

Modèle animal

Toxicité et efficacité antitumorale de l'oxaliplatine sur l'ostéosarcome de Glasgow induit chez la souris : un modèle mathématique [☆]

Toxicity and anti-tumour efficacy of oxaliplatin on Glasgow Osteosarcoma in mice: a mathematical model.

Jean Clairambault ^{a,*}, Daniel Claude ^b, Elisabeth Filipinski ^c, Teresa Granda ^c, Francis Lévi ^c

^a Université Paris VIII, Inria et Inserm 78153 Rocquencourt, France

^b Université Paris-Sud, CNRS, Inria et Inserm E 354, Orsay, France

^c Inserm E 354, hôpital Paul-Brousse, Villejuif, France

Reçu le 12 juillet 2002 ; accepté le 22 octobre 2002

Résumé

Afin d'étudier des schémas thérapeutiques chronomodulés et leur tolérabilité dans le traitement de tumeurs par médicaments cytotoxiques administrés par voie parentérale, nous proposons un modèle mathématique de l'action d'une chimiothérapie sur la population des cellules tumorales d'une part, sur une population de cellules saines à renouvellement rapide d'autre part. L'application choisie pour l'identification des paramètres du modèle est le traitement par l'oxaliplatine de l'ostéosarcome de Glasgow chez la souris.

© 2003 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

To study time-scheduled regimens in the treatment of tumours by cytotoxic drugs delivered by IV injection, we propose a mathematical model of the action of a chemotherapy on the population of tumoral cells on the one hand, on a population of fast renewing healthy cells on the other hand. We chose for model parameter identification the treatment by oxaliplatin of Glasgow Osteosarcoma in mice.

© 2003 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : chronothérapie ; efficacité thérapeutique ; modèle mathématique

Keywords: Chronotherapy; Theoretical Models; Treatment Outcome

1. Introduction

Les modèles mathématiques et leur simulation informatique apportent à la chimiothérapie des cancers un éclairage sur l'action du médicament dans l'organisme alors même que le clinicien ne peut en connaître que des effets indirects.

Nous proposons ici un modèle pharmacodynamique « chronosensible », à base d'équations différentielles ordinaires, de l'action de l'oxaliplatine dans le traitement de l'ostéosarcome de Glasgow induit chez la souris B6D2F₁ [1]. Le langage des équations différentielles nous semble en effet indispensable pour rendre compte de l'action dynamique du traitement, en particulier dans ses relations avec les rythmes biologiques.

Les variables du modèle sont les concentrations en platine libre dans le compartiment circulant, la tumeur et la muqueuse jéjunale, la population des entérocytes jéjunaux (villosités et cryptes) et des cellules tumorales. L'oxaliplatine

[☆] X11^e colloque de l'Association de Chronobiologie Médicale, Aussois, France, janvier 2002

* Auteur correspondant. Inria-Rocquencourt, BP 105, 78153 Rocquencourt, France

Adresse e-mail : jean.clairambault@inria.fr (J. Clairambault).

[2,3], molécule d'introduction récente sur le marché, a fait ses preuves en clinique dans le traitement du cancer colorectal métastatique [4]. Son efficacité peut être appréciée expérimentalement chez l'animal sur la taille de la tumeur, et sa toxicité, sur l'aspect de sa muqueuse jéjunale. Les paramètres du modèle sont identifiés sur les données de la littérature d'une part, et sur celles, expérimentales, de notre équipe, d'autre part (évolution du poids tumoral de souris B6D2F₁ porteuses d'un ostéosarcome de Glasgow en fonction du traitement). L'oxaliplatine n'a pas de spécificité de phase du cycle cellulaire, et seules les données recueillies au laboratoire peuvent nous renseigner sur la façon dont les rythmes biologiques influent sur la réponse de l'animal au traitement. Dans ce modèle, on considère un seul type de cellules tumorales, suivant une dynamique gompertzienne. Ce modèle, simulé en SCILAB (<http://www-rocq.scilab.inria.fr>) avec ces paramètres issus de l'expérimentation animale, suggère l'intérêt en clinique d'un schéma chronomodulé par rapport à la perfusion constante des mêmes doses. Il permet d'étudier les effets sur l'efficacité thérapeutique du traitement, et sur sa tolérabilité, d'une modification des paramètres du schéma (dose quotidienne, période, début et durée de l'injection, forme de la loi de commande).

