HAL
open science

Modélisation par une approche de population de l'effet des facteurs de croissance granulocytaire lors de neutropénies chimio-induites

Pauline Macaire

To cite this version:

Pauline Macaire. Modélisation par une approche de population de l'effet des facteurs de croissance granulocytaire lors de neutropénies chimio-induites. Pharmacologie. Université Bourgogne Franche-Comté, 2020. Français. NNT : 2020UBFCJ001 . tel-02991544

HAL Id: tel-02991544

https://theses.hal.science/tel-02991544v1

Submitted on 6 Nov 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE BOURGOGNE FRANCHE-COMTE

École doctorale « Environnement - Santé » n°554

Laboratoire INSERM U1231 - Lipides, Nutrition, Cancer

Modélisation par une approche de population de l'effet des facteurs de croissance granulocytaire lors de neutropénies chimio-induites

Par Pauline MACAIRE

Pour l'obtention du grade de docteur de l'Université de Bourgogne Franche-Comté

Discipline : Sciences de la vie et de la santé

Spécialité : Pharmacocinétique

Dirigée par le Pr. Charles COUTANT et le Dr. Antonin SCHMITT

Présentée et soutenue publiquement à Dijon le 21 octobre 2020

MEMBRES DU JURY :

Pr. François GHIRINGHELLI	PU-PH - Université de Bourgogne	*Président*
Dr. Florence GATTACCECA	MCF - Aix-Marseille Université	*Rapporteur*
Pr. Benoit YOU	PU-PH - Université Claude Bernard Lyon 1	*Rapporteur*
Pr. Jean-Louis MERLIN	PU-PH - Université de Lorraine	*Examinateur*
Pr. Charles COUTANT	PU-PH - Université de Bourgogne	*Directeur*
Dr. Antonin SCHMITT	MCU-PH - Université de Bourgogne	*Co-directeur*

UNIVERSITE DE BOURGOGNE FRANCHE-COMTE

École doctorale « Environnement - Santé » n°554

Laboratoire INSERM U1231 - Lipides, Nutrition, Cancer

Modélisation par une approche de population de l'effet des facteurs de croissance granulocytaire lors de neutropénies chimio-induites

Par Pauline MACAIRE

Pour l'obtention du grade de docteur de l'Université de Bourgogne Franche-Comté

Discipline : Sciences de la vie et de la santé

Spécialité : Pharmacocinétique

Dirigée par le Pr. Charles COUTANT et le Dr. Antonin SCHMITT

Présentée et soutenue publiquement à Dijon le 21 octobre 2020

MEMBRES DU JURY :

Pr. François GHIRINGHELLI	PU-PH - Université de Bourgogne	*Président*
Dr. Florence GATTACCECA	MCF - Aix-Marseille Université	*Rapporteur*
Pr. Benoit YOU	PU-PH - Université Claude Bernard Lyon 1	*Rapporteur*
Pr. Jean-Louis MERLIN	PU-PH - Université de Lorraine	*Examinateur*
Pr. Charles COUTANT	PU-PH - Université de Bourgogne	*Directeur*
Dr. Antonin SCHMITT	MCU-PH - Université de Bourgogne	*Co-directeur*

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier l'unité *INSERM 1231* ainsi que le Centre Georges-François Leclerc de m'avoir accueillie et de m'avoir permis de me former et d'évoluer au sein des différentes équipes durant ces 3 années de doctorat.

Merci à Monsieur François GHIRINGHELLI d'avoir accepté de présider ce jury. Votre implication dans cette étude a été plus que précieuse pour la réalisation de ce travail. Merci d'avoir toujours été disponible lorsque j'ai eu besoin de conseils pour avancer dans ma recherche.

Je tiens à remercier les rapporteurs de cette thèse, Madame Florence GATTACCECA et Monsieur Benoit YOU, pour l'intérêt qu'ils ont manifesté à l'égard de cette thématique de thèse et d'avoir porté un regard attentif et critique sur ce travail de recherche.

Un grand merci à Monsieur Jean-Louis MERLIN, pour avoir accepté une nouvelle fois de juger mon travail. Après avoir participé à mon jury de thèse d'exercice, je suis ravie et honorée que vous puissiez évaluer cette thèse de science en tant qu'examinateur.

