. Ainsi, de nouveaux modes d'administration ont été développés et son association avec d'autres agents anticancéreux a été testée [25].

1.1.8.7. Chances de guérison

Le cancer du côlon serait guérissable s'il était plus souvent détecté et soigné à temps. Malheureusement, ce type de tumeur étant asymptomatique pendant très longtemps, puis les symptômes étant banalisés tout aussi longtemps, la moitié des patients ont déjà une tumeur avancée au moment du diagnostic, avec une atteinte des ganglions lymphatiques souvent accompagnée de métastases (généralement hépatiques). Aujourd'hui, un patient sur deux seulement peut donc être guéri.

Les personnes dont la tumeur n'a pas encore perforé la paroi intestinale ni envahi les ganglions lymphatiques gardent leur espérance de vie pratiquement intacte après l'opération. Par contre, si la paroi a été perforée, les chances de guérison ne sont plus que de 60 à 70 % quand les ganglions ne sont pas atteints, et seulement de 30 à 40 % quand ils le sont. Enfin, les personnes, qui ont déjà des métastases au moment du diagnostic, guérissent rarement, mais peuvent vivre longtemps et décèdent à l'aide de la chimiothérapie et de la chirurgie (exérèse des métastases) [22-29].

1.2. La chimiothérapie anticancéreuse

Parmi les traitements médicaux des cancers, la chimiothérapie garde une place de choix. Elle a pour objectif de détruire les cellules cancéreuses et d'éviter

les rechutes locales et métastases. Même si les résultats s'améliorent d'année en année, ce but est loin d'être toujours atteint. Dans la plupart des cas, la chimiothérapie doit toujours être associée à d'autres traitements : chirurgie, radiothérapie, hormonothérapie et plus rarement immunothérapie. Toutefois, elle peut être utilisée comme seule arme thérapeutique dans le cas de certains lymphomes, de tumeurs embryonnaires ou germinales, et de leucémies. Dans la majorité des cas, elle est administrée avant le traitement locorégional de la tumeur primitive, et il s'agit alors de chimiothérapie première dite néo-adjuvante. La chimiothérapie est également employée après la chirurgie curative, à titre adjuvant, c'est-à-dire à titre de précaution, pour augmenter la survie en détruisant des foyers tumoraux microscopiques résiduels. Elle peut être utilisée pour augmenter l'efficacité des rayons : elle est alors dite radio sensibilisante. Lorsque la chimiothérapie est dite palliative, elle s'adresse à des patients porteurs de récurrences et/ou métastases non curables. Son objectif est alors d'améliorer l'état clinique du patient et sa qualité de vie, mais sans prétention de guérison [30].

1.2.1. Historique

Le premier agent anticancéreux a été découvert accidentellement, du fait des propriétés leucopéniantes d'un gaz de combat (le gaz moutarde) échappé d'un navire américain en 1942, lors du bombardement de Bari. Les travaux de Karnofsky ont ensuite établi l'efficacité d'un dérivé de ce gaz, la chlorméthine, dans le traitement de la maladie de Hodgkin. Les découvertes s'accélérent ensuite avec la synthèse d'autres agents alkylants, celle du méthotrexate en 1948 et celle du 5 fluorouracile en 1957. En 1960 apparaissent les anthracyclines, les alcaloïdes de la Pervenche, en 1971 l'étoposide, puis, en 1983, le cis platine [30,31].

1.2.2. Principes biologiques

L'efficacité d'un agent anticancéreux est évaluée chez des souris ayant reçu un nombre défini de cellules leucémiques. Dans ces conditions :

- l'effet antitumoral cytotoxique est dépendant de la dose reçue de chimiothérapie.

- la prolongation de la survie est directement liée à la régression du volume tumoral.
- la destruction tumorale correspond (pour une dose donnée de cytotoxique) à une fraction constante de la masse tumorale, indépendante du volume. Chez l'homme, ce n'est pas si simple car les tumeurs malignes humaines présentent une hétérogénéité tumorale : le cycle cellulaire des cellules malignes a une durée variable et les sous-populations cellulaires ont une croissance inégale. La sensibilité à un cytotoxique s'avère différente pour chaque sous-population. L'augmentation de la dose de chimiothérapie entraîne toujours une toxicité accrue, mais pas forcément un effet thérapeutique supérieur [31].

1.2.3. L'action de la chimiothérapie.

La chimiothérapie vise à éliminer les cellules cancéreuses quel que soit l'endroit où elles se trouvent dans le corps, soit en les détruisant directement, soit en les empêchant de se multiplier. La chimiothérapie agit sur toutes les cellules cancéreuses, même sur celles que l'on n'a pas pu repérer lors des examens. Une chimiothérapie est un traitement qui utilise des produits chimiques [31].

1.2.4. Principes pharmacologiques.

La chimiothérapie anticancéreuse fait appel à des substances chimiques qui empêchent les cellules tumorales de se diviser. L'effet des médicaments cytotoxiques s'exprime essentiellement sur l'ADN des cellules tumorales (ou non tumorales) en prolifération. Certains médicaments attaquent la cellule pendant toute la durée du cycle cellulaire (agents cycle-dépendants), d'autres pendant une seule phase du cycle cellulaire (agents phase-dépendants). Enfin, certains médicaments agissent sur toutes les populations cellulaires, même en phase de repos G0 (agents non cycle-dépendants). C'est le plus souvent en induisant l'apoptose qui détruit les cellules cancéreuses [31].

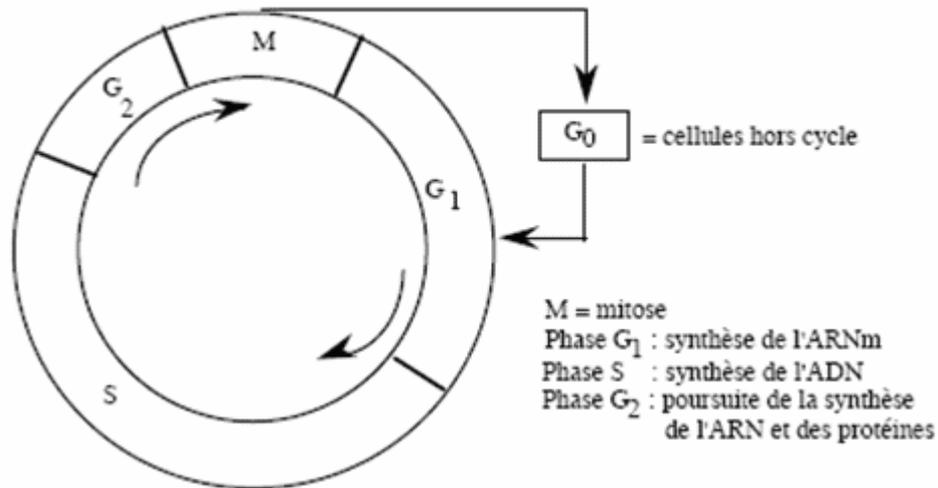


Figure 1.7. Représentation schématique du cycle cellulaire [31]

1.2.5. Ordre des traitements par la chimiothérapie.

Le médecin propose une chimiothérapie généralement dans trois situations :

1.2.5.1 La chimiothérapie néo adjuvante

Avant une chirurgie, la chimiothérapie a pour but de diminuer la taille de la tumeur et de faciliter ainsi l'opération. Elle a également pour but de diminuer les risques que le cancer revienne. De plus, elle permet d'évaluer rapidement si les médicaments de chimiothérapie sont efficaces sur la tumeur [32,33].

1.2.5.2. La chimiothérapie adjuvante

Après une chirurgie complète de la tumeur, c'est-à-dire lorsque le chirurgien a enlevé toutes les cellules cancéreuses visibles. La chimiothérapie a pour but de diminuer les risques que le cancer revienne localement ou à distance. La chimiothérapie complète alors la chirurgie [32,33].

1.2.5.3. La chimiothérapie métastatique

La chimiothérapie métastatique est utilisée pour traiter des métastases, c'est-à-dire des cellules cancéreuses qui se sont propagées dans d'autres parties du corps.

Lors d'une chirurgie, le chirurgien retire le plus possible les cellules cancéreuses visibles. La chimiothérapie vise ensuite à détruire le maximum de cellules cancéreuses qui pourraient éventuellement rester dans toutes les parties du corps qu'elles soient visibles ou non. Elle améliore ainsi les chances de guérison [32,33].

1.2.6. Les médicaments anticancéreux.

Il existe aujourd'hui de nombreuses substances anticancéreuses. Elles sont utilisées selon des protocoles bien déterminés en fonction du type de cancer à traiter. La plupart d'entre elles agissent sur une ou plusieurs phases de la division cellulaire (mitose), notamment celle de la migration des chromosomes. Toutefois, la mitose étant un processus commun à l'ensemble des cellules de l'organisme, le traitement chimiothérapique affectera toutes les cellules en division. Heureusement, l'expérience a montré que les cellules originaires de différents tissus ne réagissent pas de la même manière aux traitements, mais on ignore la cause de ces différences. Il semble en outre qu'après un traitement chimiothérapique les cellules normales possèdent un potentiel accru de régénération et reconstituent ainsi plus rapidement les tissus. Ainsi, les cellules normales possèdent un avantage sur les cellules cancéreuses et repeuplent de manière préférentielle les tissus détruits. Après un traitement anticancéreux, les médecins sont en face à un problème insoluble : il est difficile de savoir si la totalité des cellules tumorales a été détruite. Si tel n'est pas le cas, une récurrence du cancer est à craindre. Toutefois, cette récurrence n'est pas inéluctable car elle dépend du nombre de cellules cancéreuses restantes, mais aussi de la capacité du système immunitaire à se défendre contre ces cellules anormales [31].

1.2.6.1. Classification des médicaments anticancéreux

Les médicaments anticancéreux peuvent être classés schématiquement selon leur mécanisme d'action en trois catégories :

- les antimétabolites.
- les agents alkylants.
- les analogues des bases puriques [31].

1.2.6.1.1. Les antimétabolites

Les antimétabolites sont semblables aux molécules normales de corps mais ils sont légèrement différents en structure. Ces différences signifient que les antimétabolites arrêtent des cellules fonctionnant correctement au lieu de les aider. Les antimétabolites arrêtent souvent des cellules préparant et réparant l'ADN. De nombreux médicaments de cette catégorie interfèrent avec la synthèse des bases puriques et pyrimidiques (des constituants de l'ADN) ou avec leur intégration dans la chaîne d'ADN [31].

1.2.6.1.2. Les agents alkylants

Les agents alkylants sont des composés synthétiques d'une grande diversité. Ils ont en commun la propriété de lier, dans un milieu légèrement aqueux (ce qui est le cas dans toute cellule vivante, cancéreuse ou normale), un groupe alkyle aux groupes moléculaires de l'ADN chargés négativement. On suppose que cette liaison se réalise entre deux molécules de guanine (constituant de l'ADN) situées sur deux brins d'ADN complémentaires. Ce phénomène empêche la réplication de l'ADN et par conséquent la division cellulaire [33].

1.2.6.1.3. Les analogues des bases puriques.

La purine et la pyrimidine forment la structure de la molécule d'ADN qui contient l'information génétique de nos cellules. On compte parmi ces substances la 6-mercaptopurine et la 2-amino-6-mercaptopurine. Elles empêchent la réplication de l'ADN, ce qui inhibe la multiplication des cellules. Ces substances sont utilisées couramment dans le traitement des leucémies. Les analogues pyrimidiques, proches dans leur mécanisme des analogues puriques, sont aussi utilisés. Le 5-fluorouracile est le meilleur exemple. Il inhibe lui aussi la division cellulaire en empêchant la réplication de l'ADN. Il est principalement utilisé dans le traitement des leucémies et des lymphomes [31].

1.2.6.2. Choix des médicaments anticancéreux.

Le choix des médicaments de chimiothérapie proposés au patient dépend de chimiothérapie agissent plus particulièrement sur les cellules cancéreuses d'un cancer donné. Par exemple, des médicaments efficaces sur un cancer du poumon le sont moins sur un cancer du tube digestif.

Les médicaments utilisés pour traiter des métastases correspondent à ceux utilisés pour traiter la tumeur dont elles sont issues (la tumeur primitive). Par exemple, si des cellules cancéreuses d'un cancer du sein ont envahi le foie, le traitement de ces métastases au niveau du foie est le même que le traitement du cancer du sein [33].

1.2.6.3. Principe de la poly chimiothérapie.

Les agents anticancéreux sont généralement utilisés en association car la combinaison de plusieurs médicaments est plus efficace que l'administration successive des mêmes médicaments séparément. On associe habituellement entre elles les molécules les plus actives dans une tumeur donnée, ayant des mécanismes d'action différents, une toxicité différente et ne présentant pas entre eux des interactions de métabolisme.

Goldie et Coldman ont émis les hypothèses suivantes :

-La probabilité de guérison par une chimiothérapie est fonction de la masse tumorale et du taux de mutation génique par laquelle est acquis un phénotype de résistance.

-La probabilité de résistance à la chimiothérapie augmente avec la masse tumorale. Selon cette hypothèse, tout retard à la mise en route d'une chimiothérapie fait perdre des chances de guérison. La chimiothérapie doit donc être débutée le plus tôt possible dans l'évolution d'une tumeur, si possible avant tout autre traitement.

-L'efficacité du traitement est meilleure en utilisant précocement un maximum d'agents anticancéreux sans résistance croisée et aux doses maximales tolérées.

En exploitant la notion d'effet dose : il existe en effet des preuves expérimentales et quelques arguments cliniques montrant que l'efficacité de la

chimiothérapie croît avec la dose administrée. Toutefois, ceci ne paraît vrai que pour les tumeurs très chimiosensibles, comme par exemple les lymphomes. C'est là que la chimiothérapie intensive suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques trouve ses meilleures indications [31].

1.2.6.4. Voie d'administration des médicaments anticancéreux.

Les médicaments de chimiothérapie peuvent être administrés de plusieurs façons :

- par des injections dans une veine (voie intraveineuse) ;
- par la bouche (voie orale) ;
- par des injections dans le muscle (voie intramusculaire) ;
- plus rarement, directement dans la tumeur ou dans une cavité de l'organisme envahie par les cellules cancéreuses.

La façon d'administrer des médicaments de chimiothérapie varie en fonction des médicaments utilisés, de la fréquence et de la durée du traitement [33].

1.2.6.4.1. L'injection intraveineuse

Les médicaments de chimiothérapie, sous forme liquide, sont administrés goutte à goutte dans les veines par perfusion. Cette voie d'administration permet une diffusion rapide des médicaments dans tout l'organisme. La durée des perfusions de chimiothérapie est variable ; elle peut aller d'une demi-heure à plusieurs jours, voire plusieurs semaines. Elle dépend du protocole prescrit par le médecin. La perfusion de médicaments de chimiothérapie se fait parfois avec un système de pompe [33].

1.2.6.4.2. La voie orale

Les médicaments de chimiothérapie, sous forme de comprimés ou de gélules, sont administrés par voie orale. Comme les aliments, ils sont absorbés dans l'intestin. Ils sont ensuite acheminés par le sang jusqu'aux cellules cancéreuses. [33].

1.2.6.4.3. L'injection intramusculaire

Seul un petit nombre de médicaments de chimiothérapie peut être administré par injection dans le muscle (en intramusculaire). Une crème d'anesthésique local appliquée une à deux heures avant l'injection peut être proposée afin de rendre la zone qui va être piquée indolore [33].

1.2.6.4.4. Les autres voies d'administration de la chimiothérapie

Dans certains cas, la chimiothérapie peut être administrée directement dans la tumeur ou dans une cavité de l'organisme où les cellules cancéreuses se sont développées. Ainsi, lorsque des cellules cancéreuses se sont disséminées (semées) dans la cavité abdominale, la chimiothérapie peut être directement administrée dans la cavité péritonéale (injection intra péritonéale). La chimiothérapie peut également être injectée dans une artère (injection intra artérielle), dans la plèvre (injection intra pleurale) ou dans le liquide céphalorachidien (injection intrathécale) [33].

1.2.7. La surveillance pendant le traitement.

Le chimiothérapeute vérifie que le traitement se déroule bien, qu'aucune anomalie apparaît et propose si nécessaire des traitements complémentaires. Les examens de sang réguliers permettent de surveiller les effets de la chimiothérapie sur la tumeur et sur l'organisme : ils permettent de savoir comment la tumeur réagit au traitement, comment la personne soignée tolère le traitement et si des effets secondaires (chute des globules blancs, etc.) sont apparus.

Lorsque la chimiothérapie est administrée en situation métastatique, d'autres examens, comme une radiographie, une échographie, un scanner ou une IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) permettent également d'évaluer la façon dont les cellules cancéreuses répondent au traitement. Ces examens sont effectués avant la première cure, puis régulièrement en cours de traitement [33].

1.2.8. Résistance à la chimiothérapie.

La résistance aux agents anticancéreux constitue la cause essentielle d'échec de la chimiothérapie anticancéreuse. Cette résistance peut résulter :

- soit d'une inaccessibilité de certains compartiments, (tels que le cerveau, l'oeil, le testicule) et le médicament n'y parvient pas.
- soit d'une insuffisance de vascularisation (par exemple liée à une nécrose tumorale ou à une radiothérapie antérieure).
- soit d'une inadéquation entre la cinétique des cellules tumorales et la pharmacocinétique du médicament.

Deux types de résistance peuvent être distingués :

- Résistance de novo : c'est le cas des tumeurs contenant de nombreuses cellules hors cycle cellulaire (en phase G0) qui sont de ce fait résistantes aux agents agissant spécifiquement à une phase du cycle cellulaire. Ces tumeurs sont d'emblée réfractaires à la chimiothérapie.
- Résistance acquise : la tumeur est devenue résistante après une réponse initiale à la chimiothérapie. En cas de rechute, la même chimiothérapie n'est plus efficace [31].

1.2.9. Diminution des effets toxiques.

Les associations d'anticancéreux doivent permettre d'augmenter l'activité antitumorale sans majoration excessive des effets toxiques. Il faut donc :

- Eviter l'association d'anticancéreux ayant une toxicité aiguë semblable
- Prendre en compte les interactions pouvant affecter le catabolisme ou l'élimination de chaque anticancéreux
- Prendre en compte les effets indésirables des autres médicaments associés [33].

1.2.10. Relations concentrations-effets des médicaments anticancéreux.

Pour les médicaments anticancéreux, les doses toxiques sont souvent très proches des doses efficaces et, comme pour tous les médicaments, la variabilité pharmacocinétique est en partie responsable de différences de réponse entre les individus. La gravité de la pathologie et des effets indésirables rend

particulièrement importante la maîtrise de la variabilité pour cette classe de médicaments.

La connaissance des relations entre les concentrations de médicament et l'effet thérapeutique et/ou les effets indésirables permet de déterminer l'intervalle de concentrations thérapeutiques à l'intérieur duquel on veut que le malade se trouve [33].

1.2.11. Les effets secondaires de la chimiothérapie.

Les médicaments de chimiothérapie s'attaquent non seulement aux cellules cancéreuses de la tumeur, mais également aux cellules saines qui se divisent rapidement comme les cellules du tube digestif, les cellules à l'origine des cheveux et des poils, les cellules de la reproduction et les cellules de la moelle osseuse qui fabriquent les globules du sang (globules blancs, globules rouges et les plaquettes).

Chaque médicament de chimiothérapie a une toxicité particulière et agresse donc plus tel ou tel type de cellule. C'est la raison pour laquelle une chimiothérapie peut entraîner les effets secondaires suivants : des nausées, des vomissements, une inflammation de la bouche (mucite buccale) ou des aphtes, une diarrhée ou une constipation, une perte temporaire des cheveux (alopécie), une fatigue, une baisse des globules blancs, des globules rouges ou des plaquettes. Si les effets secondaires de la chimiothérapie sont fréquents, ils sont non systématiques, modérés et temporaires. Ils sont directement liés au type de médicaments administrés, à leurs doses, à leur association avec d'autres médicaments, à la réaction individuelle de chaque patient, ainsi qu'à son état général. En outre, les effets secondaires peuvent être variables d'une cure de chimiothérapie à l'autre [31-33].

CHAPITRE 2

LE 5-FLUOROURACILE ET SA METHODE DE DOSAGE DANS LE PLASMA

2.1. Introduction

Le 5-fluoro-uracile (5-FU) est un produit antitumoral généralement utilisé dans le traitement de plusieurs types de cancer. Et plus particulièrement de ceux qui ont lieu dans le tube digestif, tels que les cancers du colon et du rectum. Il fait partie d'un groupe de médicaments de chimiothérapie connue sous le nom d'antimétabolites [34-37].

Les antimétabolites sont semblables aux molécules normales de corps mais ils sont légèrement différents en structure. Ces différences signifient que les antimétabolites arrêtent des cellules fonctionnant correctement au lieu de les aider. Ils arrêtent souvent des cellules préparant et réparant l'ADN. Les antimétabolites arrêtent également les cellules normales fonctionnant correctement. C'est pourquoi on retrouve des effets secondaires [30].

2.2. Historique

Le 5-fluoro-uracile (5 FU) a été découvert en 1957 par HEIDELBERGER [30] à partir d'une idée et d'une constatation. L'idée est qu'un analogue d'une pyrimidine obtenu par substitution d'un hydrogène en fluor pourrait modifier l'activité des acides nucléiques et avoir des effets antitumoraux. La constatation est qu'un de ces analogues le 6- aza-uracile est capable d'inhiber la croissance tumorale. C'est ainsi que naît cette antipyrimidine, analogue de l'uracile, dont elle diffère par fluoruration sur le carbone 5 [30]. Différents travaux confirment le rôle que peut jouer la connaissance de la pharmacocinétique d'un médicament chez un patient donné pour optimiser l'index thérapeutique de cette substance.

Fety *et al.* [37] ont démontré au cours d'une étude randomisée l'intérêt clinique de l'adaptation individuelle de dose du 5-FU basée sur la pharmacocinétique. Cent six patients porteurs de cancer des voies aérodigestives supérieures ont été traités par une association de CDDP (100 mg/m²) à J1 et de 5FU en perfusion continue pendant 4 jours, soit à la dose de 1 g/m²/j, soit avec une dose ajustée à la 48^e heure pour atteindre une AUC cible. La toxicité chez les sujets ayant une adaptation de dose est moins importante que celle de l'autre bras thérapeutique pour des taux de réponse identiques. Cette étude constitue une des premières études randomisées démontrant l'intérêt de la pharmacocinétique dans le traitement des tumeurs solides de l'adulte permettant d'optimiser l'index thérapeutique. Une deuxième étude concernant l'utilité de l'adaptation de dose du 5FU a été réalisée par Gamelin *et al.* [15] dans le traitement des cancers colorectaux métastatiques. Il s'agit d'une étude multicentrique de phase II dans laquelle le 5FU est administré par perfusion de 8 heures hebdomadairement à une dose nécessaire pour atteindre une concentration plasmatique maximale comprise entre 2 et 3 µg/l. Cent dix-sept patients sont analysables en termes de réponse thérapeutique et de toxicité. Les taux de réponse obtenus sont importants (43,4 % de réponses) avec une toxicité faible (diarrhées et syndrome mains-pieds principalement). Les doses nécessaires pour atteindre la cible pharmacologique sont très variables, comprises entre 950 et 3 400 mg par semaine [37].

2.3. Nom du médicament

La dénomination commune internationale (DCI) de ce médicament est: 5-fluoro-uracile. Le fluoro-5 uracile et 5-FU sont d'autres noms de ce produit. Dans certains cas les professionnels de santé peuvent employer les noms suivants : Fluorouracile roche (produits roche) Efudix roche, Fluracedyl.

Le nom chimique de ce médicament est : 6-fluoro-pyrimidine-2,4-dione [1,38,39].

URACILE

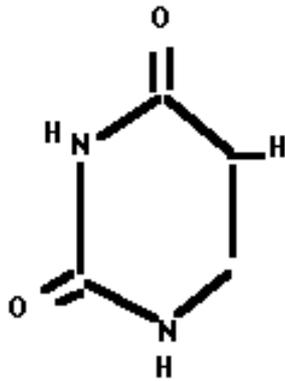


Figure.2.1. Uracile

5 FLUORO-URACILE

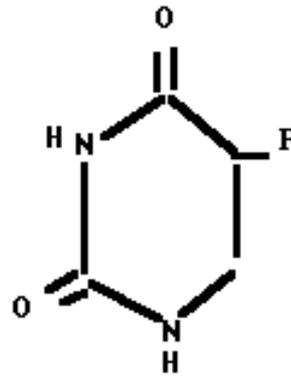


Figure.2.2. 5-fluoro-uracile [1,38]

2.4. Propriétés physico-chimiques

Les principales propriétés physico-chimiques sont regroupées dans le tableau (2.1)

Tableau 2.1 Propriétés physico-chimiques de 5-fluoro uracile [40-46]

Masse molaire:[C ₄ H ₃ N ₂ O ₂ F]	130g
Spectre d'absorption UV:maxima	265 et 283nm
Solubilité:	-insoluble dans l'eau -légèrement soluble dans le méthanol et l'acétonitrile. -Soluble en milieu alcalin (trometamol ou hydroxyde de sodium). -stable en poudre [1].
Volatilité	Aucunes données; peut être considéré comme essentiellement non-volatile.
Description	Blanc ; inodore ; dans une solution aqueuse, le 5-FU existe sous forme de plusieurs espèce ioniques avec pKa1 = 8,0 A et pKa2 = 13,0
Point de fusion	282-283 °C
Point d'ébullition:	Non déterminé
Point de sublimation	199-200 ° C (0.1 mm Hg).
Réactivité chimique	-Réactions hydrolytiques. -Réactions biologiques (anabolisme et catabolisme) -Réaction d'hydrogénation -Réaction d'alkylation
Densité	Non déterminé

2.5. Forme pharmaceutique

-Forme injectable: flacons de 5ml,10ml et 20ml contenant respectivement 250mg,500mg et 1000mg de 5-fu en solution dans NaOH 20% (pH =9.4).

-Crème dermique à 5% [1].

2.6. Données cliniques

2.6.1. Indications thérapeutiques.

Le 5-fluorouracile est destiné au traitement palliatif de tumeurs malignes, en premier lieu des tumeurs du rectum, du colon et du sein. Les préparations peuvent en outre être utilisées dans les affections malignes suivantes : carcinome de l'estomac, carcinome du pancréas, carcinome primitif du foie, carcinome de l'ovaire et de la tête et du cou.

Le 5-fluorouracile ne remplace ni les mesures chirurgicale ni d'autres mesures thérapeutiques [47].

2.6.2. Posologie et mode d'administration

Le 5-fluorouracile s'administre seul et en combinaison avec d'autres cytostatiques. L'importance de la dose de 5-fluorouracile dépend du schéma choisi, de la présence d'autres cytostatiques, de l'utilisation de la radiothérapie et du mode d'administration.

Habituellement, la dose quotidienne totale ne dépassera 1 gramme. Pour le cancer colorectal, le 5-FU est injecté en bolus jusqu'à 500 mg/m² pendant 3 à 5 jours (toutes les 4 semaines) ou à intervalles d'une semaine.

En perfusion intraveineuse continue, jusqu'à environ 1000 mg/m² par 24 heures, pendant 4 à 5 jours. Avec une dose de 300 mg/m² par jour pendant 30 à 60 jours consécutifs, il n'y a presque pas de toxicité [47].

2.6.3. Adaptation de la dose administrée

La dose de 5-fluorouracil doit être adaptée selon le schéma ci-dessous lorsque les leucocytes ou les thrombocytes sont réduits le premier jour du traitement ; c'est la valeur la plus faible qui détermine l'importance de la dose.

Tableau 2.2 Schéma de l'adaptation de la dose administrée [47]

% de la dose	leucocytes	thrombocytes
100	>3500/mm ³	>125000/mm ³
50	2500 - 3500/mm ³	75000 - 125000/mm ³
0	<2500/mm ³	<75000/mm ³

Si le nombre de leucocytes est de 2500 à 3500 /mm³ et / ou le nombre de thrombocytes, de 75000 à 125000/mm³, il est préférable de ne pas administrer de cytotatique pendant une semaine.

L'administration de 5-fluorouracil doit être arrêtée si on atteint un taux plasmatique de bilirubine supérieur à 85 µmol/l. En outre, la dose recommandée doit être réduite d'un tiers à la moitié dès le début si le patient présente un mauvais état nutritionnel ou s'il a subi une intervention chirurgicale importante dans les 30 jours précédant l'administration. La dose doit également être réduite en cas de troubles graves de la fonction hépatique et rénale [47].

2.6.4. Contre- indications

Le 5-fluorouracile ne peut être administré en cas d'hyper sensibilité au fluorouracile, pendant la grossesse et la lactation, ainsi qu'aux patient présentant une fonction médullaire perturbée, induite par un envahissement tumoral, des cytotatique ou une irradiation. En outre, on ne peut pas administrer de 5-fluorouracile à des patients présentant des infections et une insuffisance hépatique sévère [47].

2.6.5. Interactions avec d'autres médicaments

L'administration simultanée d'acide folique à hautes doses et de 5-fluorouracile peut se traduire par une augmentation de l'effet cytotoxique du 5-fluorouracile. L'administration simultanée de thymidine et de 5-fluorouracile allonge la demi-vie plasmatique du 5-fluorouracile.