2. Matériel et méthodes

2.1. Hypothèses physiologiques de base du modèle

- L'oxaliplatine injectée diffuse sous forme de platine libre suivant une cinétique d'ordre 1 dans le compartiment plasmatique, puis de là, en parallèle, dans la muqueuse jéjunale et dans la tumeur.
- L'action du médicament est représentée par une fonction d'efficacité (fonction de Hill chronomodulée) inhibant la croissance de la population cellulaire dans chaque compartiment.
- Hors traitement, la tumeur suit une croissance de type gompertzien (cf. [5]).
- Dans la tumeur, il peut exister des cellules résistantes au traitement (Goldie-Coldman [6]).
- Hors traitement, l'élimination de cellules matures des villosités jéjunales est compensée (équilibre stable) à tout instant par l'afflux de cellules jeunes en provenance des cryptes [7,8].
- Dans la muqueuse jéjunale, seules les cellules de la crypte sont sensibles au médicament.

2.2. Mise en place du modèle

Les 6 variables d'état, ci-après désignées par **P**, **C**, **D**, **A**, **Z**, **B**, sont respectivement les concentrations en médicament actif, le platine libre, dans le plasma, la muqueuse jéjunale et la tumeur, la population des entérocytes matures (villositai-

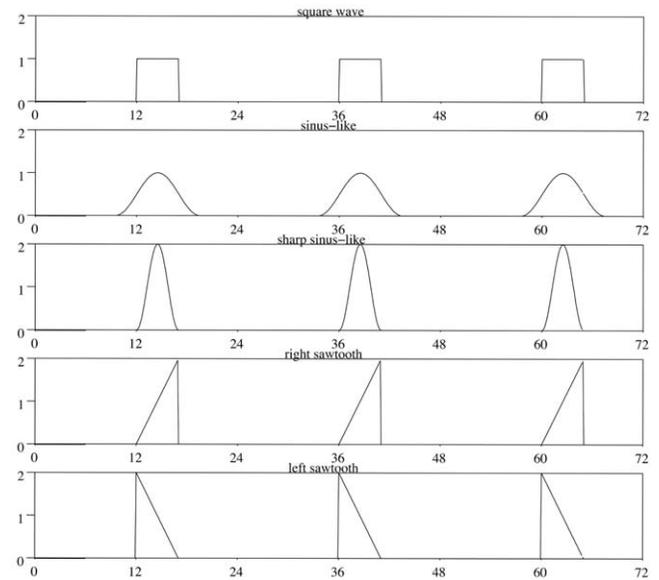


Fig. 1. Les diverses lois de commande considérées dans le modèle pour la perfusion chronomodulée de l'oxaliplatine : « créneau », sinusoïde, dents de scie D et G.

res), la population des entérocytes venant migrer par unité de temps (l'heure) des cryptes vers les villosités, et enfin la population tumorale.

2.2.1. Représentation de la concentration en platine libre (g/L)

Par une cinétique linéaire d'ordre 1 :

$\frac{dP}{dt} = -\lambda P + i_0(t)/V$ où **P** est la concentration plasmatique en platine libre, médicament actif

$\frac{dC}{dt} = -\mu C + P$ où **C** est la concentration dans le tissu sain

$\frac{dD}{dt} = -\nu D + P$ où **D** est la concentration dans la tumeur

i₀(t) est le débit instantané (µg/h) de médicament injecté à l'instant **t** : la fonction **i₀** est la loi de commande périodique de période 24 h, en « créneau », sinusoidale ou en dents de scie (cf. Fig. 1) ;

V est le volume de dilution du platine libre (mL), λ, μ, ν les paramètres de diffusion (ln 2/demi-vie).