Je tiens également à remercier chaleureusement mon directeur de thèse, Monsieur Charles COUTANT. Ces quatre années passées au CGFL m'ont permis de m'épanouir et de m'enrichir de connaissances au fil de mes stages et je suis fière d'avoir pu participer aux activités tant cliniques que de recherche au sein de cet établissement renommé. Grace à vous, j'ai pu accéder à ce long, fastueux mais également incroyable périple qu'est la thèse de science et je vous en suis reconnaissante. Veuillez recevoir, Professeur, l'assurance de ma respectueuse et entière considération.

Mes sincères remerciements s'adressent à mon co-directeur, Monsieur Antonin SCHMITT, pour la confiance qu'il m'a accordée et pour m'avoir suivi continuellement, avec bienveillance et rigueur scientifique, afin d'aboutir à la finalité de ce travail de thèse. Je lui suis également reconnaissante pour le temps conséquent qu'il m'a accordé, ses qualités pédagogiques et scientifiques, sa franchise et son sens du détail. Il trouvera ici toute ma considération et mon

profond respect pour ses compétences et tout le savoir qu'il m'a transmis. Ce travail n'aurait pas pu être mené à bien sans son aide logistique et sa rigueur, merci pour tout.

Merci aux membres de mon comité de suivi de thèse, Madame Fabienne THOMAS et Monsieur Bernard ROYER pour leurs conseils avisés qui m'ont permis d'améliorer ce travail. Malgré la distance, ils ont toujours répondu présents pour suivre l'avancée de mes travaux de recherche et je les en remercie sincèrement.

Je remercie tous mes amis et ma famille de m'avoir encouragée durant ces dix années d'études, et tout particulièrement mes parents qui ont toujours cru en moi et qui m'ont soutenue lors des moments de doute.

Merci à Sébastien. Merci pour tout, pour ton soutien, pour ton amour, pour avoir supporté mon stress et mes inquiétudes plus que les autres, pour m'épauler au quotidien et surtout pour le bonheur de partager ma vie avec toi.

Enfin, à travers ces quelques lignes, je souhaite exprimer mes sincères remerciements aux nombreuses personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

TABLE DES MATIERES

Liste des figures 7

Liste des tableaux 8

Abréviations 9

Introduction générale 12

Etat de l'art 14

Chapitre 1 : Les polynucléaires neutrophiles 14

I. Physiologie 14

1. Hématopoïèse et granulopoïèse 14

a. Cellules souches hématopoïétiques 14

b. Progéniteurs 15

c. Précurseurs neutrophiles 16

d. Polynucléaires neutrophiles 17

2. Fonction des PNN 18

3. Régulation de la granulopoïèse neutrophile 19

II. Neutropénie chimio-induite 20

1. Définition 20

2. Mécanisme 22

3. Prévention et prise en charge thérapeutique 22

a. Formulation et PK 24

b. Posologie et mode d'administration 25

c. Effets indésirables 26

Chapitre 2 : Modélisation PK/PD de la toxicité hématologique 28

1. Généralité sur la modélisation PK/PD 28

2. Notions de base en modèle de population/modèles compartimentaux 29

a. Intérêt de l'approche de population 29

b. Modélisation par approche de population 30

- Principes 30
- Choix du modèle structural 30
- Composition du modèle 31
  - Modèle de structure 31
  - Modèle d'erreur 31
  - Covariables 33
- Estimation des paramètres 33
- Détermination du modèle final 34
  - Sélection du modèle structural 34
  - Sélection des covariables 35
- Validation du modèle 35

3. Modèle PK/PD des neutropénies chimio-induites 36

a. Modèles empiriques 37

b. Modèles mécanistiques et semi-mécanistiques 38

4. Modélisation de l'effet du G-CSF 41

Chapitre 3 : Chimiothérapies utilisés dans notre étude 44

I. Généralité sur le protocole FOLFIRINOX 44

1. Composition 44

a. 5-Fluorouracile 44

- Forme pharmaceutique 45
- Caractéristiques pharmacocinétiques 45
  - Administration et distribution 45
  - Métabolisme 46

    Anabolisme 46

    Catabolisme 46
  - Élimination 47
- Caractéristiques pharmacodynamiques 48
- Effets indésirables 49

- Variabilité interindividuelle 50

b. Irinotécan 52

- Forme pharmaceutique 53
- Caractéristiques pharmacocinétiques 53
  - Administration et distribution 53
  - Métabolisme 54

    Anabolisme 54

    Catabolisme 55
  - Élimination 56
- Caractéristiques pharmacodynamiques 56
- Effets indésirables 58
- Variabilité interindividuelle 59

c. Oxaliplatine 60

- Forme pharmaceutique 62
- Caractéristiques pharmacocinétiques 62
  - Administration et distribution 62
  - Métabolisme 64
  - Élimination 64
- Caractéristiques pharmacodynamiques 65
- Effets indésirables 67
- Variabilité interindividuelle 68