La combinaison de 5-fluorouracile et de lévamisole augmente le risque d'hépatotoxicité. Il s'agit d'une hépatotoxicité légère, caractérisée par une

augmentation des phosphatases alcalines et qui s'accompagne souvent de valeurs accrues des transaminases ou de la bilirubine sérique [47].

2.6.6. Effets indésirables.

Le 5-fluorouracile peut se produire une toxicité gastro-intestinale : stomatite, nausées, vomissements et diarrhée. Une stomatite est souvent le premier signe de toxicité. La diarrhée se produit souvent après la stomatite. Moins fréquemment, on a observé des hémorragies à divers endroits, mais surtout au niveau du tube digestif. Une mucosité avec ulcération est plus fréquente après administration intra-artérielle ou après utilisation de doses élevées du 5-FU, notamment d'une perfusion continue [48-50].

Le 5-fluorouracile peut se produire également une toxicité dermatologique, une toxicité neurologique et une toxicité cardiaque (1 à 3 % des sujets traités) [51].

2.6.7. Surdosage.

Les symptômes de surdosage comportent un ou plusieurs effets secondaires de nature sévère. Lors de traitement prolongé, les effets toxiques se manifestent davantage. Une hémodialyse peut être utilisée pour éliminer le 5-fluorouracile. Si nécessaire, il convient d'administrer une transfusion sanguine [51].

2.7. Propriétés pharmacologiques.

2.7.1. Propriétés pharmacodynamiques.

Le 5-fluorouracile fait partie des antimétabolites. C'est un antagoniste de la pyrimidine, dont il se forme deux métabolites actifs dans le corps : le 5-fluorodésoxyuridine-5'-monophosphate (5-FdUMP) qui se lie à la thymidilate synthétase et qui inhibe la synthèse de l'acide désoxyribonucléique (ADN), et le 5-fluorouridine-5'-triphosphate (5-FUTP), qui est incorporé dans l'acide ribonucléique ribosomique (ARN_r), ce qui entraîne une inhibition de la synthèse de l'acide ribonucléique (ARN). Une résistance peut se produire, vraisemblablement

du fait, notamment, du catabolisme accéléré du 5-fluorouracile, d'une diminution des enzymes qui transforment le 5-fluorouracile en nucléotides et d'une diminution de l'affinité de la thymidilate synthétase pour le 5-fluorodésoxyuridine-5'-phosphate (5-FUMP) [47].

2.7.2. Propriétés pharmacocinétiques.

Le 5-fluorouracile, injecté par voie intraveineuse à la dose de 400-500mg/m², disparaît rapidement du sang circulant avec une demi-vie de 6mn à 15mn [52]. La cinétique est bi phasique car il existerait une phase d'élimination supplémentaire de 40mn. La clairance plasmatique est très élevée de l'ordre de 50 à 100l/h. Ces caractéristiques sont à la base des modalités d'injection répétées quotidiennes 5 jours de suite Ou d'infusion continue pour maintenir des taux plasmatiques élevés.

La pharmacocinétique du 5-fluorouracile est non linéaire et la clairance diminue lorsque les taux circulants augmentent car le métabolisme hépatique du 5-fluorouracile est saturable. Ce mécanisme est moins marqué lorsqu'on administre le 5-FU en perfusion continue car le seuil de saturation n'est pas atteint. La cinétique tend alors à devenir linéaire. Il existe aussi des variations nycthémérales des concentrations plasmatiques à l'équilibre qui sont dues à des variations circadiennes de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD).

La diffusion tissulaire est très rapide dans les tissus à croissance rapide (moelle, muqueuse) et dans les tumeurs ; à la 4^e heure la concentration dans ces tissus est 6 à 8 fois supérieure par rapport aux tissus normaux. Ces derniers ne contiennent plus de 5-fluorouracile après 24h à l'inverse des tissus à croissance rapide.

Lorsque le 5-fluorouracile est administré par voie orale (per os), la biodisponibilité est très variable de 0 à 80% ce qui nuit à l'efficacité de cette voie [53].

2.7.2.1. Distribution

Le 5-fluorouracile se distribue rapidement dans tout l'organisme, y compris le cerveau. En raison de l'effet de premier passage hépatique et d'une saturation de la voie catabolique, pour des doses supérieures à $2\text{g}/\text{m}^2/\text{j}$ après injection intraveineuse brève, la cinétique suit un modèle non linéaire. La fixation aux protéines plasmatiques est faible ($< 30\%$), permettant la prescription de 5-FU chez des patients hypoalbuminémiques et dénutris. Le volume de distribution du 5-fluorouracile est de l'ordre de $0,1$ à $0,4\text{l}/\text{jg}$ [1,53].

2.7.2.2. Biotransformation

Le 5-fluorouracile est anabolisé dans les tissus en 5-fluorouridine et en 5-fluoro-2-désoxyuridine. Il est principalement catabolisé dans le foie, avec formation de 5,6-dihydro-5-fluorouracile, d'urée, de dioxyde de carbone (CO_2), d'ammoniaque (NH_3) et d' α -fluoro- β -alanine comme métabolites inactifs. Il existe de sérieuses indications de ce que la voie de biotransformation cataboliques est saturable. Cela peut se traduire par des taux plasmatiques inhabituellement élevés, surtout après administration de doses orales élevées [54-57].

2.7.2.3. Mécanisme d'action et métabolisme du 5-FU

Le 5-fluorouracile est médicament qui nécessite une conversion métabolique intracellulaire variable selon les tissus normaux ou tumoraux. De manière générale le 5-FU est converti en nucléotides qui vont interférer dans la synthèse de l'ADN et surtout de l'ARN par différents mécanismes. Il a été bien démontré que lorsqu'une tumeur est sensible au 5-FU il existe une inhibition nette de la thymidilate synthétase. Cette inhibition conduit à une accumulation de dUMP et de FdUMP avec déplétion de TMP, TTP et inhibition de synthèse de l'ADN [58].

Le 5-fluorouracile agit principalement en phase S. La transformation du 5-fluorouracile en 5-fluoro-uridine-5'-monophosphate (5-FUMP) peut se faire selon les cellules et les tissus par 3 voies métaboliques:

1- En présence d'Uridine Phosphorylase (UP) et de ribose 1 phosphate Le 5-fluorouracile se transforme en 5-fluorouridine (5-FUR) qui subit une uridinokinase(UK) avec ATP pour donner la 5-fluoro-uridine-5'-monophosphate (5-FUMP) puis la 5-fluoro-uridine diphosphate (5-FUDP) et la 5-fluoro-uridine triphosphate (5-FUTP) qui peut s'incorporer au RNA et modifier la synthèse des ribosomes. Ces métabolites peuvent aussi subir l'action d'une ribonucléotide réductase (RR) qui les transforme en dérivés déoxy qui s'intégreront dans l'ADN mais une excision rapide réparera cette lésion par des enzymes de réparation (Uracile ADN glycosylase et dUTP nucléotido réductase).

2- En présence de Thymidine phosphorylase (TP)et de déoxyribose 1 phosphate on obtient la 5 Fluoro-2'déoxyuridine (5FUdR) utilisée en thérapeutique qui sous l'action d'une Thymidine kinase (TK) avec ATP conduit au métabolite actif 5-FdUMP qui va inhiber la Thymidilate Synthétase (TS) en présence de 5-10 Méthylène tétrahydrofolate (acide folinique).

3-En présence d'Orotate phosphoribosyl transférase (OPRT) avec du Phosphoribosyl 1 pyrophosphate (PRPP), on obtient directement la 5-fluoro-uridine-5'-monophosphate (5-FUMP) qui est réduite par une ribonucléotide réductase en 5-fluorodésoxyuridine-5'-monophosphate (5-FdUMP) [59-61].

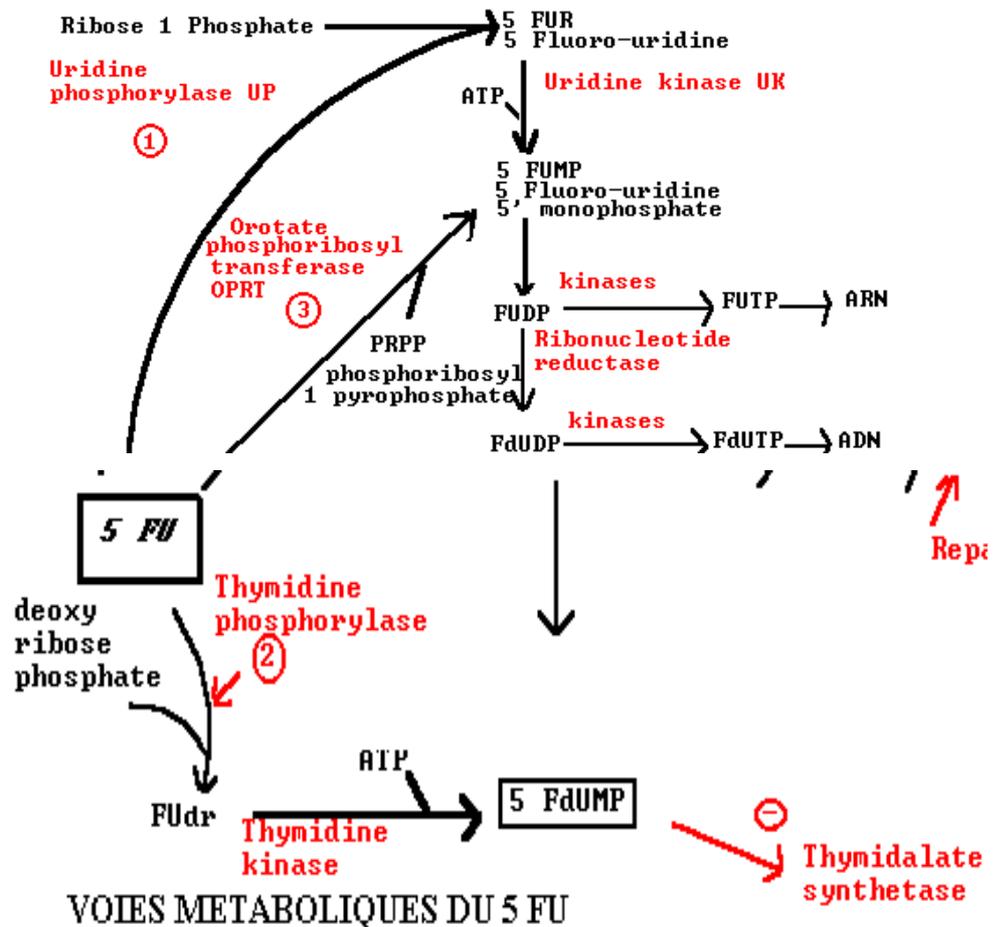


Figure 3.3. Voies métaboliques du 5-FU [30].

2.7.2.4. Mécanismes de résistance induits par le 5-FU.

Le principal mécanisme de résistance au 5-FU décrit dans la littérature est l'augmentation de l'expression de la thymidilate synthétase (TS) par amplification génique. Elle a été observée *in vitro* sur des lignées résistantes murines et humaines, notamment dans les cellules cancéreuses colique mais également *in vivo* chez un patient résistant au traitement par le 5-FU. D'autres mécanismes de résistance spécifiques aux fluoropyrimidines ont été décrits :

- Une modification de l'activité de la thymidilate synthétase (TS) (augmentation ou diminution).

- Une altération de l'affinité de la thymidilate synthétase (TS) pour le 5-fluorodésoxyuridine-5'-monophosphate (5-FdUMP).
- Une augmentation du taux intracellulaire de désoxyuridine-5'-monophosphate (5-dUMP) qui est le substrat naturel de la thymidilate synthétase (TS) et qui peut entrer en compétition avec le 5-fluorodésoxyuridine-5'-monophosphate (5-FdUMP).
- Une modification du métabolisme du 5-FU par l'activation des enzymes de dégradation du 5-FU telles que la dihydropyrimidine déhydrogénase (DPD). En effet, 3% des patients traités au 5-FU qui ont une déficience totale en activité DPD présentent une sévère toxicité au 5-FU.
- Une altération du métabolisme des folates [62-65].

2.7.2.5. Elimination

La demi-vie plasmatique du 5-fluorouracile est d'environ 10 minutes, avec une demi-vie terminale d'environ deux heures. Après une administration intraveineuse unique, moins de 10 à 15% du 5-fluorouracile sont éliminés sous sa forme initiale dans l'urine dans les 6 heures, plus de 90% sont éliminés au cours de la première heure. Après une perfusion intraveineuse de 5-fluorouracile pendant 96 heures, il n'y a pas plus de 3% du 5-fluorouracile qui sont éliminés dans l'urine sous sa forme initiale. Après perfusion hépatique intra-artérielle, au moins 50% du 5-fluorouracile sont métabolisés pendant le premier passage hépatique. Une partie est éliminée par la respiration, surtout sous forme de dioxyde de carbone (CO₂).

Le 5-fluorouracile est également faiblement éliminés par le liquide lacrymal et la salive. Un trouble de la fonction rénale et / ou hépatique peut se traduire par une augmentation de la demi-vie d'élimination du 5-fluorouracile [52].

2.8. Données pharmaceutiques

2.8.1. Durée de conservation

Le 5-fluorouracile peut être conservé jusqu'à deux ans à la température ambiante (15°C-25°C) et à l'abri de la lumière.

Pour les cassettes et les seringues (50mg/ml), la conservation ne doit dépasser 7 jours, même dans les conditions optimales (obscurité et température ambiante) [1].

2.8.2. Précautions particulières de conservation

Lorsque on utilise le 5-fluorouracile solution pour injection avec un système de perfusion continue, il faut tenir compte du fait que le liquide injectable ne contient pas de conservateur [47].

2.9. Méthode de dosage du 5-fluorouracile dans le plasma

D'après la littérature, la plupart laboratoires, qui font le dosage du 5-fluorouracile dans le plasma, font appel à des méthodes analytiques fondées sur l'extraction liquide-liquide du plasma suivie d'une analyse par chromatographie liquide haute performance. Néanmoins, l'extraction liquide-liquide utilisée n'est pas d'une grande spécificité. D'autres produits endogènes sont également extraits et peuvent interférer, au moins partiellement, avec le 5-fluoro-uracile, affectant ainsi la sensibilité et la précision du dosage par cette méthode [66].

Pour supprimer sélectivement ces produits interférents, on doit associer à l'extraction liquide-liquide une deuxième extraction par adsorption sur phase solide avant de procéder à une analyse par HPLC. [11]

.2.9.1. Matériels et méthodes

.2.9.1.1 Réactifs

Les réactifs utilisés pour le dosage du 5-fluorouracile dans le plasma sont regroupés dans le tableau (2.3):

Tableau 2.3 : Réactifs utilisés avec leurs puretés et origines [11, 67,69].

Nom chimique	Formule chimique	Pureté	Origine
-5-fluorouracile (5-FU)	$C_4 H_3 FN_2 O_2$	99.3%	Sigma
-5-Chloro-uracile (5-CU)	$C_4 H_3 ClN_2 O_2$	99.3%	Sigma
-Isopropanol	C_3H_8O	99.7%	Chromanorm
-Acétate d'éthyle	$C_4H_8O_2$	99.8%	Chromanorm
-Méthanol	CH_3OH	99.8%	Chromanorm
-Dihydroginophosphate de - potassium	$KH_2 PO_4$	99.0%	Sigma
-Sulfate d'ammonium	$(NH_4)_2 SO_4$	99.8%	Chromanorm

2.9.1.2. Préparation des solutions étalons

On prépare les diverses solutions étalons, utilisées dans ce travail, par dilution des solutions mères dans l'eau ultra-pure :

- Solution mère de 5-FU : 1 mg ml⁻¹ ;
- Solution mère de 5-CU (standard interne) : 1 mg/5 ml.

On prépare cinq solutions de 5-fluorouracile (5-FU) de différentes concentrations, dans une gamme de 2,5 à 100 ng/50 µl (2,5 ; 5 ; 25 ; 50 et 100 ng/50 µl) et une solution standard de 5-chlorouracile (5-CU) de concentration 125 ng/50 µl[11].

2.9.1.3. Procédure d'extraction plasmatique de 5-FU

La complexité du milieu plasmatique dans lequel se trouve le 5-FU rend toute analyse immédiate impossible. Il est donc nécessaire de procéder préalablement à une extraction plasmatique du 5-FU avant d'effectuer l'analyse chromatographique.

Les procédés d'extraction plasmatique du 5-FU, décrites au travers des données bibliographiques, utilisent tous une méthode d'extraction liquide-liquide. Dans le but d'optimiser la sensibilité et la précision du dosage plasmatique du 5-FU, la mise au point d'une méthode d'extraction sur phase solide (SPE) qui est

associée à la technique habituelle d'extraction liquide-liquide, permet d'obtenir de meilleurs résultats [68,69].

.2.9.1.3.1. Extraction liquide-liquide

Dans un tube en polypropylène contenant 1 ml de plasma, on ajoute 50 μ l du standard interne 5-CU (125 ng/50 μ l) et 50 μ l d'une solution de 5-FU de concentration bien déterminée, puis on agite 5 s au Vortex. L'addition de 600 mg de sulfate d'ammonium (NH_4) $_2$ SO $_4$, suivie d'une agitation pendant 1 min, permet la précipitation des protéines contenues dans le volume plasmatique.

Le solvant d'extraction est un mélange formé d'isopropanol et d'acétate d'éthyle (15–85 %). Dans ces conditions, le rendement d'extraction obtenu est optimal. Pour cela, 2,5 ml de ce solvant d'extraction sont ajoutés au volume plasmatique. Après une agitation pendant 2 min au Vortex, l'échantillon est centrifugé à 6000 tr min⁻¹ pendant 15min. 2 ml de la phase organique (supérieure) est alors collectés dans un tube en polypropylène. On prélève 0,5 ml de cette phase organique collectée, qu'on évapore à sec à 60 °C. Le résidu obtenu est repris par 50 μ l de la phase mobile (tampon phosphate, pH = 3,2). 20 μ l de ce volume récupéré sont alors injectés dans la colonne séparative [2, 3, 11, 66,68].

.2.9.1.3.2. Extraction liquide-solide

L'extraction liquide-liquide décrite précédemment est une méthode sans spécificité totale. Plusieurs autres produits plasmatiques passent, en effet, dans la phase organique utilisée. De tels produits pourraient interférer, au moins partiellement, lors des analyses chromatographiques avec la substance à doser et le standard interne, affectant ainsi la sensibilité et également la précision de la méthode de dosage du 5-fluoro-uracile.

L'extraction liquide-solide (SPE) consiste à faire passer 0,5 ml de la phase organique récupérée lors de l'extraction liquide-liquide sur une cartouche de silice, préalablement activée par les passages successifs de 2 ml d'eau et de 2 ml de méthanol. L'élution de l'échantillon est réalisée à l'aide de 1ml de méthanol, en maintenant un débit faible, de l'ordre de 1 ml min⁻¹. Le solvant éluant récupéré

est évaporé à sec à 60 °C. Le résidu obtenu est repris dans 50 µl de la phase mobile, afin de subir l'analyse chromatographique [11,69].

2.9.2. Appareillage de chromatographie liquide à haute performance

Le système chromatographique s'est composé :

- d'une colonne en acier inoxydable de Kromasil c18 (150*4.6mm) remplie avec des particules de 5 µm de diamètre.
- D'une pompe modèle de shimadzu LC9A.
- D'un détecteur UV-vis de variable longueur d'onde.
- D'une valve (modèle 7010) équipée d'une boucle d'échantillons de 20ul.
- D'un intégrateur modèle C-R5A [11,69].

2.9.3. Condition opératoires

La phase mobile utilisés une solution tampon de dihydrogénophosphate de potassium KH_2PO_4 de concentration 0.05 M. Le débit de l'éluant est réglé à 0.7ml/min et la température de la colonne à 33 °C. Le volume injecté est 20ul. La détection du 5-fluorouracile est effectuée à une longueur d'onde est égale à 268nm [11,69].

2.9.4. Administration du médicament et échantillonnage.

Dans le cas du cancer colorectal, le 5-fluoro-uracile est administrée par voie intraveineuse en injection rapide à une dose de 400 mg/m² précédé par une perfusion d'une dose de 100 mg/m² de l'acide folinique[69].

Les échantillons de plasma des patients atteignent d'un cancer du colon doivent être collectés dans des tubes héparines et immédiatement séparés par centrifugation à 4° C, et stockés à 20°C jusqu' à l'analyse [69].

CHAPITRE 3

PHARMACOCINETIQUE ET ANALYSE COMPARTIMENTALE

3.1. Introduction

La pharmacocinétique est l'étude du devenir du médicament dans l'organisme ou encore l'étude de l'influence de l'organisme sur le médicament. L'organisme peut réagir vis-à-vis de la molécule qui lui a été administrée en limitant son absorption, en l'inactivant et en l'éliminant par voie rénale, digestive ou pulmonaire. [70]

La pharmacocinétique fournit les connaissances nécessaires à l'adaptation de la posologie pour obtenir les concentrations plasmatiques d'un médicament entraînant l'effet optimum, c'est-à-dire la meilleure efficacité avec le minimum d'effets indésirables. On admet en effet qu'aux concentrations trop faibles, le médicament est inefficace et aux concentrations trop élevées, les effets indésirables deviennent trop importants par rapport à l'efficacité [71].

[Dose faible] → [efficacité] → [Dose forte]

Inefficacité

Toxicité

En pharmacologie clinique, le seul paramètre directement accessible est la concentration plasmatique du médicament. L'étude pharmacocinétique repose sur l'étude des variations de cette concentration qui, dans un intervalle de temps considéré, ne peut qu'augmenter, diminuer ou rester constante. Les différences pharmacocinétiques entre les médicaments proviennent essentiellement de la facilité avec laquelle ils traversent les membranes biologiques et de la vitesse de leurs biotransformations [72].

La pharmacocinétique comprend quatre phases, se déroulant simultanément : l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination [47].

3.2. Absorption

L'absorption est le processus par lequel le médicament, dans sa forme initiale, passe de son site d'administration à la circulation générale [73].

3.2.1. Absorption dans l'estomac

Les médicaments acides faibles sont absorbés au niveau de l'estomac car ils ne sont pas ionisés en milieu acide; sous forme non-ionisée liposoluble, ils sont par conséquent capables de franchir les barrières biologiques lipophiles. Les médicaments bases faibles sont faiblement absorbés au niveau de l'estomac car ils sont ionisés en milieu acide [73].

3.2.2. Absorption au niveau de l'intestin grêle

Les médicaments acides faibles sont faiblement absorbés au niveau de l'intestin grêle (milieu plutôt basique), car ils sont ionisés en milieu basique; sous forme ionisée hydrosoluble, ils sont difficilement capables de franchir les barrières biologiques lipophiles. Par contre les médicaments bases faibles sont bien absorbés à ce niveau [73]

3.2.3. L'effet de premier passage hépatique

Lors de la prise orale d'un médicament, suivie d'une absorption gastro-intestinale, le médicament est d'abord transporté par la veine porte vers le foie avant d'atteindre la circulation systémique. Le médicament peut ainsi subir une métabolisation hépatique présystématique avant d'atteindre la circulation générale.

Certains médicaments ne sont actifs qu'après métabolisation au niveau du foie ou au niveau de la cellule cible [73,74].

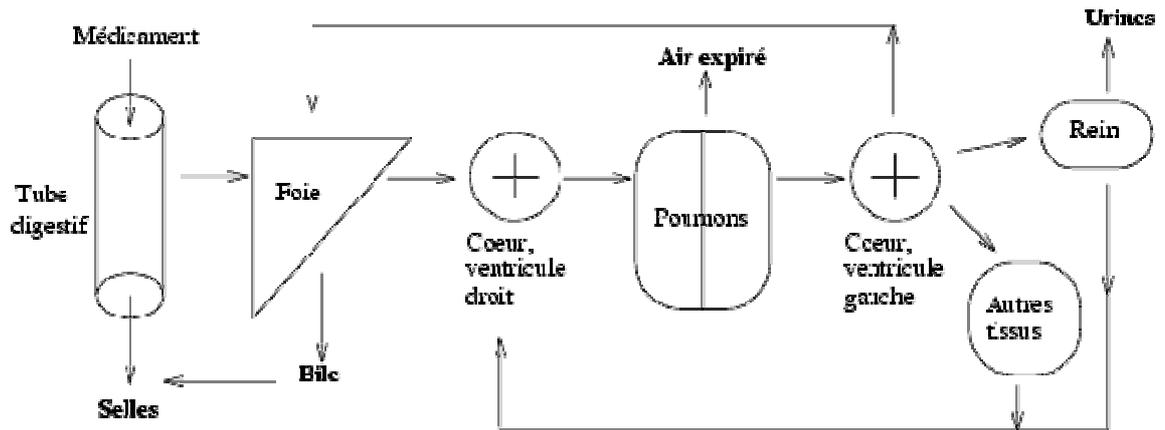


Figure.3.1.Trajet d'un médicament administré par voie orale [9]

3.3. Distribution

Une fois les médicaments atteignent la circulation sanguine, ils vont se distribuer dans l'organisme. La distribution se fait dans l'espace extracellulaire (volume plasmatique + volume interstitiel) et peut aussi comprendre le volume cellulaire. Les caractéristiques physico-chimiques du médicament conditionnent son affinité pour les différents tissus mais d'autres facteurs vont influencer la distribution [47,74].

La distribution des médicaments anticancéreux dépend de la circulation sanguine locale, de la diffusion à partir des vaisseaux, des liaisons aux protéines variables d'un médicament à l'autre, de la solubilité lipidique et de la corpulence du malade.

3.3.1. Fixation aux protéines plasmatiques

Dans la circulation générale, le médicament peut se lier aux protéines plasmatiques (albumine, globulines ou lipoprotéines), présentes en grande quantité pour former des complexes. Il s'agit le plus souvent d'une liaison réversible et en équilibre tel que:



Par suite de sa liaison aux protéines sanguines, une partie du médicament est sous forme libre, l'autre est sous forme liée. La forme libre est considérée comme active car elle peut diffuser vers les tissus. La forme liée peut être assimilée à une forme de transport ou de stockage des médicaments au niveau plasmatique. Ce complexe est temporairement inactive pharmacologiquement et ne peut diffuser dans les tissus. En effet il existe un équilibre entre le plasma, les tissus et les voies d'élimination. Lorsque le médicament est libéré du complexe médicament-protéine, il est soit éliminé soit distribué vers les tissus.

En pratique, la fixation protéique n'est considéré que si elle est élevée (> 90 %) et si le médicament a une marge (ou un index) thérapeutique étroite (concentration toxique proche de concentration efficace). [47,74]

3.3.2. Diffusion tissulaire

Pour diffuser, les médicaments doivent passer les membranes tissulaires. Dans certains tissus (foie...), la paroi vasculaire est composée de capillaires discontinus permettant une diffusion facile du médicament. A l'opposé dans d'autres organes (cerveau et barrière hémato-encéphalique...) la paroi vasculaire est composée de capillaires continus difficilement franchissable.

La diffusion tissulaire est donc dépendante de :

- Caractéristiques physico-chimiques du médicament (lipophile)
- Capacité du médicament à franchir les parois vasculaires et cellulaires
- La fixation protéique (sanguine et tissulaire)
- Le débit sanguin tissulaire (très élevé pour le foie et le rein, faible pour l'os et la peau...) [47].

3.4. Métabolisme

Le terme de métabolisme fait référence à la transformation, par une réaction enzymatique, d'un médicament en un ou plusieurs autres composés actifs ou inactifs au plan pharmacologique. De nombreux tissus peuvent réaliser

cette transformation (peau, poumon, rein, intestin...). Néanmoins le principal site de biotransformation est situé au niveau hépatique, dans les enzymes des microsomes. Ceci est expliqué par le flux sanguin très important du foie, organe épurateur, par rapport aux autres organes ; il reçoit environ 1,5 litres de sang par minute (1,2 l par la veine porte et 0,3 l par l'artère hépatique). Les hépatocytes contiennent un grand nombre d'enzymes impliquées dans la transformation des médicaments, en particulier les réactions d'oxydoréduction, les hydroxylations ou la rupture oxydative des liaisons N-C et O-C.

Schématiquement on distingue deux phases de métabolisme selon les processus de transformation induits par ces enzymes : les réactions de phase I et celles de phase II [47,74].

3.4.1. Réaction de phase I

Les réactions d'oxydation sont majoritairement localisées dans les microsomes hépatiques. Elles consomment du NADPH (nicotinamide phosphate réduit), de l'oxygène moléculaire et passent par les cytochromes.

Les réactions de réduction sont beaucoup moins fréquentes et moins bien explorées. La réduction n'intervient pas exclusivement au niveau hépatique mais également dans l'intestin via la flore bactérienne.

L'hydrolyse enfin est une voie métabolique banale, qui intervient dans le foie, dans différents tissus et même dans le plasma [47].

3.4.2. Réactions de phase II

Les groupements fonctionnels issus des réactions de phase I peuvent être ensuite conjugués. C'est la réaction de phase II. Les mécanismes de conjugaison chez l'homme font généralement appel à l'acide glucuronique, au glycofolle, au sulfate ou à l'acétyle [47].

3.5. Elimination

Le médicament est appelé à quitter l'organisme après avoir atteint la circulation générale et après sa distribution. Pour cela l'organisme met en œuvre certains mécanismes d'élimination (excrétion et/ou métabolisation).