2.2.2. Représentation de l'action (pharmacodynamique chronomodulée) du médicament : par une fonction de Hill modulée en amplitude par une sinusoïde

Fonction de toxicité dans le tissu sain : $f(C) = F \cdot [C/C_{S50}]^{gS} / (1 + [C/C_{S50}]^{gS}) \cdot \{1 + \cos 2\pi(t - \phi_S)/24\}$

Fonction d'efficacité dans la tumeur : $g(D) = H \cdot [D/D_{T50}]^{gT} / (1 + [D/D_{T50}]^{gT}) \cdot \{1 + \cos 2\pi(t - \phi_T)/24\}$

où **gS** = coefficient de Hill ; **C_{S50}** = concentration de demi-saturation ; ϕ_S = phase de toxicité maximale ; **F** : demi-toxicité maximale ; **gT** = coefficient de Hill ; **D_{T50}** = concentration de demi-saturation ; ϕ_T = phase d'efficacité maximale ; **H** : demi-efficacité maximale.

2.2.3. Représentation de la population des entérocytes jéjunaux : par un modèle oscillatoire linéaire

Approximation au voisinage de son point d'équilibre hors traitement $[\beta^{-1} \cdot (-\alpha Z_{\text{éq}} + \gamma), Z_{\text{éq}}]$ d'un système dynamique inconnu et certainement plus complexe, approximation valide de par la stabilité de cet équilibre (après perturbation, retour à l'équilibre avec oscillations amorties, [7,8]) :

- $dA/dt = Z - Z_{\text{éq}}$
où **A** est le nombre de cellules portées par les villosités jéjunales
- $dZ/dt = -[\alpha + f(C)] Z - \beta A + \gamma$
où **Z** est le nombre de cellules par unité de temps (l'heure) migrant des cryptes vers les villosités ; $Z_{\text{éq}}$ = cette valeur à l'équilibre ; $\alpha > 0$ (autorégulation) ; $\beta > 0$ (représentant une « chalone » villositaire, messenger inhibiteur de la mitose dans les cryptes), $\gamma > 0$.

2.2.4. Population tumorale : suivant une cinétique gompertzienne (cf. p. ex. [5])

$$dB/dt = -a \cdot B \cdot \ln(B/B_{\text{max}}) - g(D) \cdot B \cdot (1 + B^q)/2$$

où **B** est le nombre de cellules tumorales ; B_{max} : valeur asymptotique de **B** ; **a** : exposant de tempérance gompertzien ; si B_0 est la valeur initiale de **B** et $B_{\text{max}} = B_0 \cdot e^{G/a}$, alors **G** est l'exposant de croissance initiale ($dB/dt = G \cdot e^{-a(t-t_0)}$. **B** hors traitement). $B \cdot (1 - B^q)/2$ est la population des cellules résistantes (d'après Goldie-Coldman), où **q** est – 2 fois la probabilité pour une cellule de développer une résistance au traitement (de plus, si $B < 1$, $B = 0$) [6].