2. Historique et indications 69
3. Schéma d'administration 72
4. Toxicités liées à l'administration du protocole FOLFIRINOX 74

Travaux personnels 76

I. Contexte 77

II. Protocole 77

III. Principaux résultats 78

IV. Résultats complémentaires 92

1. Critères de sélection du modèle 92

2. Implémentation de l'effet neutropéniant des différentes chimiothérapies 95

3. Analyse des covariables 96

V. Discussion 97

Conclusions et perspectives 101

Annexe 1 104

Annexe 2 107

Bibliographie 108

LISTE DES FIGURES

Figure 1 - Granulopoïèse neutrophiles, du myéloblaste aux PNN circulants 17

Figure 2 - Modèle pharmacodynamique indirect de l'effet des médicaments cytotoxiques sur les leucocytes 39

Figure 3 - Modèle PK/PD d'Ané décrivant l'évolution des PNN en fonction du temps lors de l'administration de CT 40

Figure 4 - Modèle PK/PD de Pastor décrivant l'effet de deux formulations de G-CSF exogène sur la prolifération et la maturation des neutrophiles..... 42

Figure 5 - Structure moléculaire de l'uracile et du 5-fluorouracile..... 44

Figure 6 - Voies métaboliques et cibles thérapeutiques du 5-fluorouracile et de ses métabolites) 47

Figure 7 - Structure moléculaire de l'irinotécan 53

Figure 8 - Voies métaboliques et cibles thérapeutiques de l'irinotécan et de ses métabolites 55

Figure 9 - Structure moléculaire de l'oxaliplatine 62

Figure 10 - Schéma d'administration du protocole FOLFIRINOX 73

Figure 11 - Distribution des résidus 92

Figure 12 - Distribution des paramètres individuels et shrinkage 93

Figure 13 - Distribution des erreurs aléatoires 93

Figure 14 - NPC du groupe ayant reçu du peg-G-CSF..... 94

Figure 15 - NPC du groupe ayant reçu du G-CSF..... 94

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I - Classification des neutropénies selon l'échelle OMS 21

ABREVIATIONS

5-FdUMP : 5-fluorodésoxyuridine monophosphate

5-FdUTP : 5-fluorodésoxyuridine triphosphate

5-FU : 5-Florouracile

5-FUdR : 5-fluorodésoxyuridine

5-FUH_2 : 5-fluorodihydrouracile

5-FUPA : Acide 5-fluorouréidopropionique

5-FUTP : 5-fluorouridine triphosphate

ADN : Acide désoxyribonucléique

AIC : *Akaike Information Criterion*

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARN : Acide ribonucléique

AUC : *Area under the curve* = Aire sous la courbe

BIC : *Bayesian Information Criterion*

CE : Carboxylestérases

CGFL : Centre Georges-François Leclerc

CL : Clairance

CL_{creat} : Clairance de la créatinine

CLP : Progéniteurs communs lymphoïdes (ou GFU-L)

C_{max} : Concentration maximale

CMP : Progéniteurs communs myéloïdes (ou GFU-GEMM)

CPT : Camptothécine

CPT-11 : Irinotécan

CSH : Cellules souches hématopoïétiques

CT(s) : Chimiothérapie(s)

DACH : Diaminocyclohexane

DFG : Débit filtration glomérulaire

DFS : *Disease-free survival :* Survie sans maladie

DPD : Dihydropyrimidine déshydrogénase

dTMP : Désoxythymidine monophosphate

dTTP : Désoxythymidine triphosphate

dUMP : Désoxyuridine monophosphate

EI : Effets indésirables

FBAL : α-fluoro ß-alanine

FN : *Febrile neutropenia* = Neutropénie fébrile

FO : Méthode d'estimation d'ordre un

FOCEI : Approximation conditionnelle du premier ordre avec interaction

G-CSF : *Granulocyte Colony Stimulating Factor* = Facteurs de croissance granulocytaire

G-CSFR : Récepteur au G-CSF

GERCOD : Groupe d'Étude et de Recherche sur les Cancers de l'Ovaire et Digestifs

GFU-GM : *Colony Forming Unit-Granulocyte Macrophage* = progéniteur commun granulocytaire monocytaire