Le médicament est éliminé dans l'organisme soit sous sa forme initiale, soit sous forme d'un ou de plusieurs métabolites généralement inactifs, soit encore sous les deux formes, dans des proportions variables [47].

3.5.1. Elimination hépatique

Outre ses capacités métaboliques, le foie participe à l'excrétion des médicaments hors de l'organisme par le biais du système biliaire. Après excrétion dans la bile, le médicament se retrouve dans la lumière intestinale où il peut être réabsorbé ; c'est le cycle entéro-hépatique [47].

3.5.2. Elimination rénale

La plupart des molécules sont éliminées dans les urines, soit sous forme initiale (inchangée), soit sous forme de produits de dégradation. Le plus souvent les médicaments ou leurs métabolites ont une masse moléculaire bien inférieure à 5000 et sont de ce fait filtrés par le glomérule.

La réabsorption tubulaire intervient tout au long du néphron. Il s'agit le plus souvent d'un processus passif qui est influencé par le degré d'ionisation du médicament ; seule la fraction non ionisée au " P_H " urinaire est réabsorbée. Cette propriété est utilisée dans certains surdosages pour accélérer l'élimination du médicament en alcalinisant les urines pour bloquer la réabsorption.

Une sécrétion active est également observée pour quelques molécules, entre autres des cations ou anions qui sont sécrétés dans la lumière du tubule par des systèmes de transport spécifiques, consommant de l'énergie et à capacité saturable. On peut donc observer des phénomènes de compétition [47].

3.5.3. Autres voies d'excrétion

Les autres voies (salivaires, pulmonaire...) sont usuellement négligeables par rapport aux voies rénale et hépatique. Néanmoins on prend en considération l'importance de la voie lactée pouvant donner des risques d'intoxications du nourrisson lors de l'allaitement [47].

3.6. Définition des principaux paramètres pharmacocinétiques

Les paramètres habituellement utilisés dans la pharmacocinétique sont, dans le cas d'administration du médicament par voie intraveineuse, des paramètres descriptifs liés au temps de présence du médicament dans l'organisme et à sa concentration (le temps de demi-vie, le temps de résidence moyen du médicament, le pic de concentration plasmatique du médicament et l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques) et des paramètres explicatifs du devenir du médicament (la clairance plasmatique totale, les volumes apparents de distribution et les constantes de vitesse de transfert entre compartiments) [1].

Lorsque le médicament est administré par voie extravasculaire (per os, par exemple), deux paramètres supplémentaires sont pris en compte : la fraction de médicament absorbé et la vitesse d'absorption qui définissent la biodisponibilité [1].

3.6.1. Le temps de demi-vie $t_{1/2}$

Le temps de demi-vie $t_{1/2}$ est le temps nécessaire pour passer d'une concentration plasmatique à sa moitié, quel que soit le niveau de cette concentration. Une autre manière d'exprimer la même notion est de considérer le $t_{1/2}$ comme le temps nécessaire pour diminuer de moitié la quantité totale de molécule contenue dans l'organisme quelle que soit la dose [1].

3.6.2. Le temps de résidence moyen (TRM)

Le temps de résidence moyen est une notion qui définit la probabilité moyenne de séjour d'une molécule de médicament dans l'organisme [1].

$$TRM = \frac{\int_0^{\infty} t \times C(t) dt}{\int_0^{\infty} C(t) dt} = \frac{\int t \times C(t) dt}{ASC} \quad (3.1)$$

Unités : s, min, h

3.6.3. Le pic de concentration plasmatique C_{max} , t_{max}

Le pic de concentration plasmatique est la concentration plasmatique maximale obtenue après l'administration du médicament. La concentration plasmatique maximale est observée à un temps t_{max} après le début d'administration du médicament [1].

Unités : C_{max} mg/l... ; t_{max} : s, min, h

3.6.4. L'aire sous la courbe : ASC

L'aire sous la courbe, ASC, ou AUC « Area under curve », correspond à l'intégrale de la concentration plasmatique sur un intervalle de temps défini. L'ASC s'exprime en masse (mg, g) x litre⁻¹ x heure. Son principal intérêt est de permettre la mesure de la biodisponibilité d'un médicament. [1].

3.6.5. La clairance plasmatique Cl_p :

La clairance plasmatique est le volume de plasma totalement épuré du médicament par unité du temps.[74]

3.6.6. Le volume apparent de distribution V_d :

Le volume apparent de distribution représente un volume hypothétique du plasma dans lequel le médicament est uniformément réparti. Il exprime une relation constante entre la concentration plasmatique du médicament et la quantité administrée. Il permet d'apprécier l'importance de la diffusion du médicament dans

l'organisme. Ainsi cette diffusion est grande si V_d est supérieur à 0.6 l/kg et faible si V_d est inférieur à 0.3 l/kg [74].

3.6.7. Les constantes de vitesse de transferts entre compartiments k_{ij}

Les constantes de transfert entre compartiment ((k_{12}, k_{21}, etc)) décrivent les échanges entre le compartiment central et les compartiments périphériques. Elles sont donc très utiles pour prévoir ce qui se passe au niveau des compartiments périphériques peu accessibles à la mesure en clinique [75].

3.6.8. La biodisponibilité F

La biodisponibilité est définie à la fois par la fraction de la dose administrée qui atteint la circulation générale et la vitesse à laquelle ce phénomène a lieu. Elle est par définition, égale à 1 en cas d'administration par voie intraveineuse. En cas d'administration par voie orale, la biodisponibilité dépend de l'absorption et de l'effet de premier passage hépatique.

La biodisponibilité est mesurée en comparant les "ASC" obtenus après l'administration du même médicament par voie intraveineuse et par une autre voie qui est le plus souvent la voie orale [1].

Unités : F : sans unité

3.7. Influence de la dose administrée

L'effet pharmacologique ou thérapeutique d'un médicament est lié directement à la valeur des concentrations plasmatiques qu'à la quantité totale présente dans l'organisme ou à la quantité absorbée. Partant de ce principe, on peut définir:

- Un seuil thérapeutique: concentration minimale en dessous de laquelle aucune activité n'est obtenue
- Une limite supérieure: concentration maximale au-delà de laquelle apparaissent des effets indésirables

- Un intervalle thérapeutique: zone intermédiaire dans laquelle les concentrations sont à la fois actives et non toxiques.

L'importance de l'écart entre les concentrations actives et toxique est variable. Cet écart est appelé index thérapeutique. Ainsi, on distingue les médicaments à index thérapeutiques élevé et les médicaments à index thérapeutique faible. Pour ces derniers, les posologies d'administration doivent être bien définies afin que les concentrations plasmatiques restent strictement dans l'intervalle thérapeutique [75].

3.8. Influence de la fréquence d'administration

La fréquence d'administration est le facteur fondamental permettant de respecter les exigences énoncées. Les concentrations plasmatiques vont osciller entre deux valeurs, l'une maximale et l'autre minimale. Pour une efficacité optimale, la concentration maximale doit être inférieure au seuil toxique et la concentration minimale doit être supérieure au seuil thérapeutique.

En thérapeutique, l'administration réitérée (répétée), le plus souvent par voie orale, est la plus utilisée. Elle permet de:

- Obtenir une efficacité thérapeutique dans les meilleurs délais.
- Maintenir en permanence une concentration plasmatique active dans l'intervalle thérapeutique.
- Éviter tout phénomène d'accumulation pouvant conduire à l'apparition d'effets toxiques [76].

3.9. Mode d'administration des médicaments

L'étude cinétique d'un médicament suit son introduction dans l'organisme par l'une des voies suivantes:

- Voie intravasculaire (veineuse ou artérielle)
- Voie extravasculaire (intramusculaire, sous-cutanée, intrapéritonéale, etc....)

- Voie orale, rectale, pulmonaire, nasale, oculaire, percutanée, etc...

Suivant les cas, l'administration d'un médicament par voie intravasculaire sera unique (bolus) ou répétée à intervalles de temps égaux ou en continu (perfusion) [77].

3.10. Adaptation de posologie

L'un des objectifs des études de pharmacocinétique est d'optimiser le schéma thérapeutique en fonction du mode d'administration et de l'individu. Ce suivi thérapeutique est indispensable pour :

- Les médicaments à marge thérapeutique, où coefficient thérapeutique, étroits, c'est-à-dire pour lesquels le rapport, entre le seuil de toxicité et le seuil d'efficacité, est faible.
- Lorsque la durée et la gravité de la maladie imposent un traitement d'efficacité constante.
- Lorsqu'il n'existe pas de paramètres biologiques ou cliniques directs pour apprécier l'efficacité du médicament ou sa toxicité.
- Lorsqu'il existe d'importantes variations intra ou inter individuelles des paramètres pharmacocinétiques. [77].

3.11. La zone thérapeutique

Elle est déterminée en mesurant les concentrations plasmatiques chez de nombreux malades recevant des posologies différentes mais dont la réponse au traitement est jugée satisfaisante (disparition de la maladie ou de ses symptômes et absence d'effets secondaires). Ces résultats décrivent une courbe gaussienne. C'est une notion statistique, un indice de prédiction d'activité et de sécurité mais ce n'est pas un critère absolu d'efficacité.

Pour définir cette zone ou marge thérapeutique d'un médicament il est indispensable que :

- il y ait équilibre entre les concentrations plasmatiques et tissulaires,
- l'effet clinique soit fonction de la concentration au site d'action, c'est-à-dire qu'il n'y ait pas d'effet par « tout ou rien », pas de saturation de l'effet thérapeutique (ou secondaire) à partir d'une certaine dose,
- la fixation sur les sites d'action soit réversible, qu'il n'y ait pas de modification ou de destruction de ces sites.
- l'effet soit dû au médicament étudié et non pas, totalement ou partiellement, à ses métabolites.
- qu'en cas d'administration répétée, il n'y ait pas de tolérance pharmacodynamique.

Lorsque tous ces critères sont respectés la marge thérapeutique est définie comme la zone de concentration pour laquelle le plus grand nombre de malades est traité efficacement et présente le minimum d'effets indésirables [77,78].

3.12. Phénomène de transfert et cinétique linéaire

En pharmacocinétique, le transfert d'un médicament à travers une barrière ou une membrane se fait à des vitesses variables et conditionne la diffusion de la molécule dans les différents tissus [73,79].

3.12.1. Processus d'ordre zéro :

Le processus de transfert est d'ordre zéro lorsque les vitesses de transfert sont constantes et indépendantes de la concentration du médicament. Notamment lorsqu'il existe des mécanismes de transport ou d'élimination saturables. Il s'agit alors de la pharmacocinétique non linéaire.

Pour un processus d'ordre zéro, la vitesse de changement ($\frac{dq}{dt}$) est simplement une constante, appelée ici k :

$$\frac{dq}{dt} = k \quad (3.2)$$

Nous pouvons calculer la quantité q , à l'instant t , comme l'intégrale de l'équation (3.1) de l'instant 0 à l'instant t :

$$q(t) = q_0 + kt \quad (3.3)$$

Où q_0 est la valeur de q à l'instant $t = 0$.

Ceci est l'équation d'une droite de pente k et d'ordonner à l'origine q_0 [73].

3.12.2. Processus d'ordre un :

Le processus de transfert est d'ordre un lorsque la quantité traversant une membrane ou une barrière par unité de temps est proportionnelle à chaque instant la quantité présente "q" d'un coté de cette membrane, soit :

$$\frac{dq}{dt} = -k.q \quad (3.4)$$

k : Constante de vitesse de transfert ; q : quantité de médicament présente à l'instant "t"

L'intégration de l'équation (3.4) donne :

$$q = q_0.e^{-kt} \quad (3.5)$$

Soit à volume constant :

$$c = c_0.e^{-kt} \quad (3.6)$$

D'où, c_0 est la concentration dans l'organisme au temps $t=0$.

L'évolution exponentielle des valeurs "q" et "c" en fonction du temps permet de définir la pharmacocinétique linéaire.

3.13. Cinétique plasmatique après administration intraveineuse

Après injection intraveineuse rapide d'une quantité déterminée d'un médicament, on suit l'évolution de la concentration plasmatique en fonction du temps. Le tracé expérimental de $C = f(t)$ doit être le plus précis possible pour permettre une interprétation mathématique correcte ; il revêt des aspects différents :

Concernant la cinétique du médicament, on utilise un modèle monocompartimental lorsque le tracé est simple, (de type exponentiel). Dans ce cas, l'organisme se comporte comme un ensemble homogène. Lorsque le tracé est plus complexe on utilise un modèle bi- ou pluricompartimental. Dans ce cas, l'organisme se comporte comme un ensemble hétérogène. [73]

3.14. Notion préliminaires d'analyse compartimentale

En pharmacocinétique, l'ensemble organisme-médicament constitue un système particulier régi par des lois plus ou moins connues et influencé par de multiples facteurs internes et externes au système. Dans un tel système le médicament étudié subit des transferts d'une entité anatomique ou structurelle à une autre entité.

Le modèle schématique assimile l'organisme à un, deux ou plusieurs zones distinctes appelées compartiments. Ces compartiments sont reliés entre elles et caractérisés chacune par son taux d'accessibilité ou importance de la diffusion du médicament à ce niveau. La molécule va s'échanger entre les différents compartiments suivant une cinétique définie avec des constantes de vitesse spécifiques pour chacun d'entre eux.

A un moment donné il n'est pas possible de prévoir quelle molécule du compartiment sera transférée à un autre. Il peut arriver que le compartiment soit superposable à un volume anatomique [80,81].

3.14.1. Définition du compartiment

Le compartiment est un volume à l'intérieur duquel le médicament se répartit de façon homogène et possède un cinétique de transfert (passages transmembranaires, distributions, éliminations) ou de transformation uniforme (métabolisme) [82].

3.14.2. Schéma d'analyse compartimentale

L'analyse compartimentale comprend des schémas qui contiennent toute l'information nécessaire pour écrire les équations différentielles du système :

- Des carrés ou rectangles représentent les compartiments.
- Des flèches représentent les transferts entre compartiments.
- Des fonctions représentant les quantités présentes à l'instant t .
- Un nombre représentant la quantité présente à l'instant initial.

Après de chaque flèche figure un nombre qui est le coefficient de transfert du compartiment source ou de l'extérieur, vers le compartiment destination ou l'extérieur [82].

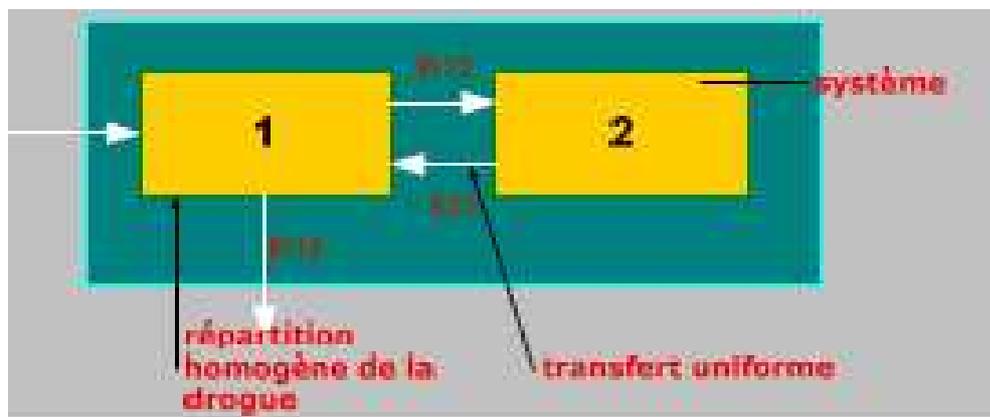


Figure.3.2. schémas d'un modèle bicompartimental

3.14.3. Interprétation d'un schéma d'analyse compartimentale

Il y aura autant d'équations différentielles à écrire qu'il y a de compartiments dans le schéma (dans l'exemple ci-dessus il y aura donc deux équations différentielles à écrire).

L'équation différentielle exprime que la variation pendant le temps (dt) de la quantité présente est égale à celle qui entre, diminuée de celle qui sort :

Pour une flèche qui sort du compartiment, la quantité qui sort pendant le temps (dt) est proportionnelle à la quantité présente à l'instant " t " et à l'intervalle de temps (dt). Le coefficient de proportionnalité est le coefficient de transfert qui figure auprès de la flèche.

Pour une flèche qui entre du compartiment, deux cas peuvent se présenter :

- Si la flèche vient d'un autre compartiment, la quantité qui entre pendant le temps (dt) est proportionnelle à la quantité présente à l'instant t , dans le compartiment source, et à l'intervalle de temps (dt) ; le coefficient de proportionnalité est le coefficient de transfert qui figure auprès de la flèche.
- Si la flèche vient de l'extérieur, la quantité qui entre pendant le temps (dt) est seulement proportionnelle à l'intervalle de temps (dt) ; le coefficient de proportionnalité est le coefficient de transfert qui figure auprès de la flèche [82].

3.15. Modèles mathématiques

L'étude pharmacocinétique consiste, dans un premier temps, à déterminer l'évolution de la concentration plasmatique du médicament en fonction du temps. Les courbes expérimentales obtenues sont plus ou moins complexes. L'interprétation de ces courbes se fait à l'aide de modèles mathématiques.

L'élaboration de ces modèles mathématiques permet principalement le calcul des paramètres pharmacocinétiques caractéristiques d'un médicament administré dans un organisme déterminé. On établit ensuite à l'aide de ces paramètres les schémas thérapeutiques permettant d'obtenir l'effet pharmacologique optimal chez le malade [73].

3.16. Modèles de compartiments

Le corps peut être représenté par des compartiments plus ou moins homogènes et en relation les uns avec les autres. Ces compartiments essaient d'expliquer l'allure des courbes de concentration du médicament, mais ne correspondent pas vraiment à une réalité anatomique ou physiologique [82].

3.16.1. Modèle à un compartiment

Lorsque l'état d'équilibre entre le plasma et les tissus est atteint instantanément, la cinétique de la molécule peut être représentée par un modèle ouvert à un compartiment où seule la phase d'élimination est « visible ». Le phénomène n'est en réalité jamais instantané mais, dans bien des cas, cet équilibre s'effectue assez rapidement pour que le temps de distribution tissulaire soit considéré comme nul. Le modèle monocompartimental est alors suffisant pour une bonne quantification des paramètres pharmacocinétiques nécessaires à une adaptation thérapeutique rigoureuse [81].

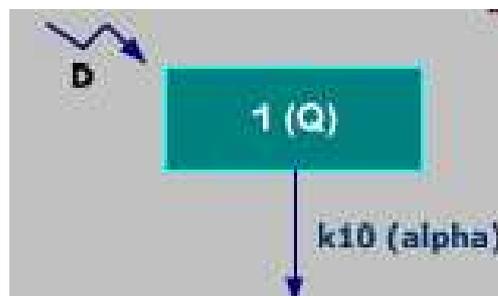


Figure.3.3. schémas d'un modèle monocompartimental

D'après la loi de conservation de la matière, à chaque instant, la quantité $q(t)$ présente dans le compartiment est égale la différence entre la quantité entrante " $e(t)$ " et la quantité sortante " $s(t)$ " [82].

$$q(t) = e(t) - s(t) \quad (3.7)$$

La variation en fonction du temps de la quantité de produit présente dans le compartiment est décrite par l'équation suivante:

$$\frac{dq}{dt} = \frac{de}{dt} - \frac{ds}{dt} \quad (3.8)$$

A $t=0$ une quantité "D" du médicament se trouve dans le compartiment, à partir de $t=0$, la substance s'élimine. $\frac{de}{dt} = 0$

$$\frac{dq}{dt} = 0 - \frac{ds}{dt} \quad (3.9)$$

La vitesse de transfert entre les compartiments est proportionnelle à la quantité de substance du compartiment en amont [23].

$$\frac{ds}{dt} = k_{10}q \quad (3.10)$$

$$\frac{dq}{dt} = -\frac{ds}{dt} \quad (3.11)$$

Par conséquent:

$$\frac{dq}{dt} = -k_{10}q \quad (3.12)$$

D'où:

$$q_0 (t=0) = D \quad (3.13)$$

D'après l'équation (3.7), la vitesse de variation de la concentration C dans un compartiment s'écrit comme suit:

$$\frac{dC}{dt} = -k_{10}C \quad (3.14)$$

Où $C_{t=0} = C_p(0)$ (concentration plasmatique initiale du médicament) et k_{10} la constante d'élimination du médicament.

$$\frac{dC}{C} = -k_{10} dt \quad (3.15)$$

En intégrant l'équation $\int_{C_{t=0}}^{C_t} \frac{dC}{C} = \int_0^t -k_{10} dt$, on obtient:

$$C_p = C_p(0) \exp(-k_{10} \times t) \quad (3.16)$$

$C_p(0)$: Concentration du médicament à l'instant $t=0$ ($t = 0$ donc $e^0 = 1$ et $C_p = C_p(0)$) c'est-à-dire au moment de l'administration.

k_{10} : Constante d'élimination du médicament

La diffusion du médicament à travers une membrane biologique répond donc à une équation de type exponentiel. Les équations qui décrivent la cinétique des médicaments dans l'organisme sont, sauf exception, des sommes d'équations exponentielles dans lesquelles les constantes représentent et quantifient les vitesses de résorption, de transfert entre les compartiments et d'élimination du médicament [70].

La figure (3.4) montre la relation entre la concentration plasmatique C_p et le temps décrite par l'équation (3.16). Dans notre modèle à un compartiment, après injection intraveineuse (en bolus), on peut remarquer que les concentrations décroissent continuellement, et que la pente diminue continuellement, au fur et à mesure que les niveaux diminuent de $C_p(0)$ à 0. Les niveaux n'atteignent jamais réellement 0, mais s'approchent de 0 quand "t" tend vers l'infini [70].

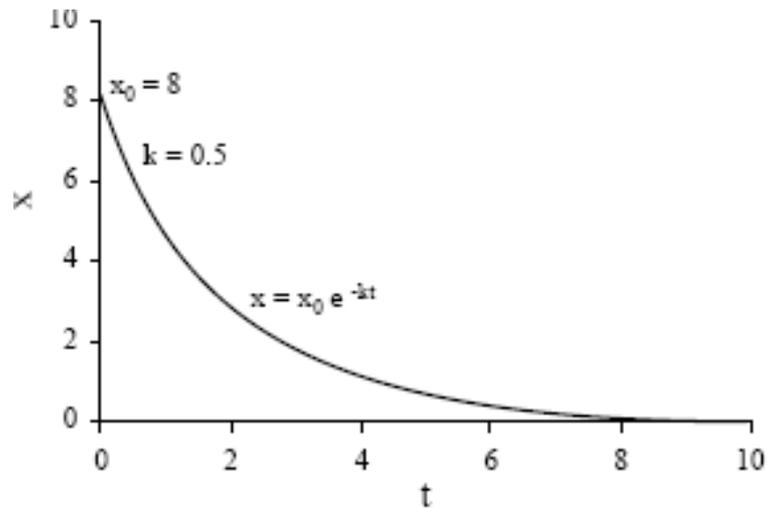


Figure 3.4. Décroissance exponentielle de la concentration en fonction du temps. [70]

L'équation $C_p = C_p(0).e^{-k_{10}t}$ peut être écrite sous la forme logarithmique
 $\ln C_p = \ln C_p(0) - k_{10}t$

Soit l'équation d'une droite du type $y = ax + b$, avec

$$y = \ln C_p$$

$$x = t$$

a : pente de la droite = $-k_{10}$ constante de vitesse d'élimination

b : l'ordonnée à l'origine = $\ln C_p(0)$

Le papier semi-logarithmique utilisé pour calculer les paramètres pharmacocinétiques étant gradué en logarithme de base 10 (Log) et les équations exprimées en logarithme népérien (ln), il faut effectuer la transformation sachant que $\ln x = 2,3 \text{ Log } x$ [70]

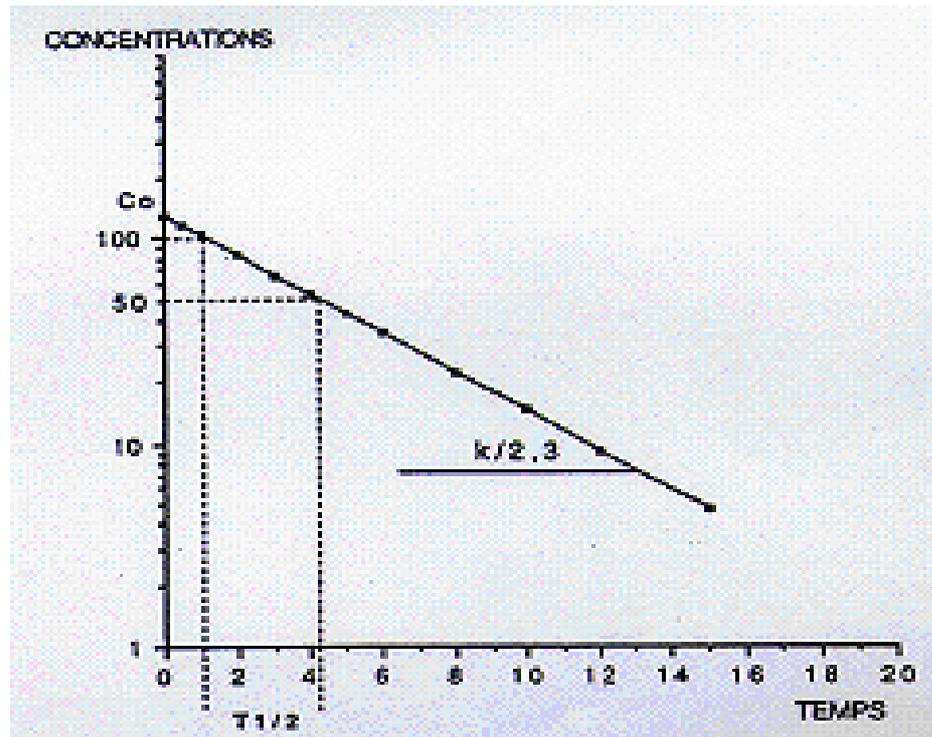


Figure .3.5. Modèle à un compartiment ; décroissance monoexponentielle des concentrations [70]

2.16.2. Modèle à deux compartiments

Lorsque la distribution tissulaire est lente, la cinétique de la molécule doit être représentée par un modèle pluricompartimental. Le plus simple et le plus utilisé est le modèle bicompartimental [70]

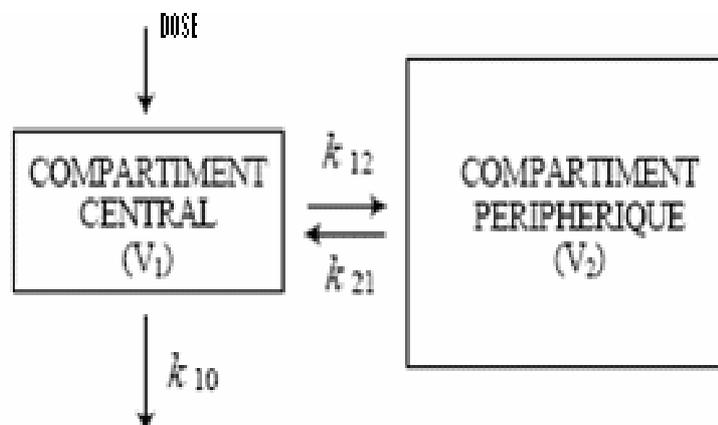


Figure 3.6. Schémas d'un modèle pharmacocinétique à deux compartiments [75]

Les micro constantes de transfert exprimées comme k_{ij} , définissent la vitesse de transfert d'un agent du compartiment "i" au compartiment "j", exactement comme k_{10} dans le modèle à un compartiment. La constante de transfert k_{10} décrit l'élimination définitive du médicament du compartiment centrale par biotransformation ou excrétion. Le compartiment (0) est un compartiment à l'extérieur du modèle. Chaque compartiment a au moins deux micro constantes de transfert, une pour l'entrée de l'agent et l'autre pour sa sortie [75].

3.16.2.1..Elaboration des modèles mathématiques

Pour tout modèle théorique la première étape consiste à poser le réseau d'équations différentielles linéaires décrivant le système.

Reprenons notre modèle à deux compartiments, la variation de la quantité du médicament dans chaque compartiment en fonction du temps est exprimée par un réseau d'équation différentielles linéaires qui constitue le modèle mathématique du système [80,82]:

$$\begin{cases} \frac{dq_1}{dt} = -k_{10}q_1 - k_{12}q_1 + k_{21}q_2 \\ \frac{dq_2}{dt} = k_{12}q_1 - k_{21}q_2 \end{cases} \quad (3.17)$$

Ce qui entre dans un compartiment est compté comme positif, ce qui en sort comme négatif.

En posant $K_1 = k_{10} + k_{12}$ et $K_2 = k_{21}$

Le système d'équation devient:

$$\begin{cases} \frac{dq_1}{dt} = -K_1q_1 + k_{21}q_2 \\ \frac{dq_2}{dt} = k_{12}q_1 - K_2q_2 \end{cases} \quad (3.18)$$

3.16.2.2. Méthode de résolution des équations différentielles linéaires

L'intégration des équations différentielles linéaires décrivant les systèmes à plusieurs compartiments est plus délicate. L'une des méthodes les plus sûres et les plus efficaces utilise la transformation de Laplace. Elle consiste à substituer une équation linéaire à une équation exponentielle.