2.3. Identification des paramètres : données expérimentales du laboratoire ou de la littérature

Paramètres de diffusion : $V = 10\text{mL}$, $\lambda = 6$, $\mu = 0.02$, $\nu = 0.03$ (d'après [2]). Hypothèse du laboratoire (fait d'observation) : ϕ_T = phase d'efficacité antitumorale maximale = 12 + ϕ_S = phase de toxicité minimale pour le tissu sain. Phase d'injection optimale (bolus) observée au laboratoire : $\phi_{\text{opt}} = 15$ h, d'où par identification empirique dans le modèle, $\phi_T = 21$ h et $\phi_S = 9$ h. gS et $gT = 1$ (en l'absence d'évaluation, on choisit une cinétique michaélienne pour l'action du médicament), C_{S50} et $D_{T50} = 10$ (valeurs arbitraires dont le choix, en l'absence — provisoire ? — de données permettant de les évaluer, a pour effet de ramener ces fonctions d'efficacité dans la zone linéaire). Pour les oscillations de la population des entérocytes, point d'équilibre $[A_{\text{éq}} = \beta^{-1}(-\alpha Z_{\text{éq}} + \gamma) = 10^6$, $Z_{\text{éq}} = 16500]$, période (6 jours) et facteur d'amortissement (1/3) ont été choisies d'après [7] et [8] : d'où α , β , γ à l'aide d'un calcul. Paramètres estimés d'après nos données expérimentales (soit sans traitement, soit avec traitement par 4 injections en bolus à 24 h d'intervalle) : $G = 0,025$, $a = 0,015$, $F = 0,5$, $H = 1$. **q** a été fixé à 0 ou à -0,002 [6]. Valeurs initiales : $P_0 = C_0 = D_0 = 0$, $A_0 = A_{\text{éq}} = 10^6$, $Z_0 = Z_{\text{éq}} = 16500$, $B_0 = 10^6$.

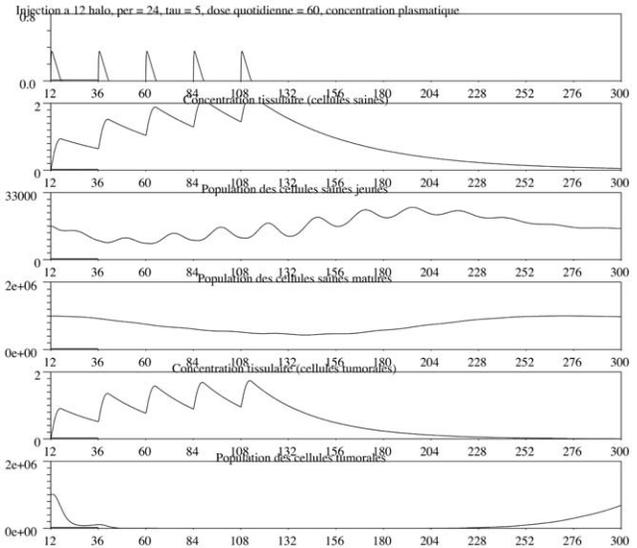


Fig. 2. Simulation du modèle : de haut en bas, les variables **P**, **C**, **Z**, **A**, **D**, **B**. Les équations différentielles ont été intégrées sur 288 h en commençant par une cure de 5 j (dose quotidienne 60 µg, durée 5 h, début à 12 hadl). La loi de commande est ici en dents de scie G.

3. Résultats théoriques (simulations en SCILAB : <http://www-rocq.inria.fr/scilab>, Fig. 2)

3.1. Situation de soins curatifs « agressifs » : on privilégie l'efficacité antitumorale du traitement

Le critère est, pour une dose quotidienne fixée ici à 60 µg de platine libre (ce qui est dans la gamme utilisée dans notre laboratoire : pour une souris de 30 g, cette dose correspond à une dose de 4 mg kg⁻¹ j⁻¹ d'oxaliplatine), en faisant varier durée et heure (ou « phase ») de début d'injection, l'obtention du plus petit nombre de cellules tumorales en fin de traitement, sans s'occuper de sa toxicité. Le traitement consiste en une seule cure de 5 j consécutifs. Les résultats sont donnés ici pour **q** = 0 (pas de résistance). Pour la loi de commande de référence (le « créneau », Fig. 1), le meilleur résultat théorique (4 cellules tumorales résiduelles) est obtenu avec une durée de 5 h et un début à 12 hadl (= heures après le début de la lumière) ; le respect de la phase optimale de début est essentiel : une perfusion constante fait moins bien (16 cellules) qu'un schéma chronomodulé à phase optimale 12 hadl, mais mieux que le même à 0 hadl, phase donnant, pour une durée de perfusion de 5 hs, le moins bon résultat (52 cellules). D'autre part, la loi de forme sinusoidale donne toujours un résultat moins bon que le créneau pour la même dose quotidienne, la même durée et la même phase de perfusion ; mais parmi les lois de commande considérées, le meilleur résultat (3 cellules) a été obtenu pour la loi en dents de scie G, une durée de perfusion de 2 h et un début à 14 hadl (pourtant, cette dernière loi n'est pas utilisée en clinique, une élévation brusque de la concentration en oxaliplatine provoquant un laryngospasme mal toléré par le patient).