GOF : G*oodness-of-fit plots* = Graphique évaluant l'ajustement des données

HAS : Haute Autorité de Santé

IIV : *Inter-Individual Variability* = Variabilité inter-individuelle

IL-3 : Interleukine-3

INCa : Institut National du Cancer

IOV : *Inter-Occasion Variability* = Variabilité inter-occasion

IR : Insuffisance rénale

k_{PROL} : Constante de prolifération

k_{TR} : Constante de maturation des précurseurs

L : Likelihood

LV : *Leucovorin* = Acide folinique

mCRC : *Metastatic colorectal cancer* = Cancer colorectal métastatique

MMR : Réparation des mésappariements de l'ADN

MO : Moelle osseuse

N/V : Nausées/vomissements

NFS : Numération formule sanguine

NPDEs : *Normalized Prediction Distribution Errors*

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OS : O*verall survival* = Survie globale

PAL : Phosphatases alcalines

PD : Pharmacodynamique

PE : Polyéthylène

PEC : Prise en charge

PEG : Polyéthylène-glycol

PFS : *Progression-free survival* = Survie sans progression

PK : Pharmacocinétique

PK/PD : Pharmacocinétique /pharmacodynamique

PNN : Polynucléaires neutrophiles

popPK : PK de population

PS (score) : *Performance Status* = Echelle de performance

RCP : Résumé caractéristique du produit

RNPGx : Réseau National de Pharmacogénétique

RR : *Response rate* = Taux de réponse objective

SAEM : Approximation stochastique de la fonction *Expectation Maximization*

SC : Sous-cutané

SC : Sous-cutanée

SF : Facteur de proportionnalité

SN-38 : 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin

$T_{1/2}$: Temps de demi-vie

TK : Thymidine kinase

TP : Thymidine phosphorylase

TS : Thymidilate synthase

UGT1A1 : Uridine diphosphate glucuronosyltransférase 1A1

UGTs : Uridine diphosphate glucuronosyltransférases

Vd : Volume de distribution

VPC : *Visual Predictive Checks*

INTRODUCTION GENERALE

Depuis deux décennies, l'amélioration des combinaisons de chimiothérapies (CT) existantes a permis de changer profondément les perspectives de guérison de certaines formes de cancer. Cependant, bien que ces molécules soient efficaces pour combattre les cellules cancéreuses, celles-ci sont aussi souvent à l'origine de nombreux effets indésirables (EI). En effet, le mode d'action de ces traitements n'est pas sélectif et va donc viser l'ensemble des cellules en division, aussi bien les cellules néoplasiques que les cellules saines à renouvellement rapide comme les cellules hématopoïétiques, les cellules de l'épithélium gastro-intestinal…

Parmi les toxicités rencontrées, les neutropénies sont souvent observées suite à l'administration de CT ; d'ailleurs, la diminution des polynucléaires neutrophiles (PNN) reste à ce jour la principale toxicité dose-limitante des cytotoxiques. Ces cellules sanguines appartenant à la lignée blanche (leucocytes) ont un rôle majeur de défense au sein du système immunitaire de l'organisme. Une neutropénie sévère et/ou de longue durée favorise de ce fait les complications infectieuses pouvant compromettre la santé, voire la vie des patients. Le plus souvent, la sévérité de ces EI hématopoïétiques est liée aux concentrations en cytotoxique, elles-mêmes soumises à une importante variabilité interindividuelle. En effet, si de nombreuses publications ont montré le lien entre concentrations en cytotoxique et profondeur de la neutropénie, certains travaux ont également permis de mettre en évidence des caractéristiques propres aux patients à l'origine de la sévérité de la neutropénie.

C'est pourquoi, de nos jours, de nouveaux outils sont régulièrement développés afin d'anticiper au mieux l'impact biologique et physiologique des traitements existants en fonction des profils des patients, et ce, dans le but de leur conférer une meilleure qualité de vie malgré la maladie. Le développement de modèles pharmacocinétique /pharmacodynamique (PK/PD), efficaces pour décrire la relation entre doses de médicament administrées, concentrations plasmatiques et réponse au traitement, permet notamment de prédire le devenir, mais aussi l'effet du médicament après administration chez un patient donné et de fournir des critères concrets pour la prise de décision thérapeutique. L'utilisation de certains de ces modèles a notamment permis de décrire le lien entre concentrations en

cytotoxique et neutropénie. En effet, ils miment de manière simplifiée la granulopoïèse neutrophiles (c'est-à-dire, la synthèse et la maturation des PNN) des cellules souches pluripotentes aux neutrophiles circulants à l'aide de compartiments.