La variable indépendante ou temps (t) est associée à une variable complexe (s)

($s = x + iy$ où $i = \sqrt{-1}$) qui sert d'alibi à la linéarisation :

$$F(s) = \int_0^{\infty} e^{-st} f(t) dt \quad (3.19)$$

Où F(s) est la transformation de Laplace de la fonction exponentielle f(t). F(s) s'écrit aussi Lf(t). Une fois obtenues les équations des transformées de Laplace, une nouvelle transformation permet d'établir les fonctions f(t) classiques utilisées.

La transformation de Laplace d'un terme différentiel df(t)/dt est :

$$L\left[\frac{df(t)}{dt}\right] = sF(s) - f(0) \quad (3.20)$$

Où f(0) est la valeur de f(t) au temps t = 0.

En effectuant les transformations de Laplace de notre système d'équation différentielle, on obtient:

$$\begin{cases} sF_1 - q_1(0) = -K_1F_1 + k_{21}F_2 \\ sF_2 - q_2(0) = k_{12}F_1 - K_2F_2 \end{cases} \quad (3.21)$$

Où $q_1(0) = D$ soit 100% de la dose injectée $q_2(0) = 0$ [81]

Arrangeons ces équation en système matriciel pour obtenir les transformées F_1, F_2 correspondant aux fonction $f_1(t) = q_1, f_2(t) = q_2$

$$\begin{bmatrix} (s + K_1)\dots\dots\dots - k_{21} \\ -k_{12}\dots\dots\dots(s + K_2) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} F_1 \\ F_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} q_{1(0)} \\ 0 \end{bmatrix} \quad (3.22)$$

La règle de Cramer permet d'établir les transformées de Laplace F_1 et F_2 :

$$F_1 = \frac{\begin{vmatrix} q_{1(0)}\dots\dots\dots - k_{21} \\ 0\dots\dots\dots(s + K_2) \end{vmatrix}}{\begin{vmatrix} (s + K_1)\dots\dots\dots - k_{21} \\ -k_{12}\dots\dots\dots(s + K_2) \end{vmatrix}} \quad (3.23)$$

Le déterminant de la matrice A au dénominateur est égale à :

$$(s + K_1)(s + K_2) - k_{12}k_{21} = s^2 + (K_1 + K_2)s + K_1K_2 - k_{12}k_{21} \quad (3.24)$$

Il s'agit d'une expression carrée du type:

$$(s + \alpha)(s + \beta) = s^2 + s(\alpha + \beta) + \alpha\beta \quad (3.25)$$

De telle sorte que:

$$\begin{cases} x = \alpha + \beta = K_1 + K_2 \\ y = \alpha\beta = K_1K_2 - k_{12}k_{21} = k_{10}k_{21} \end{cases} \quad (3.26)$$

par conséquent:

$$F_1 = \frac{q_1(0)(s + K_2)}{(s + \alpha)(s + \beta)} \quad (3.27)$$

En substituant le vecteur B $[q_1(0), 0]$ à la 2^{ème} colonne du numérateur on obtient l'autre transformées:

$$F_2 = \frac{q_1(0)k_{12}}{(s + \alpha)(s + \beta)} \quad (3.28)$$

Chacune de ces transformées a 2 pôles s_p ($s_1 = -\alpha$ et $s_2 = -\beta$). La transformation inverse de la transformée de Laplace F_1 nous permet d'obtenir la fonction $f_1(t) = q_1$ (pourcentage de la dose dans le compartiment (1) au temps t). la fonction $f_1(t) = q_1$ est la somme de 2 résidus ($R_1 + R_2$).

La fonction $f_1(t)$ est la somme algébrique des résidus

$$f(t) = \sum_{p=1}^n R_p \quad (3.29)$$

Les résidus R_p sont calculés à partir des pôles s_p des transformées de Laplace. Un pôle s_p (point de singularité de la fonction) est une valeur de s telle que la fonction $F(s)$ est indéterminée.

Le résidu R_p est alors:

$$R_p = (s - s_p)F(s)e^{+st} \quad (3.30)$$

En ce qui concerne la fonction q_1 :

$$R_1 = \frac{q_1(0)(K_2 - \alpha)}{(\beta - \alpha)} e^{-\alpha t} \quad \text{pour } s_1 = -\alpha \quad (3.31)$$

$$R_2 = \frac{q_1(0)(K_2 - \beta)}{(\alpha - \beta)} e^{-\beta t} \quad \text{pour } s_1 = -\beta \quad (3.32)$$

Dans la pratique les données expérimentales sont des concentrations plasmatiques " c_1 " exprimées en pourcentage de la dose injectée par unité de volume équivalent de plasma de sorte que le volume V_1 du compartiment est

inclus dans la formule. Puisque $V_1 = \frac{q_1(0)}{c_1(0)}$

$$\begin{aligned} \frac{R_1}{V_1} &= A_1 e^{-\alpha t} \\ \frac{R_2}{V_1} &= B_1 e^{-\beta t} \end{aligned} \quad (3.33)$$

Dans un modèle bicompartimental l'évolution des concentrations en fonction du temps après l'administration peut s'écrire selon l'équation :

$$C_{p_1} = A_1 e^{-\alpha t} + B_1 e^{-\beta t} \quad (3.34)$$

Où :

$$A_1 = \frac{c_1(0)(K_2 - \alpha)}{(\beta - \alpha)} \quad (3.35)$$

$$B_1 = \frac{c_1(0)(K_2 - \beta)}{(\alpha - \beta)} \quad (3.36)$$

La fonction $f_2(t)$:

$$C_{p_2} = A_2 e^{-\alpha t} + B_2 e^{-\beta t} \quad (3.37)$$

Où :

$$A_2 = \frac{c_1(0)K_{12}}{(\beta - \alpha)} \quad (3.38)$$

$$B_2 = \frac{c_1(0)K_{12}}{(\alpha - \beta)} \quad (3.39)$$

Dans un modèle bicompartimental, l'évolution de la concentration plasmatique du médicament en fonction du temps après l'administration peut s'écrire selon l'équation :

$$C_p = A e^{-\alpha t} + B e^{-\beta t} \quad , \quad \text{avec } \alpha > \beta \quad (3.40)$$

La courbe expérimentale peut être considérée comme la résultante de ces deux fonctions (figure 3.7).

A, B, α et β sont des valeurs que l'on peut déterminer puisque la courbe peut se décomposer en deux droites lorsque l'on utilise les coordonnées semi-logarithmiques (figure 3.7).

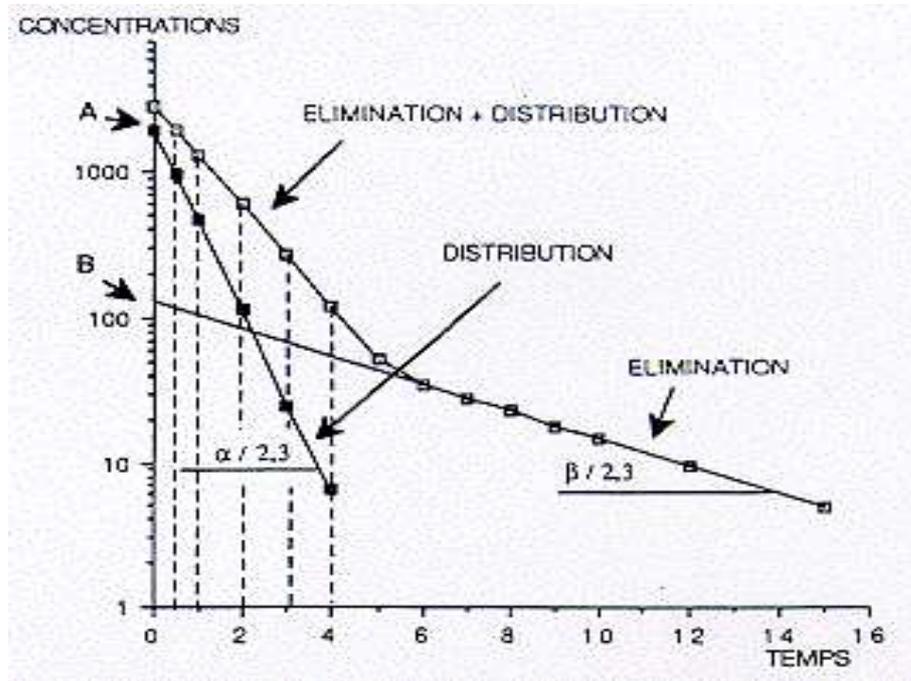


Figure 3.7 Modèle à deux compartiments ; décroissance biexponentielle des concentrations [66]

Donc, il est possible de les obtenir à partir du tracé expérimental par la méthode dite des résiduels ou des différences : on extrapole la droite correspondant à la phase d'élimination jusqu'à l'axe des ordonnées ; l'intersection donne la valeur de "B". à l'aide de cette droite, on évalue également " β " [73].

Ensuite, on détermine pour chaque temps de prélèvement, la différence (ou résiduel) entre les concentrations réelles (courbe) et les concentrations homologues sur la droite extrapolée. Chaque différence est reportée sur le tracé et l'on obtient une droite, de pente élevée, caractérisant les cinétiques précoces d'élimination et de diffusion suivant l'administration. L'intersection de cette droite avec l'axe des ordonnées donne "A", et la pente permet d'évaluer " α " de cette phase de distribution appelé aussi phase " α ". [73]

3.16.3. Modèles pharmacocinétiques à plusieurs compartiments.

Ces modèles sont toujours basés sur des volumes et des clairances mais au lieu d'un seul volume et d'une seule clairance comme dans le modèle à un compartiment, ils ont plusieurs volumes et clairances. Le compartiment central (compartiment 1) représente un volume de distribution et comprend la portion rapidement mélangée du volume sanguin et l'absorption lors du premier passage pulmonaire. Les compartiments périphériques sont composés de tissus et d'organes présentant une cinétique et des réserves d'accumulation de l'agent différent de ceux du compartiment central. Pour les modèles à trois compartiments, il est préférable d'assimiler le compartiment d'équilibration rapide (V_2) au groupe des tissus richement vascularisés et le compartiment d'équilibration lente (V_3) aux graisses et aux tissus peu vascularisés. Ceci peut donner une idée surtout pour des agents très liposolubles pour lesquels un large V_3 peut être expliqué par une distribution extensive de l'agent dans les graisses [75].

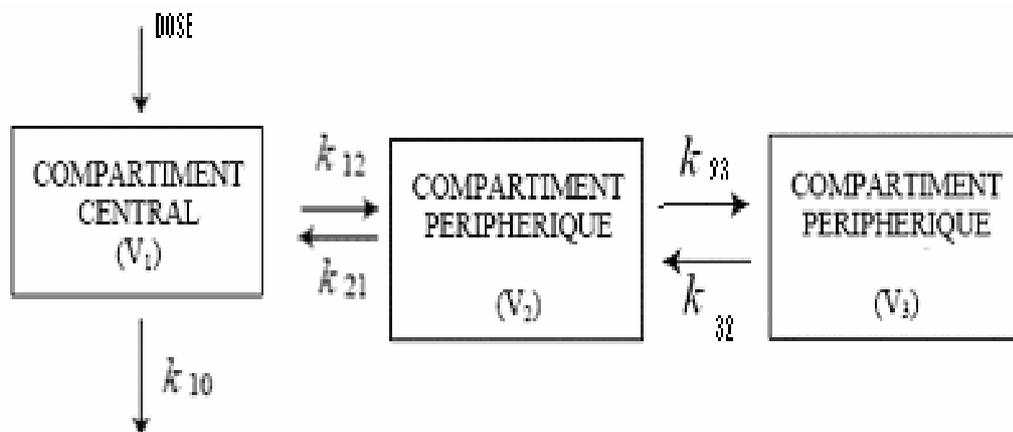


Figure 3.8. Schémas d'un modèle pharmacocinétique à trois compartiments [75].

Les équations différentielles décrivant la vitesse de changement de la quantité du médicament dans chaque compartiment 1, 2, et 3 découlent directement des micros constantes de transfert [80,83].

$$\begin{cases} \frac{dq_1}{dt} = -K_1 q_1 + k_{21} q_2 \\ \frac{dq_2}{dt} = k_{12} q_1 - K_2 q_2 + k_{32} q_3 \\ \frac{dq_3}{dt} = k_{23} q_2 - K_3 q_3 \end{cases} \quad (3.41)$$

Où $K_1 = k_{10} + k_{12}$, $K_2 = k_{21} + k_{23}$, $K_3 = k_{32}$

Les transformés de Laplace de ce système d'équations, en suivant les étapes précédentes, sont :

$$\begin{cases} sF_1 - q_1(0) = -K_1 F_1 + k_{21} F_2 \\ sF_2 - q_2(0) = k_{12} F_1 - K_2 F_2 + k_{32} F_3 \\ sF_3 - q_3(0) = k_{23} F_2 - K_3 F_3 \end{cases} \quad (3.42)$$

Où $q_1(0) = 100\%$ de la dose injectée, $q_2(0) = q_3(0) = 0$

$$\overbrace{\begin{bmatrix} (s + K_1) & -k_{21} & 0 \\ -k_{12} & (s + K_2) & -k_{32} \\ 0 & -k_{23} & (s + K_3) \end{bmatrix}}^A \overbrace{\begin{bmatrix} F_1 \\ F_2 \\ F_3 \end{bmatrix}}^X = \overbrace{\begin{bmatrix} q_1(0) \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}}^B \quad (3.43)$$

Avec le déterminant de la matrice carrée $|A|$, on obtient l'équation simplifiée :

$$s^3 + s^2(K_1 + K_2 + K_3) + s(K_1 K_2 + K_2 K_3 + K_1 K_3 - k_{21} k_{12} - k_{32} k_{23}) + K_1 K_2 K_3 - K_1 k_{32} k_{23} - K_3 k_{21} k_{12} \quad (3.44)$$

Il s'agit d'une expression cubique du type :

$$(s + \alpha)(s + \beta)(s + \gamma) = s^3 + s^2(\alpha + \beta + \gamma) + s(\alpha\beta + \alpha\gamma + \beta\gamma) + \alpha\beta\gamma \quad (3.45)$$

En combinant les équations (3.43) et (3.44), nous posons :

$$\begin{cases} x = \alpha + \beta + \gamma = K_1 + K_2 + K_3 \\ y = \alpha\beta + \beta\gamma + \alpha\gamma = K_1 K_2 + K_2 K_3 + K_1 K_3 - (k_{21} k_{12} + k_{32} k_{23}) \\ z = \alpha\beta\gamma = K_1 K_2 K_3 - (K_1 k_{32} k_{23} + K_3 k_{21} k_{12}) \end{cases} \quad (3.46)$$

Les transformées de Laplace :

$$F_1 = \frac{q_1(0)[(s + K_2)(s + K_3) - k_{32}k_{23}]}{(s + \alpha)(s + \beta)(s + \gamma)} \quad (3.47)$$

$$F_2 = \frac{q_1(0)(s + K_3)k_{12}}{(s + \alpha)(s + \beta)(s + \gamma)} \quad (3.48)$$

$$F_3 = \frac{q_1(0)k_{12}k_{23}}{(s + \alpha)(s + \beta)(s + \gamma)} \quad (3.49)$$

Ont chacune 3 pôles s_p ($s_1 = -\alpha$, $s_2 = -\beta$ et $s_3 = -\gamma$). Chacune des fonctions $f_1(t) = q_1$, $f_2(t) = q_2$ et $f_3(t) = q_3$ est la somme de 3 résidus ($R_1 + R_2 + R_3$).

En ce qui concerne la fonction q_1 :

$$R_1 = \frac{q_1(0)[(K_2 - \alpha)(K_3 - \alpha) - k_{32}k_{23}]}{(\beta - \alpha)(\gamma - \alpha)} \cdot e^{-\alpha t}, \text{ pour } s_1 = -\alpha \quad (3.50)$$

$$R_2 = \frac{q_1(0)[(K_2 - \beta)(K_3 - \beta) - k_{32}k_{23}]}{(\alpha - \beta)(\gamma - \beta)} \cdot e^{-\beta t}, \text{ pour } s_1 = -\beta \quad (3.51)$$

$$R_3 = \frac{q_1(0)[(K_2 - \gamma)(K_3 - \gamma) - k_{32}k_{23}]}{(\alpha - \gamma)(\beta - \gamma)} \cdot e^{-\gamma t}, \text{ pour } s_1 = -\gamma \quad (3.52)$$

De la même manière que pour le modèle à 2 compartiments l'équation des concentrations plasmatiques [81,84]:

$$C_{p1} = A_1 e^{-\alpha t} + B_1 e^{-\beta t} + C_1 e^{-\gamma t} \quad (3.53)$$

Où :

$$A_1 = \frac{c_1(0)[(K_2 - \alpha)(K_3 - \alpha) - k_{32}k_{23}]}{(\beta - \alpha)(\gamma - \alpha)}$$

$$B_1 = \frac{c_1(0)[(K_2 - \beta)(K_3 - \beta) - k_{32}k_{23}]}{(\alpha - \beta)(\gamma - \beta)} \quad (3.54)$$

$$C_1 = \frac{c_1(0)[(K_2 - \gamma)(K_3 - \gamma) - k_{32}k_{23}]}{(\alpha - \gamma)(\beta - \gamma)}$$

La fonction $f_2(t)$:

$$C_{p_2} = A_2 e^{-\alpha t} + B_2 e^{-\beta t} + C_2 e^{-\gamma t} \quad (3.55)$$

Où :

$$A_2 = \frac{c_1(0)k_{12}(K_3 - \alpha)}{(\beta - \alpha)(\gamma - \alpha)}$$

$$B_2 = \frac{c_1(0)k_{12}(K_3 - \beta)}{(\alpha - \beta)(\gamma - \beta)} \quad (3.56)$$

$$C_2 = \frac{c_1(0)k_{12}(K_3 - \gamma)}{(\alpha - \gamma)(\beta - \gamma)}$$

La fonction $f_3(t)$:

$$C_{p_3} = A_3 e^{-\alpha t} + B_3 e^{-\beta t} + C_3 e^{-\gamma t} \quad (3.57)$$

Où :

$$A_3 = \frac{c_1(0)k_{12}k_{23}}{(\beta - \alpha)(\gamma - \alpha)}$$

$$B_3 = \frac{c_1(0)k_{12}k_{23}}{(\alpha - \beta)(\gamma - \beta)} \quad (3.58)$$

$$C_3 = \frac{c_1(0)k_{12}k_{23}}{(\alpha - \gamma)(\beta - \gamma)}$$

3.17. Estimation des microconstantes et autres paramètres pharmacocinétiques

C'est uniquement à partir des résultats expérimentaux regroupés dans la courbe de l'évolution temporelle des concentrations plasmatiques du médicament

et de l'équation poly-exponentielle qui la décrit que sont estimées les microconstantes et les autres paramètres d'un modèle [83].

$$C_p = A_1 e^{-\alpha t} + B_1 e^{-\beta t} + \dots + M_1 e^{-m t} \quad (3.59)$$

2.17.1. Détermination des microconstantes.

Quel que soit le modèle théorique envisagé, V_1 et K_1 sont immédiatement estimables. En effet V_1 exprimé en volume équivalent de plasma est toujours le rapport de la dose D ($= q_{1(0)} = 100 \%$) sur $c_{1(0)}$, concentration plasmatique du médicament au temps $t = 0$, c'est-à-dire sur la somme des coefficients exponentiels $(A_1 + B_1 + \dots + M_1)$ [84]

$$V_1 = \frac{Dose}{(A_1 + B_1 + \dots + M_1)} \quad (3.60)$$

On démontre que K_1 est toujours égal à :

$$\frac{(A_1 \cdot \alpha + B_1 \cdot \beta + \dots + M_1 \cdot m)}{(A_1 + B_1 + \dots + M_1)} \quad (3.61)$$

Vérifions-le avec notre système à 2 compartiments. Puisque $c_1(0) = \frac{Dose}{V_1}$, nous pouvons écrire :

$$A_1 = \frac{c_{1(0)}(K_2 - \alpha)}{(\beta - \alpha)} \quad (3.62)$$

$$B_1 = \frac{c_{1(0)}(K_2 - \beta)}{(\alpha - \beta)} \quad (3.63)$$

Puisque $c_{1(0)} = A_1 + B_1$, on remplace $c_{1(0)}$ par $A_1 + B_1$, on obtient :

$$A_1 = \frac{(A_1 + B_1)(K_2 - \alpha)}{(\beta - \alpha)} \quad (3.64)$$

$$B_1 = \frac{(A_1 + B_1)(K_2 - \beta)}{(\alpha - \beta)} \quad (3.65)$$

Puisque $x = \alpha + \beta = K_1 + K_2$ remplaçons K_2 par $\alpha + \beta - K_1$ dans A_1 ou B_1 (c'est indifférent) pour obtenir :

$$A_1 = \frac{(\beta - \alpha)}{(A_1 + B_1)} = \beta - K_1 \quad \text{ou} \quad B_1 = \frac{(\alpha - \beta)}{(A_1 + B_1)} = \alpha - K_1 \quad (3.66)$$

En isolant K_1 on obtient :

$$K_1 = \frac{A_1 \cdot \alpha + B_1 \cdot \beta}{A_1 + B_1} \quad (3.67)$$

Pour un système où seul le compartiment central est en relation directe avec l'extérieur la détermination des microconstantes " k_{ji} " et autres paramètres est relativement aisée. Mais revenons à notre modèle à 2 compartiments. Grâce aux expressions obtenues lors des transformations de Laplace [83] :

$$\alpha + \beta = K_1 + k_{21} \quad \text{et} \quad \alpha\beta = k_{10}k_{21}$$

$$A_1 = \left(\frac{D}{V_1}\right) \frac{(K_2 - \alpha)}{(\beta - \alpha)} \quad (3.68)$$

$$B_1 = \left(\frac{D}{V_1}\right) \frac{(K_2 - \beta)}{(\alpha - \beta)}$$

On peut calculer k_{12} , k_{01} et k_{21} . Connaissant " K_1 " estimé plus haut il vient immédiatement :

$$k_{21} = \alpha + \beta - K_1 \quad (3.69)$$

Puisque le volume du compartiment central $V_1 = D / (A_1 + B_1)$, on peut aussi calculer k_{21} à partir de l'une ou l'autre des égalités suivantes :

$$A_1 = \frac{(A_1 + B_1)(K_2 - \alpha)}{(\beta - \alpha)} \text{ et } B_1 = \frac{(A_1 + B_1)(K_2 - \beta)}{(\alpha - \beta)} \quad (3.70)$$

De sorte que :

$$k_{21} = \frac{(A_1\beta + B_1\alpha)}{(A_1 + B_1)} \quad (3.71)$$

$$k_{10} = \frac{\alpha\beta}{k_{21}} \quad (3.72)$$

$$k_{12} = K_1 - k_{10} \quad (3.73)$$

En arrangeant les équations (3.69) et (3.59) on obtient :

$$k_{12} = \alpha + \beta - k_{21} - k_{10} \quad (3.74)$$

3.17.2. Calcul du temps de demi-vie

Généralement le temps de demi-vie est calculé à partir des concentrations plasmatiques mesurées durant la phase d'élimination.

Pour un modèle monocompartimental, elle se détermine à partir de la pente d'élimination.

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{K_e} \quad (3.75)$$

$$K_e = \frac{\log\left(\frac{C_1}{C_2}\right)}{t_2 - t_1} \quad (3.76)$$

D'où, C_1 est la concentration au temps t_1 , C_2 la concentration au temps t_2 et k_e la constante d'élimination. En outre, la vitesse de disparition du médicament dépend à la fois de la clairance et du volume de distribution. D'où :

$$t_{1/2} = \frac{V_d}{Cl_p} \times \ln 2 \quad (3.77)$$

V_d = volume de distribution du médicament.

Cl_p = Clairance plasmatique.

Pour un modèle bicompartimental, la phase β représentant l'élimination. D'où :

$$t_{1/2}(\beta) = \frac{0.693}{\beta} \quad (3.78)$$

Le temps de demi-vie de distribution se calcule grâce à la formule :

$$t_{1/2}(\alpha) = \frac{0.693}{\alpha} \quad (3.79)$$

Unités : s, min, h [73]

3.17.3. Calcul de l'aire sous la courbe (ASC)

L'air sous la courbe représentant l'intégrale de 0 à l'infini de l'équation exponentielle décrivant l'évolution des concentrations.

$$ASC = \int_0^{\infty} C(t) dt \quad (3.80)$$

Graphiquement pour un modèle monocompartimental, L'ASC peut être calculée par la méthode des trapèzes qui consiste à tracer des trapèzes entre les points expérimentaux, calculer leur surface et effectuer la somme des aires. Chaque

$$\text{surface est égale à : } S_i = \frac{C_i + C_{i+1}}{2} \times (t_{i+1} - t_i) \quad (3.81)$$

Il faut ensuite ajouter la surface correspondant à la phase terminale de t à ∞ . La

$$\text{surface totale est alors : } ASC(0, \infty) = \sum_0^t S_i + \frac{C_t}{k_e} \quad (3.82)$$

Mathématiquement, il se calcul à l'aide de relation :

$$AUC(0, \infty) = \frac{C_0}{k_e} \quad (3.83)$$

Pour un modèle bicompartimental, l'ASC est calculée par la formule :

$$ASC(0, \infty) = \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta} \quad (3.84)$$

L'ASC généralisée à tous les systèmes compartimentaux s'exprime donc par :

$$ASC(0, \infty) = \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta} + \dots + \frac{M}{m} \quad (3.85)$$

L'ASC s'exprime généralement en unité de concentration \times unité de temps [$\mu\text{g} / \text{ml} \times \text{h}$] [73]

3.17.4. Calcul de la clairance plasmatique Cl_p

La clairance plasmatique est le produit de la constante d'élimination à partir du compartiment central par son volume.

Dans un modèle monocompartimental, elle est fonction de la constante d'élimination k_e

$$Cl_p = k_e V_d \quad (3.86)$$

Elle peut être calculée par la formule :

$$Cl_p = \frac{Dose}{ASC(0, \infty)} \quad (3.87)$$

Dans le cas d'un modèle bicompartimental :

$$Cl_p = k_{10} V_1 \quad (3.89)$$

Où V_1 est le volume du compartiment central.

En remplaçant " k_{10} " et " V_1 " par leur expression tirée des formules développées lors de l'estimation des microconstantes (éq.3.46 et 3.52), soit

$$k_{10} = \frac{\alpha\beta}{k_{21}} = \frac{\alpha\beta(A_1\beta + B_1\alpha)}{(A_1 + B_1)} \quad \text{et} \quad V_1 = \frac{D}{(A_1 + B_1)} \quad (3.90)$$

on obtient :

$$Cl_p = \frac{D\alpha\beta}{(A_1\beta + B_1\alpha)} = \frac{Dose}{\left(\frac{A_1}{\alpha} + \frac{B_1}{\beta}\right)} \quad (3.91)$$

Elle est également calculée par l'équation :

$$Cl_p = \beta.V_\beta \quad (3.92)$$

Elle s'exprime généralement en ml/min [73].

3.17.5. Calcul du volume apparent de distribution

Dans le cas simple d'un modèle monocompartimental, on peut facilement calculer le volume apparent de distribution à partir de la concentration plasmatique extrapolée à l'origine C_0 et de la quantité initiale administrée (la dose) [73] :

$$V_d = \frac{Dose}{C_0} \quad (3.93)$$

Mathématiquement, on peut le déterminer par l'intégration de la relation :

$$dq = -k_e \cdot q \cdot dt = -k_e \cdot V_d \cdot C \cdot dt \quad (3.94)$$

Si on intègre entre $t = 0$ et $t = \infty$, c'est la quantité totale q_0 (= Dose) administrée qui sera éliminée :

$$V_d = \frac{Dose}{k_e \cdot ASC(0, \infty)} \quad (3.95)$$

Pour un modèle bicompartimental, on peut définir plusieurs volumes de distribution.

Le volume apparent du compartiment central V_1 peut être calculé grâce à la formule :

$$V_1 = \frac{Dose}{A+B} = \frac{Dose}{C_0}, \quad \text{où } A+B = C_0 \quad (3.96)$$

On peut évaluer le volume de distribution V_β ou V_{ASC} :

$$V_\beta = \frac{Dose}{\beta \cdot ASC(0, \infty)} = \frac{V_1 \cdot k_{10}}{\beta} = \frac{Cl_p}{\beta} \quad (3.97)$$

Lorsque la phase de distribution est ignorée, on peut définir le volume V_{extrap} :

$$V_{extrap} = \frac{Dose}{B} \quad (3.98)$$

Le volume apparent de distribution s'exprime généralement en l/kg [73]

3.17.6. Détermination des volumes des compartiments

Dans l'étape suivante, afin de calculer les flux entre compartiments et entre le système et l'extérieur, nous allons déterminer les volumes des compartiments. Ils sont exprimés en unité de volume équivalent de plasma car il est convenu que la concentration du médicament à l'équilibre est partout équivalente à la concentration plasmatique. Cette convention implique que les volumes estimés ne sont pas nécessairement superposables à des volumes anatomiques [82,83].