3.2. Situation de soins « peu toxiques » : on privilégie la tolérabilité du traitement

Le critère est ici, pour une valeur inférieure limite de la population des entérocytes matures à ne dépasser en aucun cas (arbitrairement fixée à 600 000, pour une population à l'équilibre $A_{\text{éq}} = 10^6$), en faisant varier dose quotidienne, durée et heure de début d'injection, l'obtention du plus petit nombre de cellules tumorales en fin de traitement. On obtient le meilleur résultat théorique (516 cellules tumorales résiduelles) pour une dose de 45 μg , une durée de 1 h, un début à 14 hadl et une loi de commande en dents de scie D. Pour une perfusion constante, le même critère (conserver 600 000 entérocytes) impose de ne pas dépasser 34 μg , laissant 2626 cellules tumorales résiduelles.

4. Conclusion

Ce modèle, dont les paramètres ont ici été identifiés chez l'animal, montre l'intérêt théorique d'une thérapie chronomodulée, quand elle est bien conduite, par rapport à une perfusion constante. Il permet de proposer chez l'homme d'une part des lois de commande a priori meilleures que la loi de forme sinusoïdale classique, d'autre part, en fonction de la situation clinique (soins « peu toxiques », où on cherche d'abord à minimiser la toxicité, ou curatifs plus « agressifs ») des stratégies thérapeutiques adaptées. En particulier lorsque

le choix est fait de privilégier la tolérabilité du traitement, il montre qu'un schéma chronomodulé permet, par rapport à la perfusion constante, d'augmenter la dose quotidienne injectée, et donc l'efficacité antitumorale.

Références

- [1] Granda TG, D'Attino R-M, Filipinski E, et al. Circadian optimization of irinotecan and oxaliplatin efficacy in mice with Glasgow osteosarcoma. *Brit. J. Cancer* 2002;86:999–1005.
- [2] Boughattas NA, Lévi F, et al. Circadian Rhythm in Toxicities and Tissue Uptake of 1,2-diamminocyclohexane(*trans*-1)oxaloplatinum(II) in Mice. *Cancer Research* 1989;49:3362–8.
- [3] Lévi F, Metzger G, Massari C, Milano G. Oxaliplatin: Pharmacokinetics and Chronopharmacological Aspects. *Clin. Pharmacokinet.* 2000;38:1–21.
- [4] Lévi F, Perpoint B, et al. Oxaliplatin Activity against Metastatic Colorectal Cancer. A Phase II Study of 5-Day Continuous Venous Infusion at Circadian Rhythm Modulated Rate. *Eur J Cancer* 1993; 29A(9):1280–4.
- [5] Edelstein-Keshet L. *Mathematical Models in Biology*. N-Y: McGraw-Hill; 1988.
- [6] Goldie JH, Coldman AJ. A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep* 1979;63:1727–33.
- [7] Wright N, Alison M. *The biology of epithelial cell populations*, Vol.2. Oxford: Clarendon Press; 1984 chap. 23.
- [8] Potten CS, Loeffler M. Stem cells: attributes, cycles, spirals, pitfalls and uncertainties. Lessons for and from the crypt. *Development* 1990; 110:1001–20.