Par ailleurs, afin de prévenir les neutropénies, les oncologues prescrivent des facteurs de croissance granulocytaire (G-CSF pour *Granulocyte Colony Stimulating Factor*) qui permettent à la fois de favoriser la multiplication des cellules souches, mais également leur maturation en PNN. Ils permettent de diminuer l'ampleur de la neutropénie, si ce n'est de l'empêcher. Cependant, très peu d'informations existent quant aux caractéristiques individuelles des patients chez qui un traitement par G-CSF sera bénéfique. De plus, les schémas optimaux d'administration de G-CSF, dans le cas particulier des CTs ayant une fréquence d'administration plus régulière qu'une fois toutes les trois semaines, ne sont pas clairement établis.

A travers ce travail, nous présenterons la physiologie de la granulopoïèse neutrophile, ainsi qu'une revue bibliographique sur les différentes CTs constituant le protocole d'intérêt. Une synthèse des modèles PK/PD de myélotoxicité induite par la CT issus de la littérature sera également développée dans cette première partie. Les résultats de nos analyses, visant à modéliser l'impact du G-CSF en cas de neutropénie secondaire à l'administration du protocole FOLFIRINOX à l'aide d'une approche de population, seront abordés dans une seconde partie. Ces travaux de modélisation ont pour finalité de décrire l'efficacité du traitement par G-CSF sur les neutropénies induites par ce protocole bimensuel et ainsi de mettre en évidence les caractéristiques individuelles permettant une bonne réponse au G-CSF. Dans un second temps, grâce à des simulations, ces travaux ont également pour but de proposer, chez les patients traités par le protocole FOLFIRINOX, un ou des schéma(s) d'administration optimal(aux) du G-CSF.

ÉTAT DE L'ART

Chapitre 1 : Les polynucléaires neutrophiles

I. Physiologie

1. Hématopoïèse et granulopoïèse

L'hématopoïèse est l'ensemble des mécanismes impliqués dans la production des différentes cellules sanguines à partir des cellules souches hématopoïétiques (CSH) présentes dans la moelle osseuse (MO). Le tissu hématopoïétique, également appelé moelle rouge, se situe principalement dans les os plats comme le sternum, les côtes, les vertèbres, les os du bassin et dans les épiphyses des os longs. Tout au long de la vie, le système hématopoïétique doit produire des cellules spécialisées en quantité considérable pour assurer le renouvellement des cellules lymphoïdes et myéloïdes qui comprend les lignées granulocytaire, érythrocytaire et mégacaryocytaire. Au terme de la différenciation, les précurseurs deviennent des cellules matures spécialisées qui quittent le compartiment médullaire et rejoignent la circulation sanguine. A ce propos, la MO produit environ 5×10^{10} PNN par jour.

a. Cellules souches hématopoïétiques

L'ensemble des cellules matures du sang circulant proviennent d'un même type de cellules indifférenciées dites cellules souches multipotentes ou cellules souches primitives qui ont la capacité de reconstituer à long terme toutes les lignées de l'hématopoïèse. La plupart d'entre elles sont quiescentes et ne sont donc pas engagées dans le cycle cellulaire (phase G0). Par ailleurs, celles-ci ont la capacité de de maintenir leur propre population par auto-renouvellement ; ce processus se fait par division cellulaire à la suite de laquelle, une des deux

cellule-filles reste une cellule souche alors que l'autre peut soit demeurer une cellule souche, dans ce cas on parle de division symétrique, soit se différencier en un progéniteur primitif, on parle alors de division asymétrique [1]. Environ 150 CSH sont sollicitées par jour. Ces cellules ne sont pas identifiables morphologiquement et représentent seulement 0,01% des cellules médullaires.

b. Progéniteurs

Les cellules progénitrices sont essentiellement intramédullaires. Leur nombre total est très faible puisqu'elles représentent moins de 0,1% des cellules de la MO. De même que les CSH, les progéniteurs ne sont pas reconnaissables morphologiquement mais peuvent cependant être qualifiés et quantifiés par des techniques spécialisées de cultures ou de typage de surface. Parmi les progéniteurs, on distingue les progéniteurs précoces, communs à plusieurs lignées, et les progéniteurs tardifs, spécifiques des différentes lignées. Au fur et à mesure qu'ils avancent dans leur différenciation, les progéniteurs perdent progressivement leur capacité d'auto-renouvellement ; cependant ils acquièrent une capacité importante de prolifération.