Nous avons vu plus haut (éq. 3.80) que le volume du compartiment central est immédiatement obtenu par le rapport de la dose injectée sur sa concentration plasmatique au temps $t = 0$. Le raisonnement qui préside à l'estimation des autres volumes se réfère à l'état stationnaire. En effet, pour qu'un compartiment conserve ses propriétés (volume et masse) il faut que la somme des entrées soit égale à la somme des sorties. De même que " $k_{10} \cdot q_1 = r_{01}$ " (r_{01} représente le flux d'entrée du

médicament dans le compartiment 1) pour que le système soit en état stationnaire, il faut admettre que " $k_{12} \cdot q_1 = k_{21} \cdot q_2$ " pour que la masse du compartiment 2 ne varie pas. Puisque la concentration du médicament est identique dans tous les compartiments et donc égale à la concentration plasmatique " Cl_p " on peut écrire l'égalité [83] :

$$k_{12}V_1 = k_{21}V_2$$

D'où :

$$V_2 = V_1 \cdot \frac{k_{12}}{k_{21}} \quad (3.99)$$

Après ces calculs on peut obtenir tous les mouvements entre compartiments et vis-à-vis de l'extérieur.

3.18. Méthodes d'optimisation

Un modèle non linéaire par rapport aux paramètres est défini par (les vecteurs des entrées et de la sortie sont centrés) :

$$y = f(t, x) + r \quad (3.100)$$

Dans le cas des moindres aux carrés non-linéaires il s'agit de minimiser la fonction :

$$g(x) = \frac{1}{2} r(x)' r(x) = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^m r_i(x)^2 \quad (3.101)$$

Avec

$$r_i(x) = y_i - f(t_i, x) \quad i=1, \dots, m \quad (3.102)$$

Où $f(t_i, x)$ est une fonction non linéaire (le modèle) avec t_i les variables indépendantes et x le vecteur de paramètre à estimer.

Afin d'écrire le modèle quadratique pour la minimisation de (3.101) nous avons besoin des dérivées premières et secondes de $g(x)$. La dérivée première s'écrit :

$$\nabla g(x) = \sum_{i=1}^m r_i(x) \cdot \nabla r_i(x) = \nabla r(x)' r(x) \quad (3.103)$$

Avec

$$\nabla r(x) = \begin{bmatrix} \frac{\partial r_1(x)}{\partial x_1} & \dots & \frac{\partial r_1(x)}{\partial x_n} \\ \vdots & & \vdots \\ \frac{\partial r_m(x)}{\partial x_1} & \dots & \frac{\partial r_m(x)}{\partial x_n} \end{bmatrix}$$

La matrice dite Jacobienne. Le vecteur

$$\nabla r_i(x) = \begin{bmatrix} \frac{\partial r_i(x)}{\partial x_1} \\ \vdots \\ \frac{\partial r_i(x)}{\partial x_n} \end{bmatrix}$$

Correspond à la ligne i de la matrice Jacobienne.

La dérivée seconde s'écrit :

$$\begin{aligned} \nabla^2 g(x) &= \sum_{i=1}^m (\nabla r_i(x) \cdot \nabla r_i(x)^t + r_i(x) \cdot \nabla^2 r_i(x)) \\ &= \nabla r(x)^t \nabla r(x) + S(x) \end{aligned} \quad (3.104)$$

$$\text{Avec } S(x) = \sum_{i=1}^m r_i(x) \nabla^2 r_i(x). \quad (3.105)$$

Le principe de ces méthodes est de se placer en un point, de trouver une direction de descente de la fonction $r(x)$ dans l'espace des paramètres x , et ensuite, de se déplacer d'un pas suivant cette direction. On atteint un nouveau point et l'on recommence la procédure. On poursuit cette démarche jusqu'à satisfaction d'un critère d'arrêt.

Ainsi la modification du vecteur de paramètre x à l'itération k est donnée par l'équation :

$$x_k = x_{k-1} + \mu_{k-1} \cdot d_{k-1} \quad (3.106)$$

Avec d_{k-1} = direction de descente, qui dépend des x_{k-1} .

Et μ_{k-1} = pas

Les méthodes d'optimisation que nous présentons se différencient par le choix de la direction de descente et du pas. Elles font appel aux :

-Gradient = vecteur des dérivées premières de $r(x)$ par rapport à x , noté

$$\nabla r(x) = \text{Grad}(r(x))$$

-Hessien = matrice des dérivées secondes de $r(x)$ par rapport à x , noté

$$H = H(r(x)).$$

On utilise en général une approximation du Hessien pour la méthode de Levenberg-Marquardt .Néanmoins, le Hessien peut évidemment être calculé exactement [84].

3.18.1. Méthode du gradient à pas constant

C'est la plus simple à mettre en œuvre ; elle ne repose que sur le calcul du gradient qui donne la direction de descente. Le pas μ est constant. Ainsi, à l'itération k , la modification des paramètres est donnée par :

$$x_k = x_{k-1} - \mu \cdot \nabla r_{k-1}(x)$$

Ici $d_{k-1} = -\nabla r_{k-1}(x)$

$$\mu_{k-1} = \mu \text{ (Constant).}$$

Cette méthode est très simple d'utilisation et elle est efficace loin d'un minimum. En revanche, lorsque l'on s'approche du minimum, le gradient tend vers 0 et la vitesse de convergence diminue très fortement.

3.18.2. Méthode de Gauss-Newton

La méthode de Newton utilise la dérivée seconde de la fonction $r(x)$ pour atteindre le minimum plus rapidement. La modification des paramètres est donnée par :

$$x_k = x_{k-1} - H_{k-1}^{-1} \cdot \nabla r_{k-1}(x)$$

Ici $d_{k-1} = -H_{k-1}^{-1} \nabla r_{k-1}(x)$

$$\mu_{k-1} = 1 \text{ (Constant)}$$

Ici le pas est constant et égal à 1. La direction de descente est fonction du Hessien et du Gradient.

Si $r(x)$ est une quadrique, l'algorithme atteint la solution en une seule itération. Sinon, cette méthode est très efficace au voisinage d'un minimum. Cependant, pour que la méthode converge vers le minimum, le Hessien doit être défini positif. Dans le cas général d'un modèle non linéaire, cette hypothèse de convergence n'est pas toujours respectée et la méthode peut ne pas converger. En pratique elle est peu employée car elle nécessite, de plus, le calcul du Hessien à chaque itération. On lui préfère des méthodes plus économiques dites de "quasi-Newton"[84,85]

3.18.3. Méthode de Levenberg-Marquardt

La méthode de Levenberg-Marquardt combine deux algorithmes en un. La méthode du gradient simple qui se contente d'un estimé moins précis mais qui a une convergence lente et la méthode de Gauss-Newton qui a une convergence quadratique mais nécessite un vecteur initial proche de la solution.

La méthode de Levenberg-Marquardt consiste à modifier les paramètres selon la relation suivante :

$$x_k = x_{k-1} - [H_{k-1} + \lambda_{k-1}I]^{-1} \cdot \nabla r_{k-1}(x)$$

Avec I = la matrice identité

Dans cette méthode, la matrice inverse du Hessien est remplacée par $[H_{k-1} + \lambda_{k-1}I]^{-1}$ où λ_{k-1} est un réel positif. Si sa valeur est grande la méthode redevient identique à l'algorithme du gradient simple (dans ce cas la valeur du pas est donnée par $\frac{1}{\lambda_{k-1}}$) et si λ_{k-1} est petit, la modification des paramètres correspond à celle de la méthode de Gauss-Newton.

Dans notre travail on a utilisé la méthode de Levenberg-Marquardt parce qu'elle permet de pallier les inconvénients du choix du pas et du nombre d'itérations, car elle choisit automatiquement un compromis entre la direction du gradient et la direction du Newton. Nous choisissons une valeur initiale de λ_0 (Bishop propose $\lambda_0 = 0.1$ qui est modifiée durant l'optimisation. A chaque itération, on calcule la fonction $r(x)$ avec la valeur de λ précédente ; si la fonction $r(x)$ diminue, on effectue la modification des paramètres et on diminue λ (par

exemple, divisé par 10) ; si la fonction $r(x)$ croît, on cherche à se rapprocher du gradient et on augmente λ (multiplié par 10) jusqu'à ce que la fonction $r(x)$ diminue [86].

3.18.3.1. Algorithme de méthode de Levenberg-Marquardt

1. Choisir x_0

2. pour $k = 0, 1, 2, \dots$

3. Calculer $\nabla r(x_{k-1})$ et λ_{k-1}

4. Résoudre le système linéaire

$$(\nabla r(x_{k-1})^t \nabla r(x_{k-1}) + \lambda_{k-1} I) \cdot s^{LM}_{k-1} = -\nabla r(x)^t r(x)$$

5. poser $x_k = x_{k-1} + s^{LM}_{k-1}$

6. fin pour

3.18.3.2. Critère d'arrêt

En pratique, x^* étant l'inconnue, on arrête les itérations par le test suivant :

$$|x_k - x_{k-1}| < \varepsilon$$

Ce test suppose que la méthode converge puisqu'il teste l'écart entre deux estimés successifs [86].

CHAPITRE 4

MODELISATION ET EXPLOITATION DES RESULTATS

4.1. Introduction

Nous comprenons que ce n'est pas du premier coup nous trouverons les « bonnes valeurs » pour nos paramètres à estimer. Cela signifie qu'il faut faire plusieurs essais avec des valeurs différentes pour les estimations initiales des paramètres. Alors les calculs se progressent par itération, en employant l'algorithme de Levenberg-Marquardt qui fonctionne d'après la méthode du gradient.

4.2. Application de l'analyse compartimentale sur le médicament 5-Fluorouracile

Les échantillons plasmatiques sont prélevés à 18 patients, 11 hommes et 7 femmes, atteints d'un cancer du colon et traités par une chimiothérapie à base du 5-fluorouracile. Ces patients ont un âge entre 40 ans et 70 ans et un poids entre 48 et 85kg et ils ne présentent aucun affaiblissement fonctionnel du foie et du rein.

4.3. Données expérimentales du premier groupe

Pour un groupe de 10 patients, les échantillons plasmatiques sont pris au 1^{er} jour de différent cycle chimiothérapeutique avant et à 0.06 ; 0,25 ; 0,5 ; 0,75 ; 1 ; 1,5 et 2h après l'administration du médicament. Les données expérimentales sont représentées par la médiane, le premier et le troisième quartile. Elles sont regroupées dans le tableau (4.1)

Tableau (4.1) Concentration plasmatique du 5-FU, au 1^{er} jour de différents cycles chimiothérapeutique, en fonction du temps [69]

	T (h)	0,06	0,25	0,5	0,75	1	1,5	2
C _p (µg/ml)	Quartile 1	41,24	10,25	3,51	0,55	0,53	0	0
	Médiane	65,95	11,60	4,81	3,15	1,37	0,75	0
	Quartile 3	94,96	14,96	7,84	4,50	2,22	1,51	0,85

La représentation graphique des données expérimentales est illustrée par le graphique (4.1).

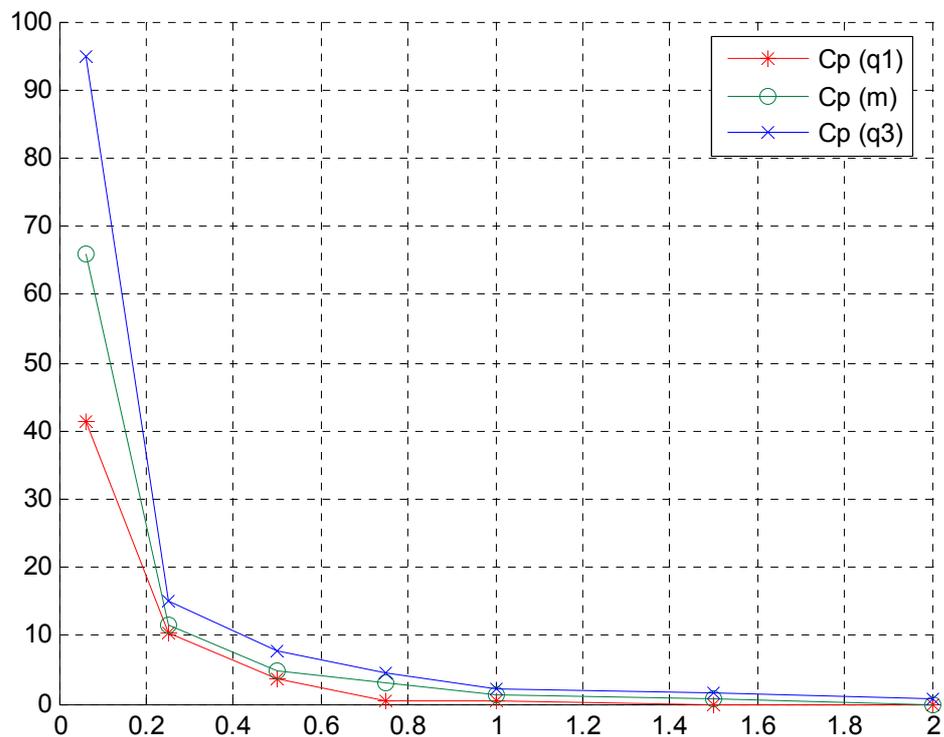


Figure (4.1) graphe représentant la décroissance de la concentration plasmatique du 5-FU en fonction du temps.

4.3.1. Estimation du vecteur initial

Pour que la méthode converge bien, on doit posséder un bon estimé initial de la solution. Cet estimé peut être fourni par la méthode graphique.

4.3.1.1. Modèle monocompartimental

Après l'injection intraveineuse (bolus) d'un médicament, dans un modèle monocompartimental, l'évolution de la concentration plasmatique du médicament est décrite par l'équation mono exponentielle (4.1)

$$C_p = C_p(0) \cdot \exp(-k_{10} \cdot t) \quad (4.1)$$

Si nous prenons le logarithme népérien des deux membres de l'équation ci-dessus, nous obtenons :

$$\ln C_p = \ln C_p(0) - k_{10} \cdot t$$

Ceci est l'équation d'une droite dont les ordonnées sont $\ln C_p$ et les abscisses t , d'ordonnée à l'origine $\ln C_p(0)$ et de pente $-k_{10}$.

Le graphique $\ln C_p = f(t)$ est donc une droite, comme le montre la figure (4.2)

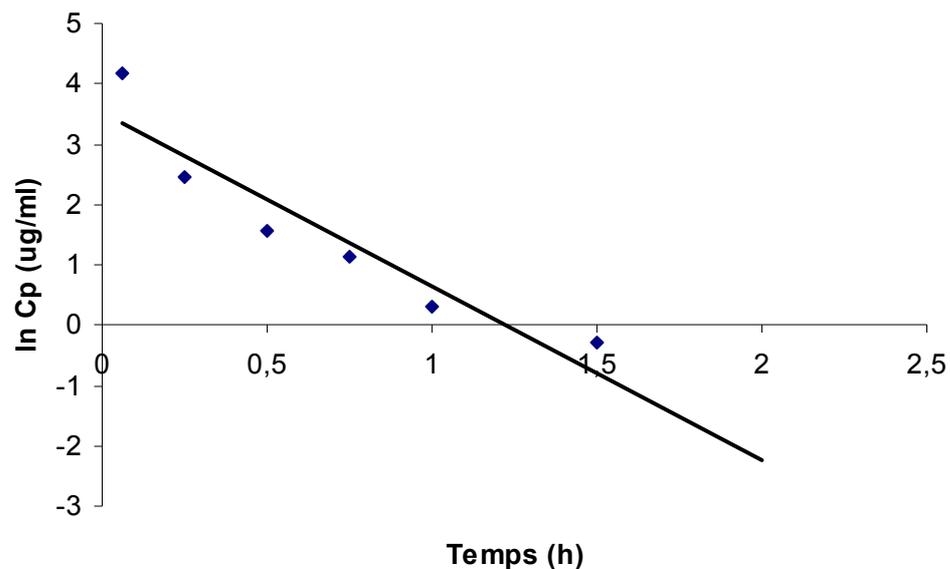


Figure (4.2) Représentation semi-logarithmique de la concentration du 5-FU (médiane) en fonction du temps.

D'après le graphique, on peut déduire la concentration initiale $C_p(0)$ et la constante de vitesse d'élimination k_{10} .

$$\ln C_p(0) = 3,5027$$

$$C_p(0) = \exp(3,5027) = 33,20 \mu\text{g/ml}$$

$$k_{10} = 2,86 \text{h}^{-1}$$

On utilise la même méthode pour déterminer graphiquement les valeurs des constantes $C_p(0)$ et k_{10} pour les données expérimentales du premier et du troisième quartile. Ces valeurs sont regroupées dans le tableau (4.2).

Tableau (4.2) Valeurs du vecteur initial pour le modèle monocompartimental.

	$C_p(0)$	k_{10}
Quartile 1	40,4718	4,8568
Médiane	33,20	2,8649
Quartile 3	34,9318	2,1158

4.3.1.2. Programmation sous Matlab

Revenons à notre modèle monocompartimental représenté par le modèle mathématique suivant :

$$C_p = C_p(0) \cdot \exp(-k_{10} \cdot t)$$

On veut déterminer les constantes $C_p(0)$ et k_{10} .

Sous Matlab, on ouvre un nouveau fichier on le nomme "monocomp.m" et dans lequel on programme les instructions suivantes :

```
function Cp = monocomp(beta,t)
%beta=[33,20;2,86]; le vecteur initial
Cp(0) = beta(1);
k10 = beta(2)
Cp = Cp(0) * exp(-k10 * t);
```

Dans la fenêtre principale de Matlab on saisit les données suivantes :

```
beta(0)=[33,20;2,86]
Cp = [65,95;11,60;4,81;3,15;1,37;0,75;0]
t = [0,06;0,25;0,5;0,75;1;1,5;2]
[beta,r,j]=nlfit(t,Cp,'monocomp',beta(0))
```

Après l'exécution de ce programme, le logiciel nous donne les valeurs des constantes à estimer et les valeurs de résidus.

Les valeurs des constantes à estimer obtenus à l'aide du logiciel Matlab sont classées dans le tableau (4.3)

Tableau (4.3) Valeurs des constantes à estimer pour le modèle monocompartmental.

	$C_p(0)$ ($\mu\text{g/ml}$)	k_{10} (h^{-1})
Quartile 1	62,5276	6,9738
Médiane	110,85	8,68
Quartile 3	164,4282	9,1793

On remplace $C_p(0)$ et k_{10} , dans l'équation (4.1), par leurs valeurs et on calcule la valeur de la concentration plasmatique C_p^* pour chaque temps. Ces valeurs sont regroupées dans le tableau (4.4).

Tableau (4.4) valeurs simulées pour le modèle monocompartmental.

N°	T(h)	C_p^*		
		Quartile 1	Médiane	Quartile 3
1	0,06	41,1350333	65,8499017	94,7949370
2	0,25	10,9335730	12,6565888	16,5709142
3	0,5	1,9124557	1,44509915	1,6700006
4	0,75	0,3345189	0,16499798	0,1683010
5	1	0,0585126	0,01883908	0,0169612
6	1,5	0,0017902	0,0002456	0,0001722
7	2	0,0000547	0,0000032	0,0000017

Les représentations graphiques des valeurs observées et simulées sont illustrées dans les graphiques (4.3), (4.4) et (4.5)

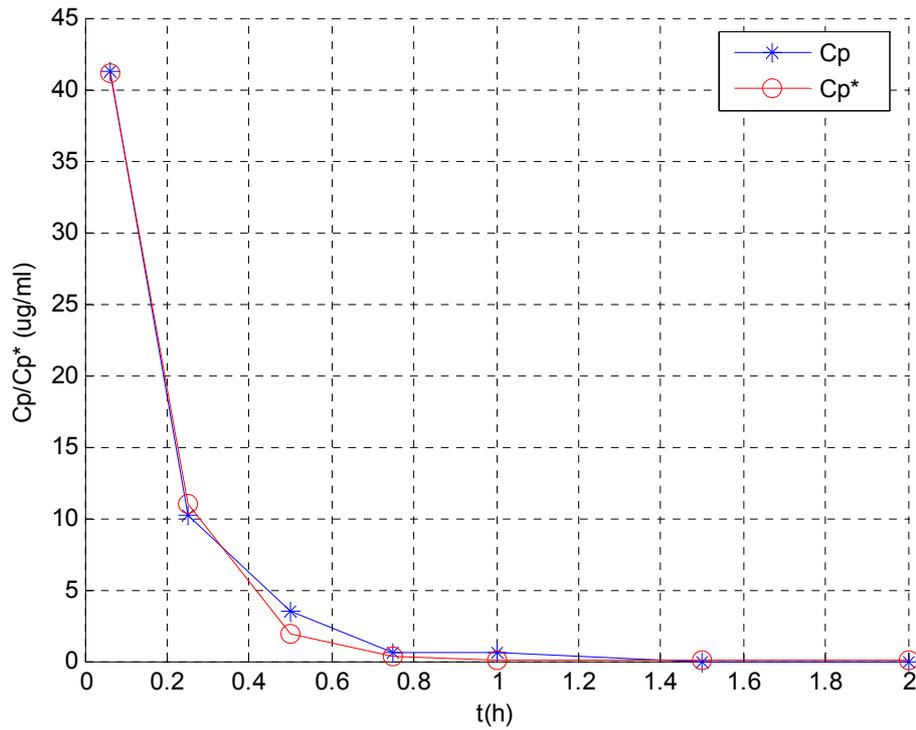


Figure (4.3) Représentation graphique des données observées et simulées du premier quartile pour le modèle monocompartimental.

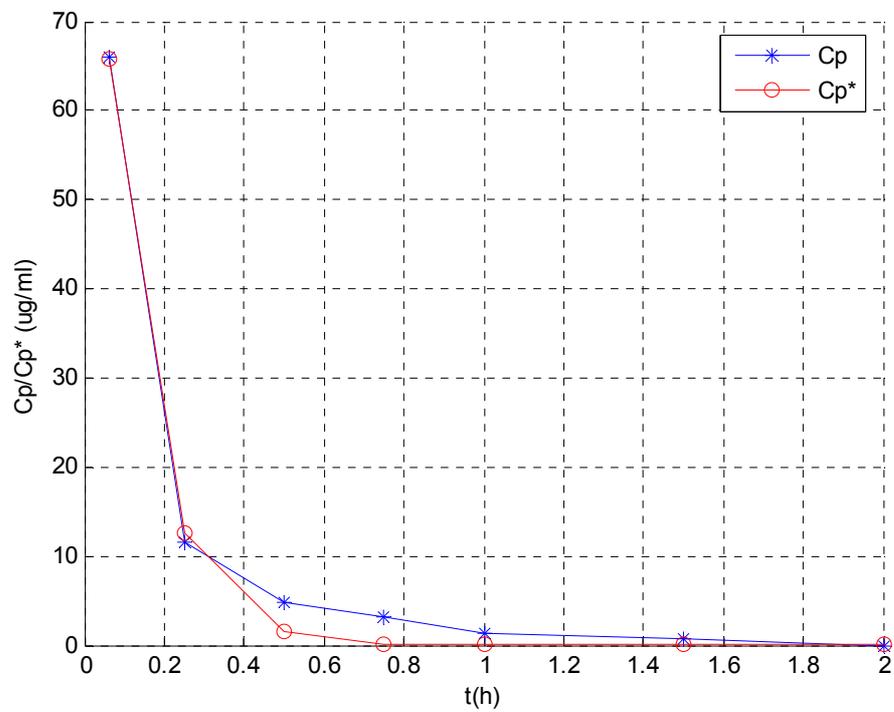


Figure (4.4) Représentation graphique des données observées et simulées de la médiane pour le modèle monocompartimental.

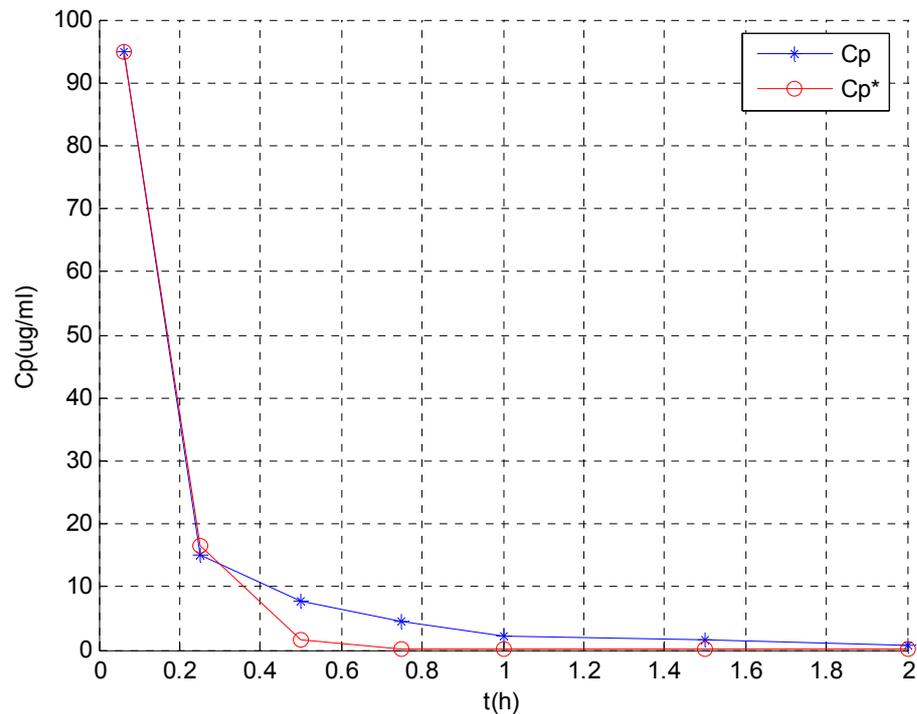


Figure (4.5) Représentation graphique des données observées et simulées du troisième quartile pour le modèle monocompartimental.

Les graphiques (4.3), (4.4) et (4.5) montrent que les courbes des données observées et celles des valeurs simulées sont superposées entre les deux premiers points mais elles commencent à s'éloigner à partir du deuxième point. Cela signifie que le modèle monocompartimental est insuffisant pour décrire les phénomènes de transfert et de diffusion de ce médicament dans le corps humain.

Pour examiner notre modèle mathématique, on doit comparer les valeurs simulées avec les données expérimentales observées en calculant le résidu et l'écart relatif.

Le tableau (4.5) regroupe les valeurs du résidu et de l'écart relatif des valeurs simulées et des données observées du premier quartile pour le modèle monocompartimental.

Tableau (4.5) Comparaison des valeurs simulées avec les valeurs observées du premier quartile pour le modèle monocompartimental.

N°	T (h)	C _p	C _p *	R ₁	Ecart relatif
1	0,06	41,24	41,1350333	0,104966	-0,2545264 %
2	0,25	10,25	10,933573	-0,683573	6,6690048 %
3	0,5	3,51	1,91245575	1,597544	-45,514081 %
4	0,75	0,55	0,33451892	0,215481	-39,178378 %
5	1	0,53	0,05851268	0,471487	-88,959871 %
6	1,5	0	0,00179023	-0,001790	-
7	2	0	0,000054773	-0,000054	-

Le tableau (4.6) regroupe les valeurs du résidu et de l'écart relatif des valeurs simulées et des données observées de la médiane pour le modèle monocompartimental.

Tableau (4.6) Comparaison des valeurs simulées avec les valeurs observées de la médiane pour le modèle monocompartimental.

N°	T (h)	C _p	C _p *	R ₁	Ecart relatif
1	0,06	65,95	65,8499017	0,1000983	-0,1517790 %
2	0,25	11,60	12,6565888	-1,0565888	9,1085241 %
3	0,5	4,81	1,44509915	3,36490085	-69,956358 %
4	0,75	3,15	0,16499798	2,98500202	-94,761968 %
5	1	1,37	0,01883908	1,35116092	-98,624884 %
6	1,5	0,75	0,0002456	0,7497544	-99,967253 %
7	2	0	3,2017 ^E -06	-3,2017E-06	-

Le tableau (4.7) regroupe les valeurs du résidu et de l'écart relatif des valeurs simulées et des données observées du troisième quartile pour le modèle monocompartimental.

Tableau (4.7) Comparaison des valeurs simulées avec les valeurs observées du troisième quartile pour le modèle monocompartimental.

N°	T (h)	C _p	C _p *	R ₁	Ecart relatif
1	0,06	94,96	94,794937	0,165063	-0,1738237 %
2	0,25	14,96	16,5709142	-1,6109142	10,768143 %
3	0,5	7,84	1,67000063	6,169999	-78,698971 %
4	0,75	5,40	0,16803104	5,231968	-96,888314 %
5	1	2,22	0,01696122	2,203038	-99,235981 %
6	1,5	1,51	0,00017227	1,509827	-99,988591 %
7	2	0,85	0,0000017496	0,849998	-99,999794 %

D'après les tableaux (4.5), (4.6) et (4.7) on peut remarquer que la différence entre les valeurs observées et les valeurs simulées est très petits pour les deux premiers points, mais elle commencent à grandir à partir du troisième point. L'écart relatif est aussi très petit pour le premier point mais il est un peu grand pour les autres points. Ça signifie que le modèle choisi n'est pas le meilleur modèle donc il faut changer le modèle.

4.3.2. Changement du modèle

Il est clair que les résultats provenant du modèle à monocompartimental sont insuffisants à décrire au mieux les données. Cela, d'ailleurs, se voit sur la courbe semi-logarithmique du graphique de la figure (4.2) où l'on aperçoit nettement une inflexion, suggérant l'existence d'un 2^{ème} compartiment. Il faut donc changer de modèle.

