



Morgan Craig

« Improving the Use of G-CSF During Chemotherapy
Using Physiological Mathematical Modelling :
A Quantitative Systems Pharmacology Approach »

Mardi, le 1^{er} mars 2016

À 10h00 – Salle P-217

Pavillon Roger-Gaudry

Jury de thèse

Président-rapporteur : Marc Servant

Directeur : Fahima Nekka

Codirecteur : Michael C. Mackey

Membre du jury : Leon Glass

Examinateur externe : Piet Van der Graaf

Représentant du doyen de la FESP : Yan Burelle

Résumé

La diminution des doses administrées ou même la cessation complète d'un traitement chimiothérapeutique est souvent la conséquence de la réduction du nombre de neutrophiles, qui sont les globules blancs les plus fréquents dans le sang. Cette réduction dans le nombre absolu des neutrophiles, aussi connue sous le nom de myélosuppression, est précipitée par les effets létaux non spécifiques des médicaments anti-cancéreux, qui, parallèlement à leur effet thérapeutique, produisent aussi des effets toxiques sur les cellules saines. Dans le but d'atténuer cet impact myélosuppresseur, on administre aux patients un facteur de stimulation des colonies de granulocytes recombinant humain (rhG-CSF), une forme exogène du G-CSF, l'hormone responsable de la stimulation de la production des neutrophiles et de leur libération dans la circulation sanguine. Bien que les bienfaits d'un traitement prophylactique avec le G-CSF pendant la chimiothérapie soient bien établis, les protocoles d'administration demeurent mal définis et sont fréquemment déterminés *ad libitum* par les cliniciens. Avec l'optique d'améliorer le dosage thérapeutique et rationaliser l'utilisation du rhG-CSF pendant le traitement chimiothérapeutique, nous avons développé un modèle physiologique du processus de granulopoïèse, qui incorpore les connaissances actuelles de pointe relatives à la production des neutrophiles des cellules souches hématopoïétiques dans la moelle osseuse. À ce modèle physiologique, nous avons intégré des modèles pharmacocinétiques/pharmacodynamiques (PK/PD) de deux médicaments: le PM00104 (Zalypsis®), un médicament anti-cancéreux, et le rhG-CSF (filgrastim). En se servant des principes fondamentaux sous-jacents à la physiologie, nous avons estimé les paramètres de manière exhaustive sans devoir recourir à l'ajustement des données, ce qui nous a permis de prédire des données cliniques provenant de 172 patients soumis au protocole CHOP14 (6 cycles de chimiothérapie avec une période de 14 jours où l'administration du rhG-CSF se fait du jour 4 au jour 13 post-chimiothérapie). En utilisant ce modèle physio-PK/PD, nous avons démontré que le nombre d'administrations du rhG-CSF pourrait être réduit de dix (pratique actuelle) à quatre ou même trois administrations, à condition de retarder le début du traitement prophylactique par le rhG-CSF. Dans un souci d'applicabilité clinique de notre approche de modélisation, nous avons investigué l'impact de la variabilité PK présente dans une population de patients, sur les prédictions du modèle, en intégrant des modèles PK de population (Pop-PK) des deux médicaments. En considérant des cohortes de 500 patients *in silico* pour chacun des cinq scénarios de variabilité plausibles et en utilisant trois marqueurs cliniques, soient le temps au nadir des neutrophiles, la valeur du nadir, ainsi que l'aire sous la courbe concentration-effet, nous avons établi qu'il n'y avait aucune différence significative dans les prédictions du modèle entre le patient-type et la population. Ceci démontre la robustesse de l'approche que nous avons développée et qui s'apparente à une approche de pharmacologie quantitative des systèmes (QSP).

Motivés par l'utilisation du rhG-CSF dans le traitement d'autres maladies, comme des pathologies périodiques telles que la neutropénie cyclique, nous avons ensuite soumis l'étude du modèle au contexte des maladies dynamiques. En mettant en évidence la non validité du paradigme de la rétroaction des cytokines pour l'administration exogène des mimétiques du G-CSF, nous avons développé un modèle physiologique PK/PD novateur comprenant les concentrations libres et liées du G-CSF. Ce nouveau modèle PK a aussi nécessité des changements dans le modèle PD puisqu'il nous a permis de retracer les concentrations du G-CSF lié aux neutrophiles. Nous avons démontré que l'hypothèse sous-jacente de l'équilibre entre la concentration libre et liée, selon la loi d'action de masse, n'est plus valide pour le G-CSF aux concentrations endogènes et mènerait en fait à la surestimation de la clairance rénale du médicament. En procédant ainsi, nous avons réussi à reproduire des données cliniques obtenues dans diverses conditions (l'administration exogène du G-CSF, l'administration du PM00104, CHOP14). Nous avons aussi fourni une explication logique des mécanismes responsables de la réponse physiologique aux deux médicaments.

Finalement, afin de mettre en exergue l'approche intégrative en pharmacologie adoptée dans cette thèse, nous avons démontré sa valeur inestimable pour la mise en lumière et la reconstruction des systèmes vivants complexes, en faisant le parallèle avec d'autres disciplines scientifiques telles que la paléontologie et la forensique, où une approche semblable a largement fait ses preuves. Nous avons aussi discuté du potentiel de la pharmacologie quantitative des systèmes appliquées au développement du médicament et à la médecine translationnelle, en se servant du modèle physio-PK/PD que nous avons mis au point.

Publications durant le doctorat

Craig, M., Humphries, A.R., Nekka, F. Bélair, J., Li, J., and Mackey, M.C. Neutrophil dynamics during concurrent chemotherapy and G-CSF administration: Mathematical modelling guides dose optimisation to minimise neutropenia. *Journal of Theoretical Biology*, 385, 77-89. 2015.

Craig, M., González-Sales, M., Li, J., and Nekka, F. Impact of Pharmacokinetic Variability on a Mechanistic Physiological Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Model: A Case Study of Neutrophil Development, PM00104, and Filgrastim. In: *Interdisciplinary Mathematical Research and Applications*, ed. Toni, B. Springer, New York. To appear.

Craig, M., González-Sales, M., Li, J., and Nekka, F. Approaching pharmacometrics as a palaeontologist would: Recovering the links between drugs and the body through reconstruction. *CPT: Pharmacometrics and Systems Pharmacology*. Accepted.

Craig, M., Humphries, A.R., Mackey, M.C. A mathematical model of granulopoiesis incorporating the negative feedback dynamics and kinetics of G-CSF/neutrophil binding and internalisation. *Bulletin of Mathematical Biology*. Under review. <http://arxiv.org/abs/1512.06896>

Craig, M., González Sales, M., Li, J, Nekka, F. The robust response of a physiological model of granulopoiesis to PK variability. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 42, S33. 2015. (Abstract)

Craig, M., Humphries, A.R., Li, J., Bélair, J., Mackey, M.C., Nekka, F. Mechanistic-based translational model for the optimisation of the concurrent chemotherapy and filgrastim-support. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 41, S99. 2014. (Abstract)

Craig, M., Humphries, A.R., Nekka, F., Li, J., Bélair, J., Mackey, M.C. Physiologically-Based Mathematical Modelling of Neutrophil Dynamics during Concurrent Chemotherapy and Filgrastim Support. *Blood*, 124. 5134-5134. 2014. (Abstract)