Une fois son entrée dans le cycle cellulaire, une CSH peut se différencier en 2 types de progéniteurs primitifs :

- Les progéniteurs communs myéloïdes (CMP ou GFU-GEMM), caractérisés par les marqueurs de surface CD34+, CD38+, HLA-DR+, qui vont poursuivre leur programme de différenciation et donner naissance à des progéniteurs encore plus engagés
- Les progéniteurs communs lymphoïdes (CLP ou GFU-L) qui possèdent la potentialité de différenciation vers les trois principaux types de lymphocytes

Sous l'influence de diverses cytokines, chaque type de progéniteur primitif peut ensuite produire des progéniteurs différenciés. De cette façon, les CMP vont donc pouvoir soit se différencier en progéniteur commun granulocytaire monocytaire (GFU-GM pour *Colony Forming Unit-Granulocyte Macrophage*) ou en progéniteur commun mégacaryocytaire érythroblastique. Une fois formés, les CFU-GM donnent naissance à des progéniteurs

spécifiques de la lignée avec le les CFU-M pour la lignée monocyto-macrophagique et les CFU-G pour la lignée granuleuse neutrophiles.

c. Précurseurs neutrophiles

Chez le sujet sain, les divers précurseurs s'observent uniquement dans la MO ; ils représentent globalement 60 % de l'ensemble des cellules médullaires. La production des neutrophiles suit le schéma suivant : prolifération, différentiation puis maturation des stades post-mitotiques. Au cours de ces étapes, la chromatine se condense progressivement, la basophilie du cytoplasme disparaît progressivement (diminution de la quantité d'acide ribonucléique (ARN)) pendant que celui-ci s'enrichit en granulations spécifiques.

Le premier précurseur neutrophile discernable morphologiquement est le myéloblaste, qui se divise successivement en promyélocytes, en myélocytes, puis en métamyélocytes. Les métamyélocytes ne se divisent pas ; c'est à ce stade que le noyau se segmente en lobes pour produire les PNN. Un myéloblaste peut donner naissance jusqu'à 32 PNN (cf. Figure 1).

Le myéloblaste appartient au premier stade de développement. D'environ 20 µm de diamètre, le noyau occupe la plus grande partie de la cellule (rapport nucléo-cytoplasmique élevé). Le cytoplasme est bleu clair et peut contenir des granulations très fines azurophiles. En se divisant, le myéloblaste va donner deux promyélocytes. Ceux-ci ont souvent une taille légèrement supérieure aux myéloblastes avec un rapport nucléo-cytoplasmique un peu diminué. Dans le noyau, la chromatine s'épaissit et il persiste souvent un nucléole. Le cytoplasme contient de nombreuses granulations azurophiles souvent dispersées dans tout le cytoplasme et posées sur le noyau. Les promyélocytes, suite à leur division, vont donner deux myélocytes. Ces cellules possèdent un noyau ovalaire en position excentrique aplatie vers le cytoplasme, il n'y a plus de nucléole et la chromatine est dense. A ce stade, la production de granulations primaires cesse et celle des granulations secondaires ou « spécifiques » est maximale. A la suite de 1 à 3 mitoses successives accompagnées de la condensation du noyau, les myélocytes se transforment en métamyélocytes. Ces cellules d'une quinzaine de µm de diamètre, sont caractérisées par la présence d'un noyau à chromatine dense, allongé et

incurvé en forme de « fer à cheval » qui va subir 1 à 3 pincements, pour donner naissance aux lobes nucléaires typiques des neutrophiles matures. Le cytoplasme prend un aspect comparable à celui des PNN, il est riche en granulations secondaires avec seulement 20% de granulations primaires encore présentes et non visibles à la coloration standard.