4.3.2.1. Modèle bicompartimental

Dans un modèle bicompartimental, l'évolution des concentrations plasmatique du médicament en fonction du temps après une administration intraveineuse s'écrit selon l'équation :

$$C_p = A \cdot \exp(-\alpha \cdot t) + B \cdot \exp(-\beta \cdot t) \quad (4.2)$$

Les paramètres A, B, α et β sont déterminés graphiquement par la méthode des résiduels.

4.3.2.2. Méthode des résiduels

4.3.2.2.1. Détermination des constantes B et β

Par définition α est plus grand que β . Quand $t \rightarrow \infty$; $\alpha.t \rightarrow \infty$ et $\beta.t \rightarrow \infty$, donc $e^{-\alpha.t} \rightarrow 0$, $e^{-\beta.t} \rightarrow 0$. Mais quand $t \rightarrow \infty$, $\beta.t$ tendra vers ∞ plus lentement que $\alpha.t$ et donc $e^{-\beta.t}$ tendra vers 0 plus lentement que $e^{-\alpha.t}$ c'est –dire, après un délai suffisamment long, la valeur de $A.e^{-\alpha.t}$ sera plus proche de 0 par rapport à la valeur de $B.e^{-\beta.t}$. Cela signifie que la concentration du médicament à chaque instant est prédite uniquement par la composante $B.e^{-\beta.t}$. Donc l'équation (4.2) devient :

$$C_p^{lente} = B.\exp(-\beta.t) \quad (4.3)$$

C'est l'équation mono exponentielle de la partie terminale de la courbe, correspondant aux quatre derniers points de la deuxième ligne du tableau (4.1).

Si nous prenons le logarithme népérien des deux membres de l'équation ci-dessus, nous obtenons :

$\ln C_p^{lente} = \ln B - \beta.t$, c'est l'équation d'une droite de pente β et d'ordonnée à l'origine $\ln B$

Les concentrations plasmatiques du médicament qui correspondent à la phase terminale sont regroupées dans le tableau (4.8)

Tableau (4.8) Concentration plasmatique de la phase terminale en fonction du temps

t(h)	0,75	1	1.5	2
C_p^{lente} ($\mu\text{g} / \text{ml}$)	3,15	1,37	0,75	0
$\ln C_p^{lente}$	1.147	0,314	-0.287	-

Si on trace $\ln C_p^{lente} = f(t)$ on a le graphique (4.6)

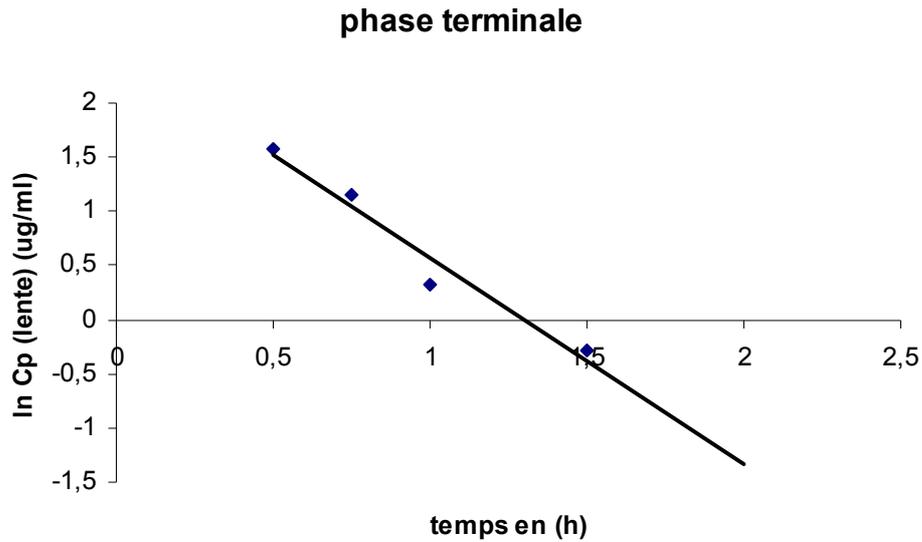


Figure (4.6) Représentation semi-logarithmique de la phase terminale.

On extrapole la droite jusqu'à l'axe des ordonnées ; l'intersection donne la valeur de B . A l'aide de cette droite, on évalue également β

Donc $\beta =$ la pente de la droite $= 1,9099h^{-1}$

$$\ln B = 2,4768, \quad B = \exp(2,4768) = 11,90 \mu\text{g} / \text{ml}$$

4.3.2.2.2. Détermination des constantes A et α

L constante de vitesse de distribution est quantifiée par la valeur de la pente de la droite de distribution. Cette droite est calculée en retranchant, pour chaque temps de prélèvement, les valeurs obtenues sur la droite terminale représentant l'élimination et extrapolée à l'axe des ordonnées, des valeurs expérimentales obtenues par le dosage du médicament (tableau (4.9)). L'intersection de cette droite avec l'axe des ordonnées donne "A" et sa pente donne la valeur de " α ".

$$C_p^{\text{résiduel}} = C_p - C_p^{\text{lente}} = A \cdot \exp(-\alpha \cdot t) \quad (4.4)$$

Tableau (4.9) Concentration résiduel en fonction du temps.

T (h)	0,06	0,25	0,5	0,75	1	1,5	2
C_p ($\mu\text{g/ml}$)	65,95	11,60	4,81	3,15	1,37	0,75	0
C_p^{lente} ($\mu\text{g/ml}$)	10,61	7,38	4,58	2,84	1,76	0,67	0,26
$C_p^{\text{résiduel}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	55,34	4,22	0,24	0,31	-0,39	0,08	-0,26

Si nous prenons le logarithme népérien des deux membres de l'équation ci-dessus, nous obtenons :

$$\ln C_p^{\text{résiduel}} = \ln A - \alpha t$$

Si on trace $\ln C_p^{\text{résiduel}} = f(t)$ on a le graphique (4.7)

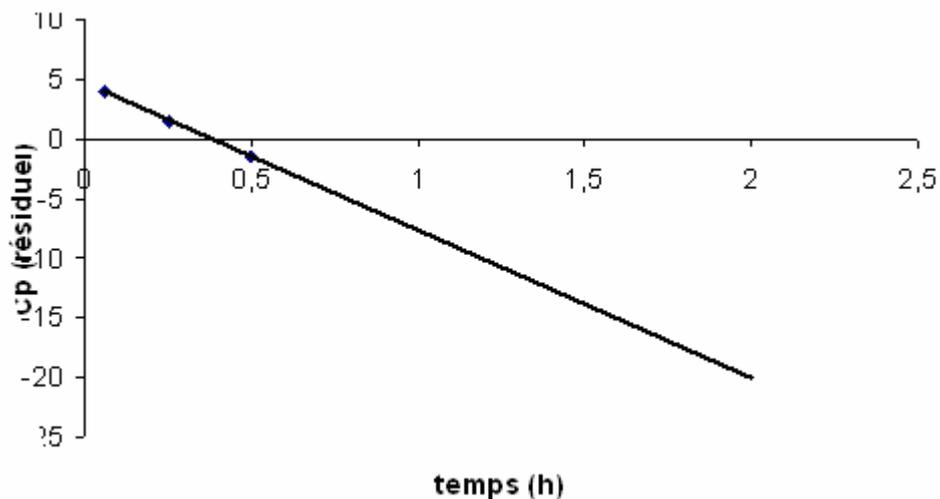


Figure (4.7) Représentation semi-logarithmique de la phase de distribution.

On extrapole la droite jusqu'à l'axe des ordonnées ; l'intersection donne la valeur de "A". A l'aide de cette droite, on évalue également α

Donc $\alpha =$ la pente de la droite $= 12,319h^{-1}$

$$\ln B = 4,6682, \quad A = \exp(4,6682) = 106,50 \mu\text{g} / \text{ml}$$

Le tableau (4.10) regroupe les valeurs du vecteur initial estimé par la méthode des résiduels pour le modèle bicompartimental.

Tableau (4.10) Valeurs du vecteur initial de la médiane pour le modèle bicompartimental

	A	α	B	β
Médiane	106,50	12,31	11.90	2,4768

On suivra les mêmes étapes pour déterminer les valeurs du vecteur initial du 1^{er} et du 3^{ème} quartile. Ces valeurs sont classées dans le tableau (4.11)

Tableau (4.11) valeurs du vecteur initial du 1^{er} et du 3^{ème} quartile pour le modèle bicompartimental

	A	α	B	β
Quartile 1	35.0789	7,6165	17.174	3,781
Quartile 3	99,1962	8,3518	11,4478	1,3367

4.3.3. Programmation sous Matlab

On peut calculer les constantes A, α, B et β de la relation (4.2) à l'aide de la méthode de Levenberg-Marquardt en utilisant le logiciel Matlab et en prenant comme estimé initial, le vecteur déterminé par la méthode graphique décrite ci-dessus.

Sous Matlab, dans un fichier fonction nommé 'bicomp', on saisit les instructions suivants :

```
function Cp=bicomp(beta,t)
%beta0=[106,50;12,319;11,90;1.9099];
A=beta(1)
alpha=beta(2)
B=beta(3)
beta=beta(4)
Cp = A*exp(-alpha*t) + B*exp(-beta*t);
```

Et dans un fichier nommé 'Dbicomp.m', on programme les données suivantes :

```
beta0=[106,50;12,319;11,90;1.9099];
Cp=[65,95;11,60;4,81;3,15;1,37;0,75;0];
t=[0,06;0,25;0,5;0,75;1;1,5;2];
[beta,r,j]=nlinit(t,Cp,'bicomp',beta0)
nlintool(t,Cp,'bicomp',beta0,0.05,t,Cp)
```

Après l'exécution de ce programme, Le logiciel Matlab nous permet de déterminer les constantes A, α, B et β après 06 itérations pour les données de la médiane et après 200 et 9 itérations pour les données du 1^{er} et du 3^{ème} quartile respectivement. Les valeurs de ces constantes sont regroupées dans le tableau (4.12).

Tableau (4.12) Valeurs des paramètres à estimer déterminées à l'aide du logiciel Matlab

Constantes	A	α	B	β
Quartile 1	35,0789	7,6165	17,1740	3,7810
Médiane	128,3030	14,5180	13,9186	2,1209
Quartile 3	235,7791	18,8889	12,5622	2,0655

Dans l'équation (4.2), on remplace les constantes A, α, B et β par leurs valeurs et on calcule C_p^* . Les valeurs simulées C_p^* pour le modèle bicompartimental sont classées dans le tableau (4.13)

Tableau (4.13) Valeurs simulées pour le modèle bicompartimental.

N°	T(h)	C_p^*		
		Quartile 1	Médiane	Quartile 3
1	0,06	41,2399481	65,9501854	94,9599271
2	0,25	10,2862678	11,5945215	14,9630658
3	0,5	3,2618657	4,91031148	7,6953720
4	0,75	1,0344804	2,83883941	4,5807054
5	1	0,3280790	1,66923285	2,7331159
6	1,5	0,0329982	0,57803327	0,9730612
7	2	0,0033189	0,20017287	0,3464356

Les représentations graphiques des valeurs observées et des valeurs simulées, obtenues à l'aide de notre modèle bicompartimental, sont illustrées dans les graphes (4.8), (4.9) et (4.10)

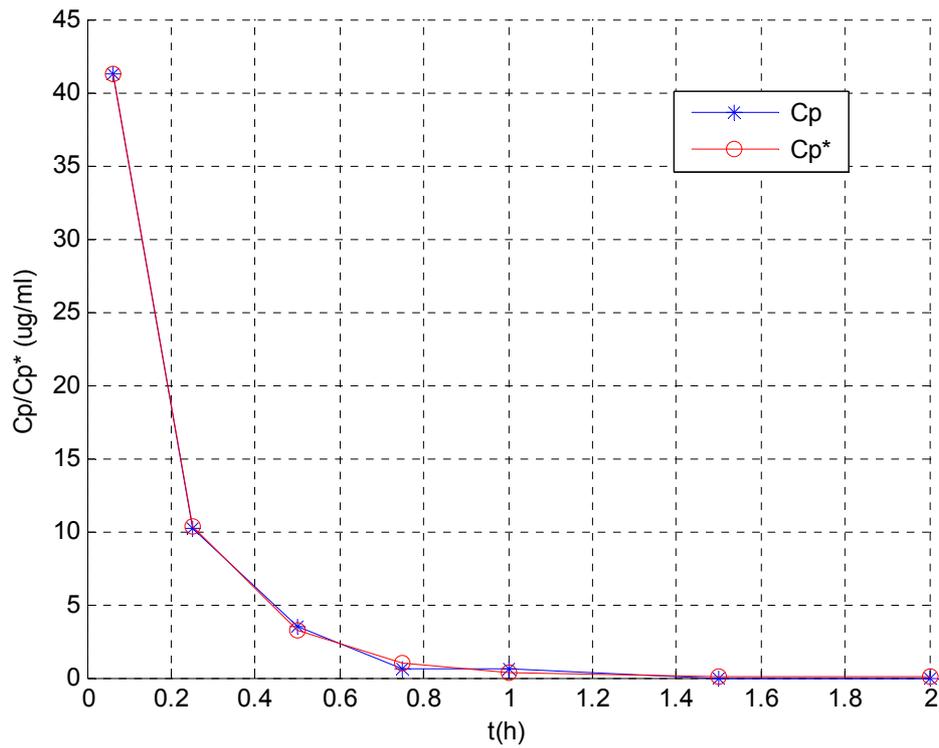


Figure (4.8) Représentation graphique des données observées et simulées du premier quartile pour le modèle bicompartmental.

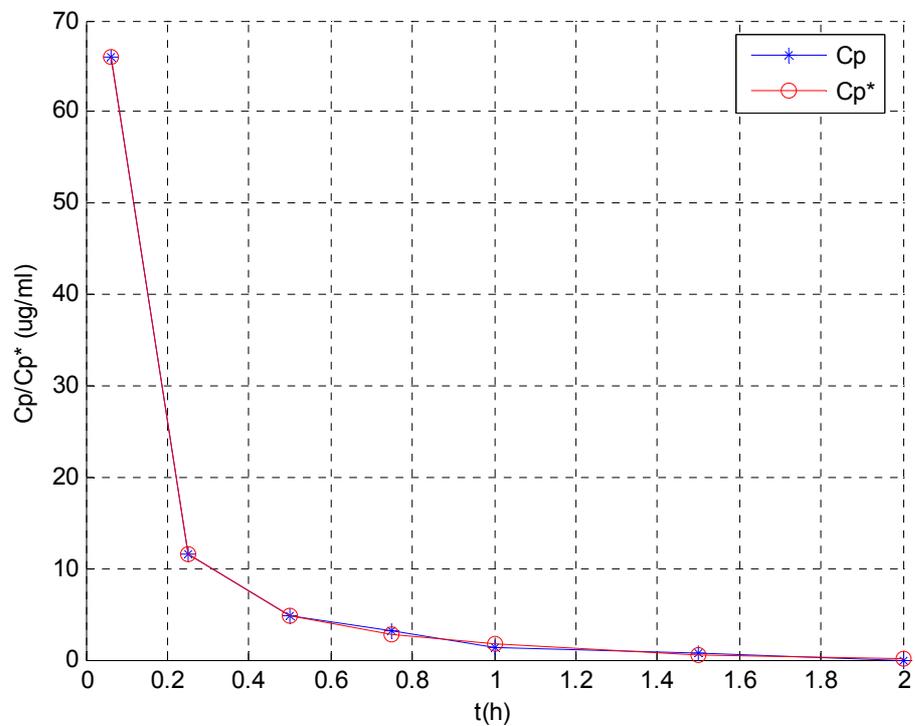


Figure (4.9) Représentation graphique des données observées et simulées de la médiane pour le modèle bicompartmental.

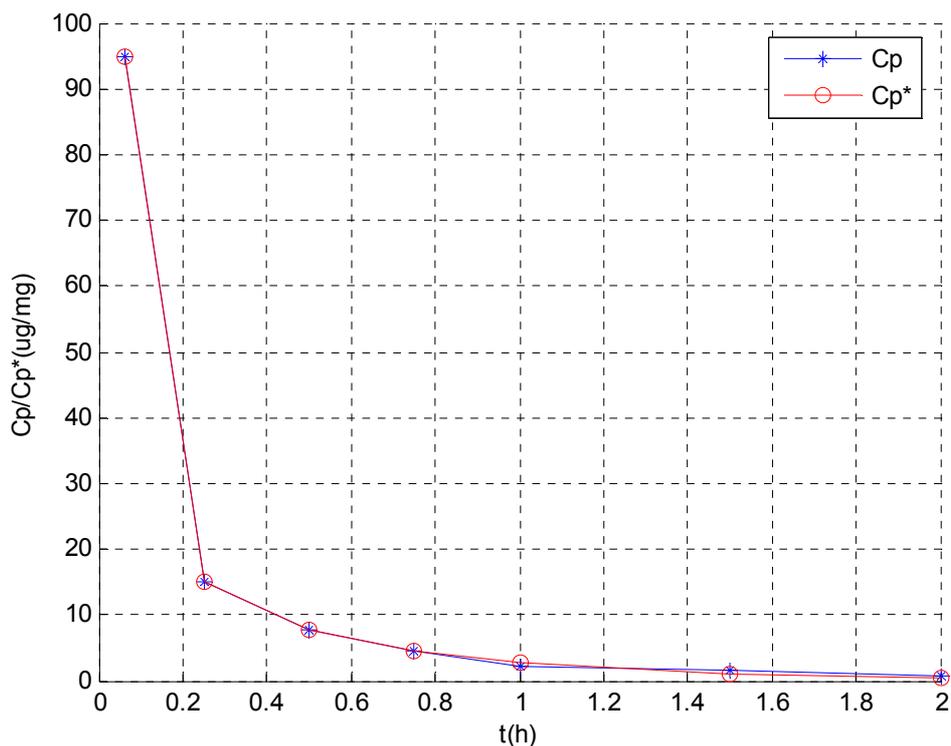


Figure (4.10) Représentation graphique des données observées et simulées du troisième quartile pour le modèle bicompartmental.

Les figures (4.8), (4.9) et (4.10) montrent que les courbes qui représentent les valeurs observées et les valeurs simulées sont complètement superposées. Cela signifie que le modèle bicompartmental est très suffisant pour mieux décrire le devenir de ce médicament dans l'organisme et pour calculer ses paramètres pharmacocinétiques.

Pour examiner notre modèle mathématique, on doit comparer les données simulées avec les données expérimentales observées. Cette comparaison nécessite le calcul du résidu et de l'écart relatif.

Les valeurs du résidu et de l'écart relatif des valeurs simulées et des données observées du premier quartile pour le modèle bicompartmental sont classées dans le tableau (4.14).

Tableau (4.14) Comparaison des valeurs simulées avec les valeurs observées du premier quartile pour le modèle bicompartimental.

N°	T (h)	C _p	C _p *	R ₂	Ecart relatif
1	0,06	41,24	41,239948	0,0000519	-0,000125 %
2	0,25	10,25	10,286268	-0,0362678	0,353832 %
3	0,5	3,51	3,2618657	0,2481343	-7,069353 %
4	0,75	0,55	1,0344804	-0,4844804	88,087345 %
5	1	0,53	0,328079	0,201921	-38,098301 %
6	1,5	0	0,0329982	-0,0329982	-
7	2	0	0,0033189	-0,0033189	-

Les valeurs du résidu et de l'écart relatif des valeurs simulées et des données observées de la médiane pour le modèle bicompartimental sont classées dans le tableau (4.15).

Tableau (4.15) Comparaison des valeurs simulées avec les valeurs observées de la médiane pour le modèle bicompartimental.

N°	T (h)	C _p	C _p *	R ₂	Ecart relatif
1	0,06	65,95	65,9501854	-0,00018541	0,0002811 %
2	0,25	11,60	11,5945215	0,0054785	-0,0472284 %
3	0,5	4,81	4,91031148	-0,10031148	2,0854777 %
4	0,75	3,15	2,83883941	0,31116059	-9,8781139 %
5	1	1,37	1,66923285	-0,29923285	21,8418139 %
6	1,5	0,75	0,57803327	0,17196673	-22,9288973 %
7	2	0	0,20017287	-0,20017287	-

Le tableau (4.16) comprend les valeurs du résidu et de l'écart relatif des valeurs simulées et des données observées du troisième quartile pour le modèle bicompartimental.

Tableau (4.16) Comparaison des valeurs simulées avec les valeurs observées du troisième quartile pour le modèle bicompartimental.

N°	T (h)	C _p	C _p *	R ₂	Ecart relatif
1	0,06	94,96	94,959927	0,0000729	-0,0000767 %
2	0,25	14,96	14,963066	-0,0030658	0,0204933 %
3	0,5	7,84	7,695372	0,144628	-1,8447448 %
4	0,75	5,40	4,5807054	0,8192946	-15,1721222 %
5	1	2,22	2,7331159	-0,5131159	23,1133288 %
6	1,5	1,51	0,9730612	0,5369388	-35,5588609 %
7	2	0,85	0,3464356	0,5035644	-59,2428705 %

Les résultats regroupées dans les tableaux (4.14),(4.15) et (4.16), nous permettent de constater que les résidus et les écarts relatifs sont très petits. Cela signifie que les valeurs calculés par le modèle bicompartimental et celles observées sont presque les mêmes. Donc ce modèle est le meilleur modèle qu'il faut utiliser pour l'étude pharmacocinétique du 5-FU.

4.4. Données expérimentales du deuxième groupe

Pour le deuxième groupe de 08 patients, les échantillons de plasma sont prise au 1^{er} et au 5^{ème} jour du premier cycle chimiothérapeutique avant et à 0.06 ; 0,25 ; 0,5 ; 0,75 ; 1 ; 1,5 et 2h après l'administration du médicament (tableau (4.17)).

Tableau (4.17) Concentration plasmatique du 5-FU obtenus du 8 patients au 1^{er} et au 5^{ème} jour du 1^{er} cycle chimiothérapeutique [69]

T (h)	0.06	0,25	0,5	0,75	1	1,5	2
C _p (µg/ml) (1 ^{ème} jour)	65,96	11,60	3,55	2,19	1,38	0,83	0,43
C _p (µg/ml) (5 ^{ème} jour)	57,53	13,96	4,30	1,40	1,25	1,09	0

La représentation graphique de ces données est illustrée par la figure (4.11)

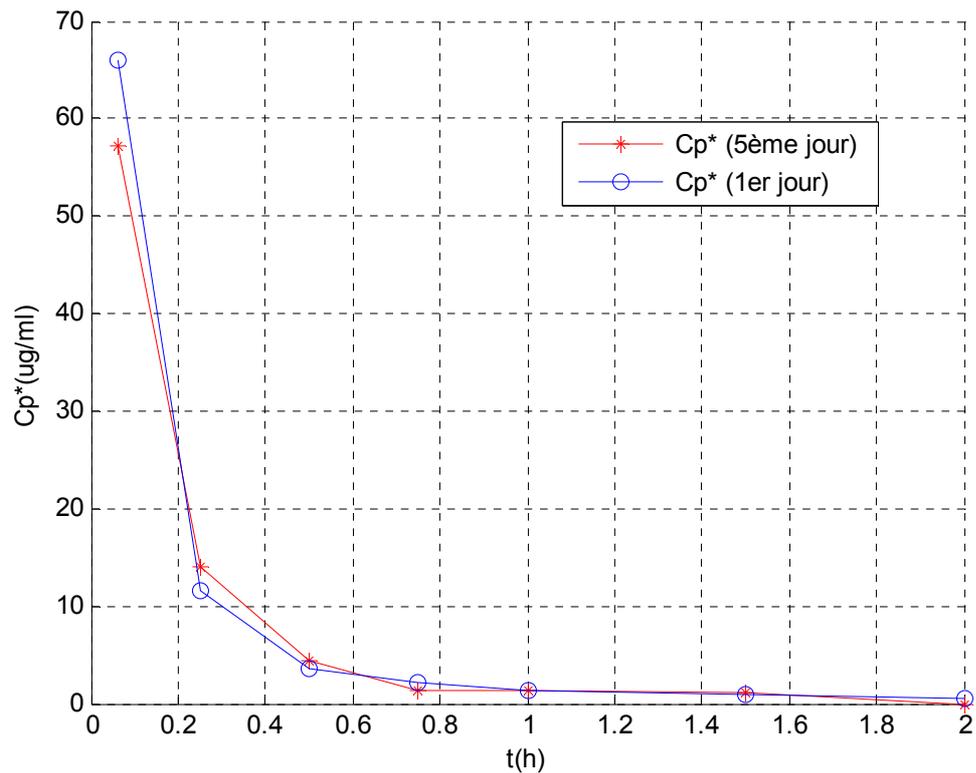


Figure (4. 11) Graphe représentant les concentration observées, au 1^{er} et au 5^{ème} jour du traitement, en fonction du temps

4.4.1. Modèle monocompartimental

Pour déterminer les constantes k_{10} et $Cp(0)$, on applique la même méthode que celle décrite précédemment. Les valeurs obtenues sont classées dans le tableau (4.18)

Tableau (4.18) Valeurs des constante k_{10} et $Cp(0)$ trouvé à l'aide du logiciel Matlab

Constantes	$Cp(0)$	k_{10}
Valeurs (1 ^{ème} jour)	112,0621	8,8517
Valeurs (5 ^{ème} jour)	87,2697	7,0989

On remplace les constantes k_{10} et $Cp(0)$ par leurs valeurs et on calcule les valeurs simulées C_p^* . Ces valeurs sont classées dans le tableau (4.19).

Tableau (4.19) Valeurs de la concentration plasmatique prédite par le modèle monocompartmental.

T (h)	0,06	0,25	0,5	0,75	1	1,5	2
C_p^* ($\mu\text{g/ml}$) (1 ^{ème} jour)	65,8876	12,2573	1,3407	0,1466	0,0160	0,0001	2,29E-06
C_p^* ($\mu\text{g/ml}$) (5 ^{ème} jour)	57,0010	14,7948	2,5081	0,4252	0,0720	0,0020	5,9544 ^E -05

Les données observées au 1^{er} et au 5^{ème} jour du traitement et les valeurs simulées à l'aide de notre modèle monocompartmental sont illustrées par les figures (4.12) et (4.13)

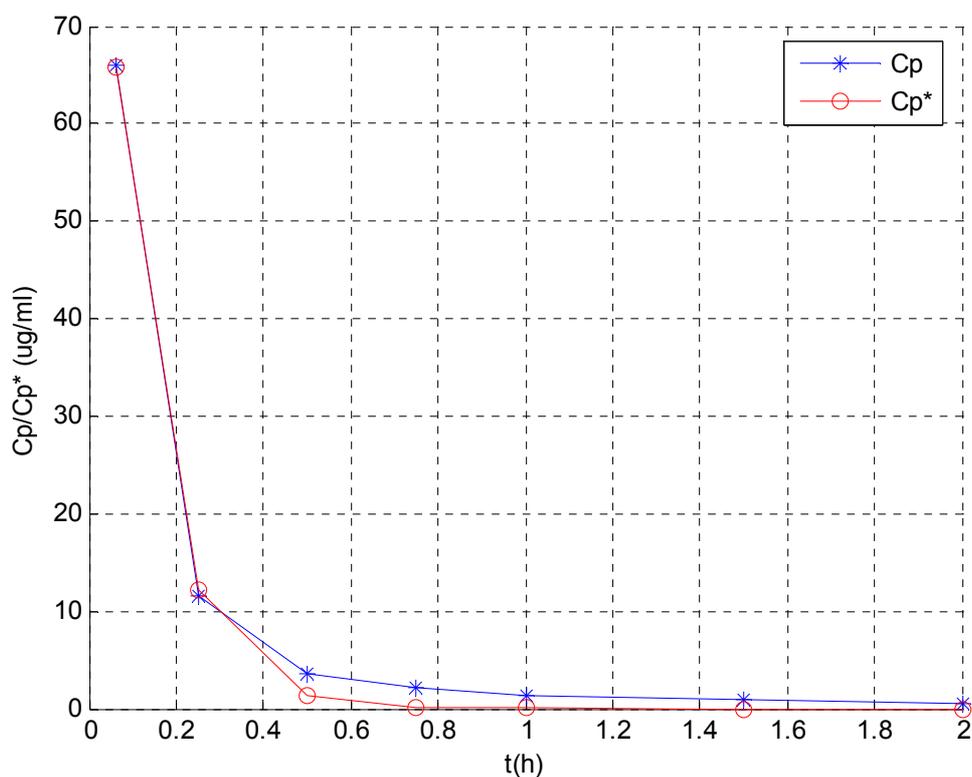


Figure (4.12) Représentation graphique des données observées et simulées (1^{er} jour du traitement) du modèle monocompartmental.