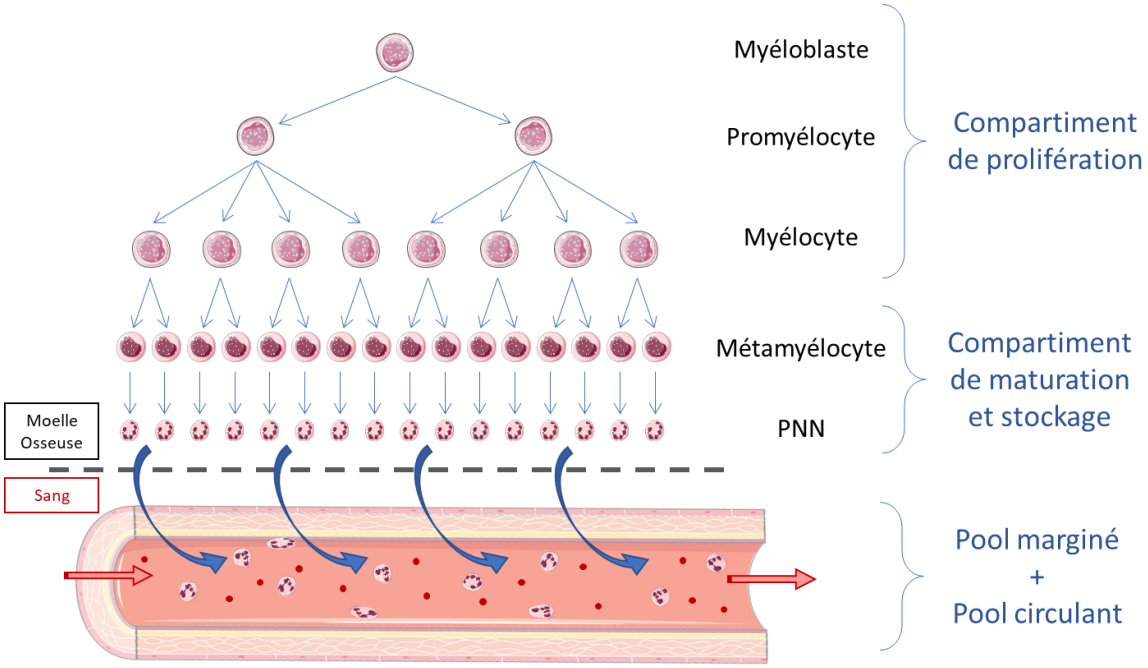


Figure 1 - Granulopoïèse neutrophiles, du myéloblaste aux PNN circulants

d. Polynucléaires neutrophiles

Les PNN, issus de la segmentation du noyau des métamyélocytes (sans division cellulaire), sont de taille relativement semblable à leurs précurseurs puisque leur diamètre est de 15 µm en moyenne. D'un point de vue morphologique, le cytoplasme est abondant et contient de fines granulations brunes. Les PNN sont également caractérisés par leur noyau segmenté avec majoritairement 3 à 4 lobes reliés entre eux par des ponts chromatiniens plus ou moins fins.

Les neutrophiles ainsi produits restent en réserve intramédullaire jusqu'à 5 jours. Ce compartiment de stockage est quantitativement très important puisqu'il contient dix fois plus de PNN que le compartiment sanguin dans sa totalité, ce pool pouvant être mobilisé

rapidement vers le sang en cas de besoin accru. Les PNN de la MO traversent les interstices entre les cellules endothéliales des sinusoïdes médullaires et arrivent dans le sang.

Dans le compartiment vasculaire, les PNN se répartissent en deux compartiments en équilibre permanent ; environ 50% des PNN sanguins circulent dans les vaisseaux (= pool circulant) et 50% sont collés aux parois (= pool marginé). Seul le comptage des PNN du pool circulant est accessible lors de la réalisation d'une numération formule sanguine (NFS) ; les granulocytes neutrophiles sont très nombreux puisqu'ils représentent, à eux seuls, 50 à 75% des leucocytes sanguins, soit un taux moyen compris entre 2 et 7,5 $G.L^{-1}$ chez l'adulte sain.

Les PNN sont seulement en transit dans le système vasculaire. En effet, la durée de vie intravasculaire des neutrophiles est définie par un temps de demi-vie ($T_{1/2}$) de 4 à 6 heures. Schématiquement, les PNN du sang circulant adhèrent aux parois vasculaires : ils « roulent » sur les parois, puis adhèrent plus fortement et s'étalent avant de sortir du vaisseau par diapédèse. Leur durée de vie est de 1 à 3 jours dans les tissus : ils meurent après avoir exercé leur fonction, par un mécanisme de dégénérescence cytoplasmique ou par apoptose.

2. Fonction des PNN

L'organisme à recours à un grand nombre de moyens cellulaires et chimiques non spécifiques pour assurer sa protection. A ce titre, les PNN constituent l'une des premières barrières de défense contre l'introduction d'un agent pathogène dans l'organisme. Grâce à leurs propriétés de chimiotactisme, phagocytose et bactéricidie, les PNN vont pouvoir détruire et éliminer les agents infectieux après pénétration dans les tissus. Ils participent également à l'homéostasie tissulaire en assurant la destruction et l'élimination des cellules ou molécules endogènes altérées, mais également en secrétant de nombreux médiateurs qui régulent les réponses immunitaires innées et adaptatives.