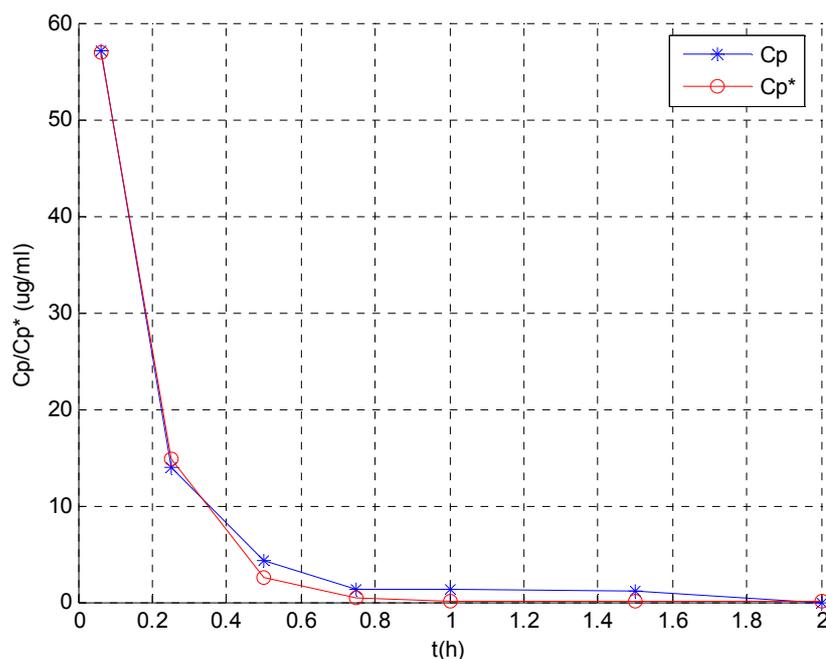


Figure (4.13) Représentation graphique des données observées et simulées (5^{ème} jour du traitement) du modèle monocompartimental.

Les figures (4.12) et (4.13) montrent que le modèle monocompartimental n'est pas le modèle convenable pour l'étude pharmacocinétique du 5-FU car les courbes tracées à l'aide des données expérimentales et celles calculées par notre modèle commencent à s'éloigner à partir du deuxième point.

Pour examiner notre modèle mathématique, on doit calculer le résidu et l'écart relatif des données expérimentales et des valeurs simulées. Le tableau (4.20) regroupe les valeurs du résidu et de l'écart relatif des données expérimentales au 1^{er} jour du traitement et des valeurs prédites par le modèle monocompartimental.

Tableau (4.20) Comparaison des valeurs prédite par le modèle monocompartmental et les valeurs expérimentaux (1ers jours du traitement)

T(h)	Cp(ug/ml)	Cp*(ug/ml)	R ₁	Ecart relatif
0,06	65,96	65,8876	0,0724	-0,1097634 %
0,25	11,60	12,2573	-0,6573	5,6663793 %
0,5	3,55	1,3407	2,2093	-62,233802 %
0,75	2,19	0,1466	2,0434	-93,305936 %
1	1,38	0,0160	1,3640	-98,840579 %
1,5	0,83	0,0001	0,8299	-99,987951 %
2	0,43	2,29E-06	0,4299	-99,999467 %

Le tableau (4.21) regroupe les valeurs du résidu et de l'écart relatif des données expérimentales au 5^{ème} jour du traitement et des valeurs prédites par le modèle monocompartmental.

Tableau (4.21) Comparaison des valeurs prédite par le modèle monocompartmental et les valeurs expérimentales (5ème jour du traitement).

T(h)	Cp(ug/ml)	Cp*(ug/ml)	R ₁	Ecart relatif
0,06	57,53	57,0010	0,5290	-0,919520 %
0,25	13,96	14,7948	-0,8348	5,9799426 %
0,5	4,30	2,5081	1,7919	-41,672093 %
0,75	1,40	0,4252	0,9748	69,628571 %
1	1,25	0,0720	1,1780	-94,240000 %
1,5	1,09	0,0020	1,0880	-99,816513 %
2	0	5,9544 ^{E-05}	-5,9544 ^{E-05}	-

Les tableaux (4.20) et (4.21) montrent que les résidus et les écarts relatifs sont légèrement grands. Cela signifie que les valeurs calculées à l'aide de notre modèle monocompartmental et les données expérimentales sont très différentes.

4.4.2. Modèle bicompartimental

On utilise la méthode graphique décrite ci-dessus pour déterminer le vecteur initial, et puis on fait les calculs sous Matlab afin d'obtenir les constantes A, α, B et β de l'équation biexponentielle décrivant notre modèle bicompartimental.

Après 06 itérations, le logiciel Matlab nous donne les valeurs des paramètres à estimer qui sont regroupées dans le tableau (4.22).

Tableau (4.22) Valeurs des paramètres à estimer pour le 1^{er} et le 5^{ème} jour du traitement.

Constantes	A	α	B	β
Valeurs (1 ^{ème} jour)	117,6268	11,1428	6,1831	1,4065
Valeurs (5 ^{ème} jour)	86,7019	8,6743	6,1664	1,6068

En remplaçant les constantes A, α, B et β par leurs valeurs dans l'équation (4.2) pour calculer les données simulées C_p^* pour le 1^{er} et le 5^{ème} jour du traitement (tableau (4.23)).

Tableau (4.23) Valeurs de la concentration plasmatique prédite par le modèle bicompartimental.

T (h)	0,06	0,25	0,5	0,75	1	1,5	2
C_p^* ($\mu\text{g/ml}$) (1 ^{ème} jour)	65,9596	11,6059	3,5080	2,1807	1,5165	0,7498	0,3711
C_p^* ($\mu\text{g/ml}$) (5 ^{ème} jour)	57,5222	14,0390	3,8944	1,9807	1,2713	0,5502	0,2446

Les données observées au 1^{er} et au 5^{ème} jour du traitement et les valeurs simulées à l'aide de notre modèle bicompartimental sont illustrées par les figures

(4.14) et (4.15).

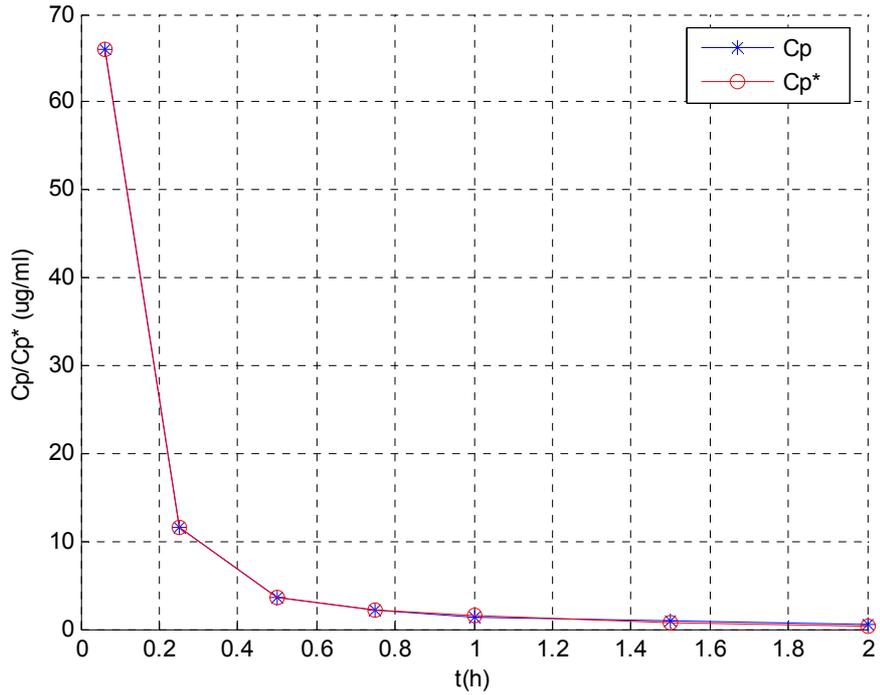


Figure (4.14) Représentation graphique des données observées et simulées (1^{er} jour du traitement) du modèle bicompartimental.

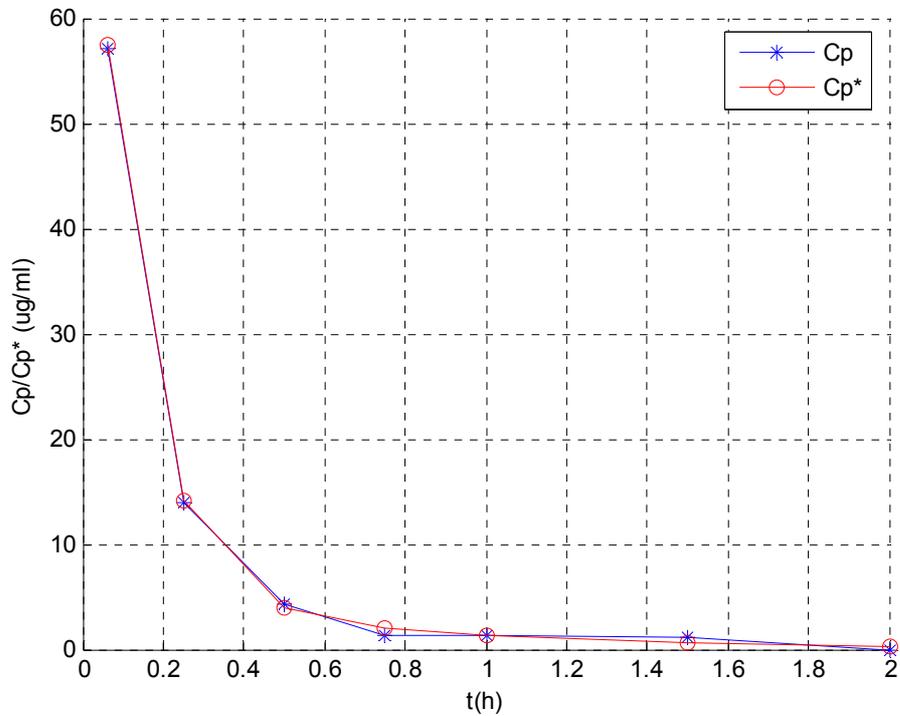


Figure (4.15) Représentation graphique des données observées et simulées (5^{ème} jour du traitement) du modèle bicompartimental.

Les figures (4.14) et (4.15) nous permettent de conclure que le modèle bicompartimental est très suffisant pour décrire les phénomènes de transport et de diffusion du médicament (5-FU) dans le corps humain parce que les courbes tracées à partir des données observées et celles simulées sont superposées. Ce qui signifie que les valeurs expérimentales et les valeurs simulées sont presque les mêmes.

Le tableau (4.24) regroupe les valeurs du résidu et de l'écart relatif des données expérimentales au 1^{er} jour du traitement et des valeurs prédites par le modèle bicompartimental.

Tableau (4.24) Comparaison entre les valeurs expérimentales (1^{er} jour du traitement) et les données simulées par le modèle bicompartimental.

T(h)	Cp(ug/ml)	Cp*(ug/ml)	R ₂	Ecart relatif
0,06	65,96	65,959616	0,0004	-0,0005821 %
0,25	11,60	11,6059966	-0,0060	0,0516948 %
0,5	3,55	3,50806143	0,0420	-1,1813681 %
0,75	2,19	2,18078757	0,0093	-0,4206589 %
1	1,38	1,5165582	-0,1365	9,8955217 %
1,5	0,83	0,74982038	0,0802	-9,6601951 %
2	0,43	0,37113843	0,0589	-13,688737 %

Le tableau (4.25) regroupe les valeurs du résidu et de l'écart relatif des données expérimentales au 5^{ème} jour du traitement et des valeurs prédites par le modèle bicompartimental.

Tableau (4.25) Comparaison entre les valeurs expérimentales (5ème jour du traitement) et les données simulées par le modèle bicompartimental.

T(h)	Cp(ug/ml)	Cp*(ug/ml)	R ₂	Ecart relatif
0,06	57,53	57,5222	0,0078	-0,0135581 %
0,25	13,96	14,0390	-0,0791	0,5659025 %
0,5	4,30	3,8944	0,4055	-9,4325581 %
0,75	1,40	1,9807	-0,5808	41,4785714 %
1	1,25	1,2713	-0,0014	1,7040000 %
1,5	1,09	0,5502	0,5397	-49,5229357 %
2	0	0,2446	-0,2446	-

D'après les résultats regroupés dans les tableaux (4.24) et (4.25), on remarque que les résidus et les écarts relatifs sont très petits et que les valeurs simulées et les données observées sont très proches. Alors on peut dire que le modèle bicompartimental est le bon modèle.

4.5. Test statistique.

Les calculs statistiques qui permettent de savoir si les effets sont significatifs, de calculer les intervalles de confiance ou de valider la linéarité du modèle font intervenir d'une part les résidus R_i , c'est-à-dire la différence entre la valeur expérimentale et la valeur prédite par le modèle et, d'autre part un estimateur sans biais de la variance commune des résidus. Cet estimateur est donné par la relation (4.5).

$$S^2 = \frac{1}{n-p} \sum_{i=1}^n R_i^2 \quad (4.5)$$

Où n est le nombre d'expériences réalisées et p le nombre de coefficients du modèle. Dans ces conditions, on peut montrer que tous les effets ont la même variance donnée par la relation (4.6).

$$S_i^2 = \frac{S^2}{n} \quad (4.6)$$

Où n est le nombre d'expériences réalisées. Cela apporte une grande simplification au niveau des calculs.

Le tableau (4.26) regroupe les valeurs de la variance des résidus des données expérimentales du premier groupe de patients (différents cycles

chimiothérapeutiques) et des valeurs simulées à l'aide du modèle monocompartimental.

Tableau (4. 26) Variance des résidus pour le modèle monocompartimental
(différents cycles chimiothérapeutiques)

N°	1 ^{er} jour de différents cycles chimiothérapeutiques					
	Quartile 1		Médiane		Quartile 3	
	R ₁	R ²	R ₁	R ²	R ₁	R ²
1	0,104966	0,011018	0,1000983	0,01001967	0,165063	0,027245
2	-0,683573	0,467272	-1,0565888	1,11637989	-1,6109142	2,595044
3	1,597544	2,552147	3,36490085	11,3225577	6,169999	38,068892
4	0,215481	0,046432	2,98500202	8,91023706	5,231968	27,373499
5	0,471487	0,222300	1,35116092	1,82563583	2,203038	4,853379
6	-0,001790	3,2049 ^E -06	0,7497544	0,56213166	1,509827	2,279579
7	-0,000054	3,00008 ^E -09	-3,2017E-06	1,0251E-11	0,849998	0,722497
	Somme	3,299173	Somme	23,7469618	Somme	75,920138
	S ²	0,659834	S ²	4,74939237	S ²	15,184027

Les variances des résidus des données expérimentales du premier groupe de patients (différents cycles chimiothérapeutiques) et des valeurs simulées à l'aide du modèle bicompartimental sont regroupées dans le tableau (4.27)

Tableau (4. 27) Variances des résidus pour le modèle bicompartimental (différents cycles chimiothérapeutiques)

N°	1 ^{er} jour de différents cycles chimiothérapeutiques					
	Quartile 1		Médiane		Quartile 3	
	R ₂	R ²	R ₂	R ²	R ₂	R ²
1	0,0000519	2,6936 ^{E-09}	-0,00018541	3,4376 ^{E-08}	0,0000729	5,3144 ^{E-09}
2	-0,0362678	0,001315	0,0054785	3,0014 ^{E-05}	- 0,0030658	9,3991 ^{E-06}
3	0,2481343	0,0615706	-0,10031148	0,0100623	0,144628	0,0209172
4	-0,4844804	0,2347212	0,31116059	0,0968209	0,8192946	0,6712436
5	0,201921	0,0407720	-0,29923285	0,0895402	- 0,5131159	0,2632879
6	-0,0329982	0,0010888	0,17196673	0,0295725	0,5369388	0,2883032
7	-0,0033189	1,1015 ^{E-05}	-0,20017287	0,0400691	0,5035644	0,2535771
	Somme	0,3394792	Somme	0,2660953	Somme	1,4973386
	S ²	0,1131597	S ²	0,0886984	S ²	0,4991128

Et pour le deuxième groupe, les variances des résidus sont regroupées dans les tableaux (4. 28) et (4. 29) :

Tableau (4. 28) Variance des résidus pour le modèle monocompartimental
(premier cycle chimiothérapeutique)

N	1 ^{er} jour du 1er cycle		5 ^{ème} jour du 1er cycle	
	R	R ²	R	R ²
1	0,0724	0,00524176	0,5290	0,279841
2	-0,6573	0,43204329	-0,8348	0,69689104
3	2,2093	4,88100649	1,7919	3,21090561
4	2,0434	4,17548356	0,9748	0,95023504
5	1,3640	1,860496	1,1780	1,387684
6	0,8299	0,68873401	1,0880	1,183744
7	0,4299	0,18481401	-5,9544 ^{E-05}	3,5455E-09
	Somme	12,2278191	Somme	7,70930069
	S ²	2,44556382	S ²	1,541860139

Tableau (4. 29) Variance des résidus pour le modèle bicompartimental (premier cycle chimiothérapeutique)

N°	1 ^{er} jour du 1er cycle		5 ^{ème} jour du 1er cycle	
	R	R ²	R	R ²
1	0,0004	1,6E-07	0,0078	6,084E-05
2	-0,0060	0,000036	-0,0791	0,0062568
3	0,0420	0,001764	0,4055	0,1644303
4	0,0093	8,649E-05	-0,5808	0,3373286
5	-0,1365	0,0186323	-0,0014	1,96E-06
6	0,0802	0,006432	0,5397	0,2912761
7	0,0589	0,0034692	-0,2446	0,0598292
	Somme	0,0304202	Somme	6,084E-05
	S ²	0,0101401	S ²	0,28639458

D'après les tableaux ci-dessus, on constate que les variances des résidus pour le modèle monocompartimental ($S^2 = 4,74939237$, $S^2 = 15,184027$ et $S^2 = 2,44556382$) sont supérieures à un par contre les variances des résidus pour le

modèle bicompartimental ($S^2 = 0,1131597$, $S^2 = 0,0886984$ et $S^2 = 0,0101401$) sont inférieurs à un. Ce qui signifie que le meilleur modèle qu'il faut utiliser pour décrire l'effet de l'organisme humain sur le médicament (5-FU) et pour calculer ses paramètres pharmacocinétiques est le modèle bicompartimental.

4.6. Détermination des principaux paramètres pharmacocinétiques du 5-FU

Connaissant les constantes A, α, B et β , pour un modèle bicompartimental, on peut calculer tous les paramètres pharmacocinétiques du 5-fluorouracile.

4.6.1. Calcul du temps de demi-vie

Pour notre modèle bicompartimental, on a deux temps de demi-vie ; l'un ($t_{1/2}(\beta)$) correspondant à la phase terminale (élimination) lente, l'autre ($t_{1/2}(\alpha)$) correspondant à la phase de distribution rapide.

D'après les équations (3.78) et (3.79) on a :

Pour le 1^{er} jour de différents cycles chimiothérapeutique :

$$t_{1/2}(\beta) = \frac{0.693}{\beta} = \frac{0.693}{2.1209} = 0,326h$$

$$\text{Et } t_{1/2}(\alpha) = \frac{0.693}{\alpha} = \frac{0.693}{14.5180} = 0.047h$$

Pour le 1^{er} jour du premier cycle chimiothérapeutique :

$$t_{1/2}(\beta) = \frac{0.693}{\beta} = \frac{0.693}{1,4065} = 0,49h$$

$$t_{1/2}(\alpha) = \frac{0.693}{\alpha} = \frac{0.693}{11,1421} = 0,062h$$

Et pour le 5^{ème} jour du premier cycle chimiothérapeutique :

$$t_{1/2}(\beta) = \frac{0.693}{\beta} = \frac{0.693}{1,6068} = 0,43h$$

$$t_{1/2}(\alpha) = \frac{0.693}{\alpha} = \frac{0.693}{8,6743} = 0,079h$$

On peut trouver le temps de demi-vie graphiquement en déterminant sur l'axe des abscisses l'intervalle de temps écoulé entre la concentration C_p et la concentration

$\frac{C_p}{2}$ en phase d'élimination.

4.6.2. Calcul de l'aire sous la courbe ASC

L'air sous la courbe *ASC* peut être obtenu :

- graphiquement à l'aide de la méthode des trapèzes en saisissant sous Matlab les instruction suivantes :

clc

$C_p = [65,95;11,60;4,81;3,15;1,37;0,75;0]$

$t = [0,06;0,25;0,5;0,75;1;1,5;2]$

$ASC = trapz(t, C_p)$

Après l'exécution du programme, le logiciel ne donne le résultat suivant :

$ASC(0, \infty) = 11.6960 \mu\text{g} / \text{ml} \times h$

- Mathématiquement à l'aide de l'équation (3.84) :

Pour le 1^{er} jour de différents cycles chimiothérapeutique

$$ASC(0, \infty) = \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta} = \frac{128,3030}{14,5180} + \frac{13,9186}{2,1209} = 8,8375 + 6,5625 = 15,40 \mu\text{g} / \text{ml} \times h$$

Pour le 1^{er} jour du premier cycle chimiothérapeutique :

$$ASC(0, \infty) = \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta} = \frac{117,6268}{11,1421} + \frac{6,1831}{1,4065} = 14,95 \mu\text{g} / \text{ml} \times h$$

Et pour le 5^{ème} jour du premier cycle chimiothérapeutique :

$$ASC(0, \infty) = \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta} = \frac{86,7019}{8,6743} + \frac{6,1664}{1,6068} = 13,83 \mu\text{g} / \text{ml} \times h$$

4.6.3. Calcul du volume de distribution

Dans notre modèle bicompartmental on peut évaluer plusieurs volume de distribution tel que : le volume du compartiment central V_1 , V_β et V_{extrap} .

D'après les équations (3.96), (3.97) et (3.98) on a :

Pour le 1^{er} jour de différents cycles chimiothérapeutique :

$$V_1 = \frac{Dose}{A+B} = \frac{594}{128,3030+13,9186} = \frac{594}{142,22} = 4,17 l / m^2$$

$$V_\beta = \frac{Dose}{\beta \cdot AUC(0, \infty)} = \frac{594}{2,1209 \times 15,40} = \frac{594}{32,66} = 18,18 l / m^2$$

$$V_{extrap} = \frac{Dose}{B} = \frac{594}{13,9186} = 96,06 l / m^2$$

Pour le 1^{er} jour du premier cycle chimiothérapeutique :

$$V_1 = \frac{Dose}{A+B} = \frac{594}{117,6268 + 6,1831} = \frac{594}{123,8099} = 11,234 l / m^2$$

$$V_{\beta} = \frac{Dose}{\beta \cdot AUC(0, \infty)} = \frac{594}{1,4065 \times 14,95} = \frac{594}{21,027} = 28,25 l / m^2$$

$$V_{extrap} = \frac{Dose}{B} = \frac{594}{6,1831} = 42,67 l / m^2$$

Et pour le 5^{ème} jour du premier cycle chimiothérapeutique :

$$V_1 = \frac{Dose}{A+B} = \frac{594}{86,7019 + 6,1664} = \frac{594}{92,86} = 6,39 l / m^2$$

$$V_{\beta} = \frac{Dose}{\beta \cdot AUC(0, 2h)} = \frac{594}{1,6068 \times 13,83} = \frac{594}{22,22} = 26,73 l / m^2$$

$$V_{extrap} = \frac{Dose}{B} = \frac{594}{6,1664} = 96,32 l / m^2$$

4.6.4. Calcul de La clairance plasmatique totale

La clairance plasmatique total peut être évaluée par l'équation (3.92) :

Pour le 1^{er} jour de différents cycles chimiothérapeutique :

$$Cl_p = \beta \cdot V_{\beta} = 2,1209 \times 18,18 = 38,55 l / h.m^2$$

Pour le 1^{er} jour du premier cycle chimiothérapeutique :

$$Cl_p = \beta \cdot V_{\beta} = 1,4065 \times 28,25 = 39,73 l / h.m^2$$

Et pour le 5^{ème} jour du premier cycle chimiothérapeutique :

$$Cl_p = \beta \cdot V_{\beta} = 1,6068 \times 26,73 = 42,95 l / h.m^2$$

4.6.5. Calcul des constantes de vitesse de transfert

Les constantes de vitesse de transfert qui décrivent les échanges entre compartiments sont calculées par les équations (3.71), (3.72) et (3.74) :

Pour le 1^{er} jour de différents cycles chimiothérapeutique

$$k_{21} = \frac{A \times \beta + B \times \alpha}{A+B} = \frac{128,3030 \times 2,1209 + 13,9186 \times 14,5180}{128,3030 + 13,9186} = \frac{272,117 + 202,070}{142,22} = \frac{474,188}{142,22} = 3,33 h^{-1}$$

$$\boxed{k_{21} = 3,33 h^{-1}}$$

$$k_{10} = \frac{\alpha \times \beta}{k_{21}} = \frac{14,5180 \times 2,1209}{3,33} = \frac{30,79}{3,33} = 9,23 h^{-1}$$

$$k_{10} = 9,23h^{-1}$$

$$k_{12} = \alpha + \beta - k_{21} - k_{10} = 14,5180 + 2,1209 - 3,33 - 9,23 = 4,069h^{-1}$$

$$k_{12} = 4,069h^{-1}$$

Pour le 1^{er} jour du premier cycle chimiothérapeutique :

$$k_{21} = \frac{A \times \beta + B \times \alpha}{A + B} = \frac{117,6268 \times 1,4065 + 6,1831 \times 11,1421}{117,6268 + 6,1831} = 1,89h^{-1}$$

$$k_{21} = 1,89h^{-1}$$

$$k_{10} = \frac{\alpha \times \beta}{k_{21}} = \frac{11,1421 \times 1,4065}{1,89} = 8,28h^{-1}$$

$$k_{10} = 8,28h^{-1}$$

$$k_{12} = \alpha + \beta - k_{21} - k_{10} = 11,1421 + 1,4065 - 1,89 - 8,28 = 2,37h^{-1}$$

$$k_{12} = 2,37h^{-1}$$

Et pour le 5^{ème} jour du premier cycle chimiothérapeutique :

$$k_{21} = \frac{A \times \beta + B \times \alpha}{A + B} = \frac{86,7019 \times 1,6068 + 6,1664 \times 8,6743}{86,7019 + 6,1664} = 2,07h^{-1}$$

$$k_{21} = 2,07h^{-1}$$

$$k_{10} = \frac{\alpha \times \beta}{k_{21}} = \frac{8,6743 \times 1,6068}{2,07} = 6,73h^{-1}$$

$$k_{10} = 6,73h^{-1}$$

$$k_{12} = \alpha + \beta - k_{21} - k_{10} = 8,6743 + 1,6068 - 2,07 - 6,73 = 1,49h^{-1}$$

$$k_{12} = 1,49h^{-1}$$

$$k_{21} = 2,07h^{-1}$$

$$k_{10} = \frac{\alpha \times \beta}{k_{21}} = \frac{8,6743 \times 1,6068}{2,07} = 6,73h^{-1}$$

$$k_{10} = 6,73h^{-1}$$

$$k_{12} = \alpha + \beta - k_{21} - k_{10} = 8,6743 + 1,6068 - 2,07 - 6,73 = 1,49h^{-1}$$

$$k_{12} = 1,49h^{-1}$$

Les principaux paramètres pharmacocinétique du 5-Fluorouracile sont classés dans le tableau (4.30)

Tableau (4.30) Principaux paramètres pharmacocinétique du 5-Fluorouracile

Paramètres	Symbols	1 ^{er} jour différents cycles chimiothérapeutiques			1 ^{er} cycle chimiothérapeutique	
		Quartile 1	Médiane	Quartile 3	1 ^{er} jour	5 ^{ème} jour
Le temps de demi-vie	$t_{1/2}(\beta)$	0,150 h	0,326 h	0,33 h	0,49 h	0,43 h
	$t_{1/2}(\alpha)$	0,013 h	0,047 h	0,036 h	0,062 h	0,079 h
L'air sous la courbe	ASC	13,86 $\mu\text{g/ml.h}$	15,40 $\mu\text{g/ml.h}$	22,92 $\mu\text{g/ml.h}$	14,95 $\mu\text{g/ml.h}$	13,83 $\mu\text{g/ml.h}$
Le volume de distribution	V_1	1,58 l/m^2	4,17 l/m^2	2,30 l/m^2	11,234 l/m^2	6,39 l/m^2
	V_β	9,32 l/m^2	18,18 l/m^2	12,54 l/m^2	28,25 l/m^2	26,73 l/m^2
	V_{extrap}	18,31 l/m^2	96,06 l/m^2	27,54 l/m^2	42,67 l/m^2	96,32 l/m^2
La clairance plasmatique totale	Cl_p	42,83 l/h.m^2	38,55 l/h.m^2	25,91 l/h.m^2	39,73 l/h.m^2	42,95 l/h.m^2
Les constantes de vitesse de transfert	k_{10}	8,55 h^{-1}	9,23 h^{-1}	3,47 h^{-1}	8,28 h^{-1}	6,73 h^{-1}
	k_{12}	27,117 h^{-1}	4,07 h^{-1}	11,22 h^{-1}	2,37 h^{-1}	1,49 h^{-1}
	k_{21}	19,40 h^{-1}	3,33 h^{-1}	6,25 h^{-1}	1,89 h^{-1}	2,07 h^{-1}

CONCLUSION GENERALE

Cette étude avait pour objectif la détermination des principaux paramètres pharmacocinétiques du 5-fluorouracile, un agent anticancéreux très utilisé dans le traitement de plusieurs types de cancer notamment les cancers qui siègent le tube digestif tel que le cancer colorectal, afin de prévenir les effets toxiques de ce médicament et d'optimiser son efficacité thérapeutique.

Le calcul des paramètres pharmacocinétiques s'effectue à partir de données expérimentales obtenues chez des patients souffrant du cancer du colon et traités par une chimiothérapie à base de 5-fluorouracile. Il s'agit le plus souvent de l'évolution des concentrations au cours du temps.

Dans ce travail, on a présenté une nouvelle méthode de dosage plasmatique du 5-fluorouracile fondée sur une double extraction en phase liquide et en phase solide suivie d'une analyse chromatographique par HPLC.

L'extraction sur phase solide a permis d'éliminer la quasi-totalité des substances endogènes plasmatiques extraits lors de l'extraction liquide-liquide, et plus particulièrement les produits dont les temps de rétention sont très proches de ceux du 5-fluoro-uracile et du standard interne utilisé.

Pour expliquer les variations de concentration observées, on se sert de la notion de modèles pharmacocinétiques compartimentaux dans lesquels l'organisme est représenté par un ou plusieurs compartiments. Avec cette notion de modèle, l'évolution des concentrations sanguines au cours du temps peut être décrite par des équations mathématiques simples. La résolution de ces équations permet de calculer les paramètres pharmacocinétiques du médicament.

Dans le cadre de ce travail, on a utilisé l'algorithme de Levenberg-Marquardt parce qu'elle possède l'intérêt de converger très vite dès que l'on est proche de la solution. Cette méthode est une combinaison astucieuse des deux méthodes qui évite aussi leurs propres limitations.

Due à la grande variabilité pharmacocinétique du 5-fluorouracile, on peut utiliser un modèle monocompartimental ou un modèle bicompartimental pour

décrire le devenir de ce médicament à l'intérieur du corps humain. Dans ce travail on a utilisé les deux modèles pour le but d'en choisir le meilleur.

En comparant les résultats (tableaux 4.5 , 4.6, 4.7, 4.20 et 4.21) obtenus par notre modèle monocompartimental avec ceux observés après le dosage plasmatique du 5-fu, on constate que les résidus et les écarts relatifs sont considérablement augmenté à partir de la troisième point. Les tableaux (4.26) et (4.28) montrent que la variance des résidus est plus grande; cela nous permet de conclure que le modèle choisi est insuffisant pour étudier la pharmacocinétique du 5-FU. Ce qui signifie que la quantité injectée subit simultanément des processus d'éliminations et également des processus de distribution (diffusion).

D'après les résultats des tableaux (4.14, 4.15, 4.16, 4.24 et 4.25), on remarque que les résidus et les écarts relatifs sont très petits de l'ordre de [(0,0000519, 0.000125%), (0,0001854 , 0,0002811%)]. Les tableaux (4.27 et 4.29) montrent que les variances des résidus sont très petits de l'ordre de (0,1131, 0.088, 0,0101). D'après tout ça on peut dire alors que le modèle bicompartimental est très suffisant pour décrire les phénomènes de transfert et de diffusion du 5-FU dans l'organisme humain.

Après l'administration intraveineuse, la concentration plasmatique du 5-FU diminue rapidement dans un délai de 15 mn. Ça est dû à la dilution du médicament dans l'espace extravasculaire et sa métabolisation rapide, avec un temps de demi-vie terminal $t_{1/2}(\beta) = 20mn (0.32h)$; le médicament est pratiquement disparu après 2h (fig.4.1).

L'intensité de la diffusion du 5-FU dans l'organisme semble faible (pour la médiane et pour le premier et le troisième quartile) , avec un volume de distribution $V_{\beta} = 9,32 \text{ l/m}^2$, $18,18 \text{ l/m}^2$ et $12,54 \text{ l/m}^2$ mais elle est un peu importante pour le deuxième groupe de patient (1^{er} et 5^{ème} jour du premier cycle chimiothérapeutique), avec un volume de distribution $V_{\beta} = 28,25 \text{ l/m}^2$ et $26,73 \text{ l/m}^2$. Ce paramètre nous permet de déterminer la dose permettant d'obtenir une concentration sanguine donnée en administration intraveineuse directe.

La clairance plasmatique du 5-FU est de l'ordre de $38,55 \text{ l/h.m}^2$ et $42,83 \text{ l/h.m}^2$; ce qui signifie que l'élimination globale de ce médicament est importante par contre l'exposition systémique au 5-FU, traduite par AUC (de l'ordre de $13,83 \text{ } \mu\text{g/ml.h}$ à $22,92 \text{ } \mu\text{g/ml.h}$) est moins importante.

Les paramètres pharmacocinétiques du 5-FU pour le deuxième groupe de patients (1^{er} et 5^{ème} jour du 1^{er} cycle chimiothérapeutique) sont presque les mêmes, avec l'exception du volume du compartiment central et du V_{extrap} .

Connaissant ces paramètres pharmacocinétiques, on peut établir un schéma posologique pour différents sous-groupes de sujets (sujets sans particularité, sujets âgés, patients insuffisants rénaux, etc...). Le calcul des paramètres pharmacocinétiques individuels participe à l'adaptation fine de la posologie, nécessaire dans certaines situations. Donc il est très important pour la conduite optimale d'un traitement de réaliser des dosages de médicaments chez les patients traités. C'est ce qu'on appelle le suivi thérapeutique pharmacologique.

Appendice A

LISTE DES SYMBOLES ET ABREVIATIONS

Symboles	Unité	Description
ASC	$\mu\text{g/ml}\times\text{h}$	Aire sous la courbe.
Cl_p	ml/h	Clairance plasmatique totale.
k_{10}	h^{-1}	Constante de vitesse de transfert du compartiment 1 vers l'extérieur.
k_{12}	h^{-1}	Constante de vitesse de transfert du compartiment 1 vers le compartiment 2.
k_{21}	h^{-1}	Constante de vitesse de transfert du compartiment 2 vers le compartiment 1.
t_α	h	Temps de demi vie de la phase de distribution.
t_β	h	Temps de demi vie de la phase de distribution.
V_1	l/kg	Volume du compartiment central.
V_β	l/kg	Volume de distribution de la phase terminal.

APPENDICE B

LEXIQUE

Adénocarcinome : type de cancer qui se développe à partir des glandes (sein, thyroïde, etc.) ou du revêtement d'une glande (ovaire, rectum).

Alopécie : perte des cheveux et des poils. C'est un effet secondaire temporaire de certains médicaments de chimiothérapie.

Anabolisme : Phase du métabolisme comprenant les phénomènes de biosynthèse.

Anémie : diminution du nombre de globules rouges dans le sang, qui peut se traduire par une grande fatigue, une pâleur, un essoufflement.

Antagoniste : Se dit d'un médicament qui entrave ou inhibe l'action d'un autre médicament. | Substances pharmaceutiques antagonistes (opposé à synergique)

Anticoagulant : médicament qui empêche la coagulation du sang, rendant ainsi le sang plus fluide.

Aplasie : très forte diminution des globules blancs, accompagnée d'une baisse des autres éléments du sang (globules rouges et plaquettes). C'est un effet secondaire temporaire de certains médicaments de chimiothérapie.

Apoptose : Mort génétiquement autoprogrammée d'une cellule.« L'apoptose s'accompagne d'une fragmentation des chromosomes conduisant à leur destruction

Biopsie : prélèvement qui consiste à enlever un petit morceau de tissu* afin de l'analyser au microscope.

Chimiosensible : se dit d'une tumeur cancéreuse qui réagit aux médicaments de chimiothérapie, notamment lorsque la taille de la tumeur diminue sous l'effet d'une chimiothérapie.

Carcinome : Tumeur cancéreuse épithéliale ou glandulaire.

Catabolisme : Phase du métabolisme qui comprend les processus de dégradation des composés organiques, avec dégagement d'énergie sous forme de chaleur ou de réactions chimiques et élimination des déchets.

Cure : traitement médical de durée déterminée.

Facteur de risque : élément qui peut favoriser le développement d'un cancer ou sa récurrence.

Ganglion : petit renflement réparti le long des vaisseaux lymphatiques. Les ganglions jouent un rôle essentiel dans la protection du corps contre les infections ou les cellules cancéreuses.

Globule blanc : cellule qui combat les infections. Les globules blancs se trouvent dans la lymphe et dans le sang.

Globule rouge : cellule qui se trouve dans le sang et qui lui donne sa couleur rouge. Les globules rouges servent à transporter l'oxygène.

Greffe cancéreuse : cellules cancéreuses qui se sont détachées de la tumeur et qui se sont propagées dans un autre endroit de l'organisme.

Infection : présence d'un microbe dans l'organisme qui entraîne des conséquences sur le plan médical.

IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) : technique d'examen qui montre des images d'une partie du corps ou des organes.

Lymphatique : se dit du réseau de petits vaisseaux qui transportent la lymphe. L'ensemble de ces vaisseaux et des ganglions forme le système lymphatique.

Lympe : liquide légèrement coloré dans lequel baignent les cellules. La lymphe transporte et évacue les déchets des cellules.

Malin/maligne : se dit d'une tumeur cancéreuse.

Métastase : cellule cancéreuse qui provient d'un cancer initial, qui a migré et qui s'est développée dans un autre organe.

Moelle osseuse : substance qui se trouve à l'intérieur des os et qui produit les différentes cellules du sang (globules rouges, globules blancs et plaquettes).

Oncogène : Qui favorise le développement des tumeurs.

Perfusion : injection goutte à goutte de médicament liquide dans les veines (lors d'une chimiothérapie* par exemple).

Plèvre : Chacune des deux membranes séreuses qui enveloppent les poumons.

Polymorphe : Qui est sujet à changer de forme; qui peut se présenter sous des formes, des apparences différentes.

Polype : Tumeur, excroissance fibreuse ou muqueuse, implantée par un pédicule.

Récidive : réapparition des signes ou des symptômes signalant la présence du cancer après une rémission.

Rémission : diminution ou disparition des signes et des symptômes d'une maladie.

Stade : ensemble des informations sur la taille de la tumeur, l'envahissement des ganglions et la présence éventuelle de métastases.

Symptôme : manifestation anormale provoquée par la maladie sur l'organisme.

Tissu : ensemble de cellules qui ont une même fonction.

Tumeur : masse de cellules qui forment une boule. Il existe des tumeurs bénignes et des tumeurs malignes.

Tumeur primitive : tumeur à partir de laquelle s'échappent des cellules cancéreuses qui vont former des métastases.

Tumeur maligne : tumeur cancéreuse.

REFERENCES

1. B. Tranchand., «Guide pratique de pharmacocinétique clinique en oncologie», Ed. Frison-Roche., 1997.
2. J.M. Joulia, F. Pinguet, P.Y. Grosse, C. Astre, F. Bressolle, «Determination of 5-fluorouracil and its main metabolites in plasma by high-performance liquid chromatography: Application to a pharmacokinetic study.», *Journal of Chromatography B*, 692 (1997) 427-435.
3. R.A. Coe, R.A. Earl, T.C. Johnson, J.W. Lee., «Determination of 5-fluorouracil in human plasma by a simple and sensitive reversed-phase HPLC method 1.», *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 14 (1996) 1733-1741.
4. Walter J. Loos*, Peter de Bruijn, Lia van Zuylen, Jaap Verweij, Kees Nooter, Gerrit Stoter, Alex Sparreboom., «Determination of 5-fluorouracil in microvolumes of human plasma by solvent extraction and high-performance liquid chromatography.», *Journal of Chromatography B*, 735 (1999) 293-297.
5. R.B. Diasio, B.E. Harris, «Clinical pharmacology of 5-fluorouracil», *Clin. Pharmacokinet*, 16 (1989) 215.
6. Catherine Terret, MD, Eric Erdociain, PharmD, Rosine Guimbaud, MD, Michèle Boisdron-Celle, PhD, Howard L. McLeod, PharmD, Régine Féty-Deporte, PhD, Thierry Lafont, Erick Gamelin, MD, Roland Bugat, MD, Pierre Canal, PhD, and Etienne Chatelut, PhD, «Dose and time dependencies of 5-fluorouracil pharmacokinetics.», *Clin. Pharmacol. Ther.* 2000, 68, 270-9.
7. Ossama T. Fahmy, Mohamed A. Korany, Hadir M. Maher, «High performance liquid chromatographic determination of some co-administered anticancer drugs in

pharmaceutical preparations and in spiked human plasma.», *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 34 (2004) 1099-1107.

8. Hao-jie Lua,b, Yin-long Guoa ,*, Hong Zhangb, Qing-yu Oub, «Rapid determination of 5-fluorouracil in plasma using capillary electrophoresis.», *Journal of Chromatography B*, 788 (2003) 291-296

9. John, M. Quigley, David, G. Lloyd, «A topological study of prodrugs of 5-fluorouracil.», *International Journal of Pharmaceutics*, Volume 231, Issue 2, 14 January 2002, Pages 241-251

10. Rossella Pisano 1, Massimo Breda, Simona Grassi, Christopher A. James, «Hydrophilic interaction liquid chromatography–APCI–mass spectrometry determination of 5-fluorouracil in plasma and tissues.», *Journal of pharmaceutical and Biomedical Analysis* xxx (2005) xxx-xxx

11. Saif Eddine Gamaoun a, Saad Saguem., «Extraction sur phase solide et analyses par HPLC du 5-fluoro-uracile plasmatique», *C. R.. Chimie* 8 (2005) 1688-1693.

12. D. Machover, «A comprehensive review of 5-fluoro-uracil and leucovorin in patients with metastatic colorectal carcinoma.», *Cancer* 80 (7) (1997) 1179.

13. Rowland M, Tozer T, «Clinical pharmacokinetics, concepts and applications.» Lea and Febiger, 2ème édition, 1989.

14. Sheiner L.B., Stanski D.R., Vozeh S., Miller R.D., Ham J. «Simultaneous modelling of pharmacokinetics and pharmacodynamics: Application to d-tubocurarine.», *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1979, 25, 358-371.

15. Jacquillat Cl., «Les cancers.», Maloine, Ed., Paris, 1985.

16. Pr J.F. HERON., «Cancérologie générale.», CAEN.

17. Giordano D, Beretta_, L. Milesi, M.A. Pessi, S. Mosconi, R. Labianca, «Adjuvant treatment of colorectal cancer.», Medical Oncology Department, Gastrointestinal Oncology Unit, Riuniti Hospital, Largo Barozzi 1, 24128 Bergamo, Italy.
18. Dominique Delbeke., «Evaluation des cancers colorectaux avec la TEP.», Department of Radiology and Radiological Sciences, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee.
19. Lemaire J.-F., «Cancer : pour mieux l'éviter.», Le Point, 20 mars 1989.
20. Docteur Sylviance Olschwang, E. S ; Professeur Thierry Philip., «Cancer du colon héréditaire non polyposique.» Décembre 1997.
21. Andrieu J.-M., «Traitement des cancers.» MEDSI/McGraw-Hill éd., 1987.
22. N.C. Tebbutta, E. Cattellb, R. Midgleyb, D. Cunninghama, D. Kerrb., «Systemic treatment of colorectal cancer.», Department of Medicine, Royal Marsden.
23. P. Rougier, «Le traitement adjuvant des cancers colorectaux.», Cancerol 1992, 1 : 153-7.
24. P. Piedbois, E. Levy, J.P. Lebourgeois, M. Suyse, «Chimiothérapie des cancers du colon et du rectum en situation métastatique.», Ann. Chir. 1993, 47, n°6 480-483.
25. J.F. Seitz, PH. Rougier., «Efficacité de la chimiothérapie dans les cancers du colon.» Bull cancer (Paris) 1994, 81 : 260-76. 16. J.F. SEITZ.
26. Estelle FESTOR., «Etude des processus de chimiorésistance développés par les cellules cancéreuse colique humaines, caractérisation d'un nouveau GENE.». 2 octobre 2001.

27. R. Lombrad-Plater, X . Barth., «Cancer du colon.», Edition techniques – Encyl. Med. Chir.(Paris-France), Gastroenterologie.9-068-A10, Cancerologie, 60-9-050-A10, 1993, 118.
28. C. Klepping, J. Faivre, «Cancers colorectaux.», Gastroenterologie 1984.
29. J.F. Seitz, «Traitement adjuvant des cancers du colon.», Ann. Gastroenterol. Hepatol. 1995, 31, n°2, 83-90.
30. Docteur p.Fargeot., «Chimiothérapie antécancéreuse.», Centre georges François Leclerc Dijon., Des Dis d' oncologie 1997.
31. Conroy .T, Krakowski. I, Netter. P, Watelet M. «Pharmacologie clinique des agents de chimiothérapie anticancéreuse.», Concours médical ISSN 0010-5309 CODEN COMEAO, 1993, vol. 115, n°4, pp. 249-253, Paris
32. Stéphane Oudard, «Chimiothérapie : Principes pratiques.», Progrès en urologie ISSN 1166-7087, 2002, vol. 12, n° 1, SUP2 (43 p.) (38 ref.), pp. 19-30
33. Professeur J.F. Heron, «La chimiothérapie», Décembre 2003.
34. Antonello Di Paolo, MD, Romano Danesi, MD, Francesca Vannozzi, MD, Alfredo Falcone, MD, Enrico Mini, MD, Luca Cionini, MD, Toni Ibrahim, MD, Dino Amadori, MD, and Mario Del Tacca, MD Pisa, Livorno, Florence, and Forli., «Limited sampling model for the analysis of 5-fluorouracil pharmacokinetics in adjuvant chemotherapy for colorectal cancer. », Clinical Pharmacology & Therapeutics, Volume 72, Issue 6, Pages 627 - 637
35. E Compagnon ' , L. Thiberville b, N. Moore , C. Thudlez , C. Lacroix c., «Simple high-performance liquid chromatographic method for the quantitation of 5-fluorouracil in human plasma.», Journal of Chromatography B, 677 (1996) 380-383.

36. M.-A. Barrat-Petit a, C. Naulin-Ifi d, P. Mahler b, G. Milano c. «Dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) : rythme et conséquences Dihydropyrimidine deshydrogenase (DPD): rhythm and consequences.», *Pathologie Biologie* 53 (2005)261-264.
37. Fety R, Rolland F, Barberi-Heyob M, et al. «Clinical impact of pharmacokinetically- guided dose adaptation of 5-fluorouracil : results from a multicentric randomized trial in patients with locally advanced head and neck carcinomas.», *Clin Cancer Res* 1998 ; 4 : 2039-
38. Wempen, I. and J.J. Fox. 1964. «Spectrophotometric studies of nucleic acid derivatives and related compounds. VI. On the structure of certain 5- and 6-halogenouracils and –cytosines.» *J Am Chem Soc* 86:2474-2477.
39. Wierzchowski, K.L., E. Litonska, and D. Shugar. 1965. «Infrared and ultraviolet studies on the tautomeric equilibria in aqueous medium between monoionic species of uracil, thymine, 5-fluorouracil, and other 2,4-diketopyrimidines. », *J Am Chem Soc* 87:4621-4629.
40. Hsu, L.S.F. and T.C. Marss. 1980. «Determination of 5-fluorouracil in human plasma by high pressure ion-exchange chromatography.» *Ann Clin Biochem* 17:272-276.
41. Quebbeman, E.J., A.A.R. Hamid, N.E. Hoffman, and R.K. Ansman. 1984. «Stability of fluorouracil in plastic containers used for continuous infusion at home. », *Am J Hosp Pharm* 41:1153-1156.
42. Rudy, B.C. and B.Z. Senkowski. 1973. «Fluorouracil. In Analytical Profiles of Drug Substances», Vol. 2, Pages 221-244 Florey, K. (ed). Academic Press, New York, NY.
43. Garrett, E.R., H.J. Nestler, and A. Somodi. 1968. «Kinetics and mechanisms of hydrolysis of 5-halouracils. », *J Org Chem* 33:3460-3468.

44. Kahn, G., M.C. Curry, and R. Dustin. 1973. «UV protective effects of 5-fluorouracil and thymidine.» *Dermatologica* 147:97-103.
45. Fikus, M., K.L. Wierzchowski, and D. Shugar, «1964. Reversible photochemical transformation of 5-fluorouracil analogues and poly5-fluorouridylic acid. », *Biochem Biosphys Res Commun* 16:478-483.
46. Driessen, O., D. DeVoss, and P.J.A. Timmermans. 1978. «Absorption of fluorouracil on glass surfaces. » *J Pharm Sci* 67:1494-1495.
47. Pr.Philippe –Lechat., "Pharmacologie.", Service de pharmacologie DCEM1 2005-2006.
48. Harrison, S.D. Jr., E.P. Denine, and J.C. Peckham. 1978. «Qualitative and quantitative toxicity of single and sequential sublethal doses of 5-fluorouracil in BDF1 mice. », *Cancer Treat Rep* 62:533-545.
49. Heidelberger, C. 1982. «Pyrimidine and pyrimidine nucleoside anti-metabolites.», In *Cancer Medicine* 2nd ed. Pages 801-824 Holland J.F. and E. Frei III (eds). Lee and Febiger, Philadelphia, PA.
50. Weiss, H.D., M.D. Walker, and P.H. Wiernik. 1974. «Neurotoxicity of commonly used antineoplastic agents. », *N Engl J Med* 291:75-81.
51. Falkson, G. and E.J. Schultz. 1962. «Skin changes in patients treated with 5-fluorouracil. », *Br J Dermatol* 74_229-236.
52. Finn, C. and W. Sadee. 1975. «Determination of 5-fluorouracil (NSC-19893) plasma levels in rats and man by isotope dilution mass fragmentography. », *Cancer Chemother Pharmacol* 59:279-286.
53. Bourke, R.S., C.R. West, G. Chheda, and D.B. Tower. 1973. «Kinetics of entry and distribution of 5-fluorouracil in cerebrospinal fluid and brain following intravenous injection in a primate. » *Cancer Res* 33: 1735-1746.

54. IARC, «International Agency for Research on Cancer.» 1981. IARC Monographs 26:217-235.
55. Heidelberger, C. 1972. «The nucleotides of fluorinated pyrimidines and their biological activities. in Carbon-Fluorine Compounds.», Chemistry, Biochemistry and Biological Activities, Pages 125-140 Ciba Foundation Symposium, Elsevier, Amsterdam.
56. Sadee, W. and C.G. Wong. 1977. «Pharmacokinetics of 5-fluorouracil. Inter-relationship with biochemical kinetics in monitoring therapy. », Clin Pharmacokinet 2:437-450.
57. Ardlan, B. and R. Glazer. 1981. «An update on the biochemistry of 5-fluorouracil. » Cancer Treat Rev 8:157-167.
58. Theodore S. Lawrence, A. William Blackstock, and Cornelius McGinn, « The Mechanism of Action of Radiosensitization of Conventional Chemotherapeutic Agents.», Seminars in radiation Oncology, Vol 13, N° 1 January), 2003: pp 13-21
59. C.L. van der Wilt,' K. Smid,' G.W. Aherne,' P. Noordhuis' and G.J. Peters', « Biochemical Mechanisms of Interferon Modulation of 5-Fluorouracil Activity in Colon Cancer Cells.», Eur J Cancer. 1997 Mar;33(3):471-8.
60. James R. Bading, Antranik H. Shahinian, Melanie T. Paff, Paul B. Yoo and David W. Hsia. « Validation of Fluorouracil Metabolite Analysis in Excised Tumor.», Biochemical pharmacology . 2000, vol. 60, n°7, pp. 963-967 (14 ref.)
61. H.L. McLeod,¹ J. Sludden,¹ S.C. Hardy,¹ R.E. Lock,¹ G.M. Hawksworth^{1,2} and J. Cassidy, « Autoregulation of 5-Fluorouracil Metabolism.», European Journal of Cancer, Volume 34, Issue 10, September 1998 , pp. 1623-1627(5)
62. G.J. Peters, H.H.J. Backus, S. Freemantle, B. van Triest , G. Codacci-Pisanelli C.L. van der Wilt, K. Smid, J. Lunec, A.H. Calvert, S. Marsh, H.L. McLeod, E.

Bloemena, S. Meijer, G. Jansen, C.J. van Groeningen, H.M. Pinedo, «Induction of thymidylate synthase as a 5-fluorouracil resistance mechanism.», *Biochimica et Biophysica Acta* 1587 (2002) 194-205.

63. C. Aschele, D. Debernardis¹, R. Bandelloni¹, S. Cascinu, V. Catalano, P. Giordani³, . Barni, D. Turci, G. Drudi, S. Lonardi, L. Gallo¹, F. Maley⁸ & S. Monfardini⁷., «Thymidylate synthase protein expression in colorectal cancer metastases predicts for clinical outcome to leucovorin modulated bolus or infusional 5-fluorouracil but not methotrexate-modulated bolus 5-fluorouracil.», *Annals of Oncology* 13: 1882–1892, 2002

64. L. Westra¹, H. Hollema², M. Schaapveld³, I. Platteel², K. A. Oien⁴, W. N. Keith⁴, R. Mauritz⁵, G. J. Peters⁵, C. H. C. M. Buys¹, R. M. W. Hofstra¹ & J. Th. M. Plukker⁶., «Predictive value of thymidylate synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase protein expression on survival in adjuvantly treated stage III colon cancer patients.» , *Annals of Oncology* 16: 1646–1653, 2005

65. David C. Farrugia,² Hugo E. R. Ford,² David Cunningham, Kathleen D. Danenberg, Peter V. Danenberg, Jan Brabender, A. David McVicar, G. Wynne Aherne, Anthea Hardcastle, Keith McCarthy, and Ann L. Jackman³., «Thymidylate Synthase Expression in Advanced Colorectal Cancer Predicts for Response to Raltitrexed¹.» , *Clinical Cancer Research*, Vol. 9, 792-801, February 2003.

66. J. Escriaza, A. Aldaz, E. Calvo, J. Giraldez, «Simple and sensitive determination of 5-fluoro-uracil in plasma by highperformance liquid chromatography.» Application to clinical pharmacokinetic studies, *J. Chromatogr. B.* 736 (1999) 97.

67. W. Wattanatorn, H. McLeod, J. Cassidy, K. Kendle, «High performance liquid chromatographic assay of 5-fluoro-uracil in human erythrocytes, plasma and whole blood.» *J. Chromatogr. B.* 692 (1997) 233.

68. G. Micoli, R. Turci, M. Arpellini, C. Minoia, «Determination of 5-fluoro-uracil in environmental samples by solid-phase extraction and high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. », *Biomed. Sci. Appl.* 750 (2001) 25.
69. Federico Casale, Roberto Canaparo, Loredana Serpe, Elisabetta Muntoni, Carlo Della Pepa, Mario Costa, Lorenza Mairone, Gian Paolo Zara , Gianni Fornari, Mario Eandi, «Plasma concentrations of 5-fluorouracil and its metabolites in colon cancer patients.», *Pharmacological Research* 50 (2004) 173–179.
70. Daniele Bentué- Ferrer, Jean-Michel Reymann., «Eléments de pharmacocinétique quantitative.», *Angéiologie* ISSN 0003-3049 CODEN AGLOA5, 1996, vol. 48, n°2, pp. 69-75 (10 ref.), Paris.
71. Labaume J.P.«Pharmacocinétique. Principes fondamentaux.», Masson, Paris, 1984.
72. Aiache J.M., Besner J.G. Buri P. et al. «Traité de biopharmacie et pharmacocinétique.»
Vigot, 2ème édition, Montréal 1985.
73. Houin G.,«Pharmacocinétique», Ellipses, Paris, 1990.
74. Gibaldi M., Perrier D. «Pharmacokinetics.», M. Dekker Publications, 2ème édition, New York, 1982.
75. V. Billard. P. Marougou, S. L. Shafer, «Bases pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des perfusions à objectif de concentration.», *Anesthesiology*(112A), Pavahcs, 3801 Miranda ave, Palo Alto CA 94304.
76. Rowland M. Tozer T. «Clinical pharmacokinetics, concepts and applications.», Lea and Febiger, 2ème édition, 1989.

77. Kiechel J.R., Laurent S., Lavene D., Lavielle B. «La pharmacocinétique : ses modifications et conséquences thérapeutiques.», Les Cahiers Sandoz, Rueil Malmaison, 1980
78. Hugues F.C., Le Jeune C., La Batide Alanore S. «Thérapeutique générale.», Du développement à la prescription des médicaments, Frison-Roche, Paris, 1993.
79. Van Rossum J.M, « Kinetics of drug action.», éd., Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1977.
80. Aldo Rescignou, «Compartmental Analysis Revisited.», Pharmacological Research, Vol. 39, No. 6, 1999.
81. Guang Wu., «Sensitivity analysis of pharmacokinetic parameters in one-Compartment models.», Pharmacological Research, Vol. 41, No. 4, 2000.
82. Aldo Rescignou, «The rise and fall of compartmental Analysis.», Pharmacological Research, Vol. 44, No. 4, 2001.
83. Guang Wu., «Estimation of drug excretion rate from blood into the gut using a three-compartment closed model.», Pharmacological Research, Vol. 37, No. 2, 1998.
84. C. T. Kelly. «Iterative methods for optimization.» SIAM Press, Philadelphia, 1999.
85. J. Nocedal and S.J. Wright. Numerical optimization. Springer, New York, 1999.
86. M. Boumahrat, A. Gourdin. «Méthodes numériques appliqués.» Paris, ISBN : 2-85206-198-8.