Les PNN sont capables d'éliminer les agents pathogènes par des moyens intra- et extra-cellulaires multiples. Lorsqu'ils se trouvent au niveau du foyer infectieux, les neutrophiles vont reconnaître, se lier et adhérer à leurs cibles *via* des récepteurs spécifiques. Lors de la phagocytose, une vacuole membranaire, appelée phagosome, se forme et enferme les

particules ingérées. Un phagosome néoformé ne possède pas initialement un contenu propice à la destruction des micro-organismes. Il doit donc auparavant subir un processus appelé maturation pendant lequel il y a fusion avec d'autres organites cellulaires permettant alors la concentration d'une machinerie enzymatique propice à l'élimination de l'agent pathogène. Le phagosome acquiert notamment ses capacités bactéricides par fusion avec les différents granules spécifiques des neutrophiles. Cette fusion va permettre une destruction optimale de l'agent pathogène *via* des mécanismes dépendants ou non de l'oxygène. Au terme du processus, les PNN meurent en libérant leur contenu, dont notamment des facteurs chimiotactiques, qui vont à leur tour attirer d'autres neutrophiles au niveau du foyer infectieux.

En outre, les vésicules sécrétoires sont également propices à la dégranulation. Lorsqu'ils sont au contact de bactéries, les neutrophiles activent un autre système antimicrobien qui consiste à libérer le contenu des granules azurophiles et des granules spécifiques dans le milieu extérieur. Les substances contenues dans ces granules permettent une variété d'activités toxiques envers les bactéries telles que la déstabilisation de la membrane bactérienne ou la perturbation du métabolisme bactérien.

3. Régulation de la granulopoïèse neutrophile

Compte tenu de leur $T_{1/2}$ courte, les neutrophiles sanguins matures doivent être constamment régénérés à partir des précurseurs en amont. En cas de stress, le système hématopoïétique, *via* des facteurs intrinsèques, est capable de s'adapter rapidement en augmentant le nombre de neutrophiles circulants. La régulation du système hématopoïétique repose principalement sur les facteurs de croissance hématopoïétique. Ces facteurs, de nature protéique ou glycoprotéique, agissent sur les progéniteurs hématopoïétiques en régulant leur prolifération, leur différentiation et leur survie. Lors de l'hématopoïèse, de nombreux facteurs interviennent agissant de manière séquentielle, synergique, additive ou encore alternative.

Parmi ces facteurs, on compte le G-CSF, ainsi que de nombreuses cytokines. Le G-CSF est une hormone essentiellement active sur la lignée granulocytaire. Dans un premier temps, le G-CSF oriente les progéniteurs vers une différenciation en myéloblastes. Une fois la cellule engagée

dans la lignée granulocytaire, il va également stimuler la production et la maturation fonctionnelle des 3 types de polynucléaires (neutrophile, éosinophile et basophile). Par ailleurs, ce facteur de croissance améliorerait également la survie et l'activité des PNN en augmentant leur activité phagocytaire, antimicrobienne et leur cytotoxicité anticorps-dépendante [2, 3]. En outre, de nombreux facteurs libérés lors de la réaction inflammatoire stimulent l'activité de synthèse et de sécrétion par les neutrophiles de multiples cytokines et chimiokines directement impliquées dans la différenciation et l'activation des cellules immunitaires. Parmi elle, l'interleukine-3 (IL-3) joue un rôle important dans la régulation ; principalement produite par les lymphocytes T activés, elle agit sur toutes les CSH, permet la prolifération des progéniteurs pluripotents et les rend répondeurs à des facteurs de croissance plus spécialisés. Dans les lignées granuleuses, l'IL-3 suffit à induire une différenciation définitive en granuleux ou en monocytes, mais moins efficacement que le facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages (GM-CSF pour *Granulocyte macrophage-colony stimulating factor*) [4-6]. En effet, l'IL-3 est généralement plus active que le GM-CSF sur les précurseurs très indifférenciés, tandis que le GM-CSF oriente principalement la différenciation cellulaire vers les lignées granuleuse et monocytaire.

II. Neutropénie chimio-induite

1. Définition

Une neutropénie est un trouble hématologique qui se caractérise par un taux anormalement faible de neutrophiles dans la circulation sanguine. Elle se définie par un nombre absolu de PNN circulants inférieur à 1,5 $G.L^{-1}$. Celle-ci peut être définie comme légère lorsque les PNN se situent entre 1,5 $G.L^{-1}$ et 1,0 $G.L^{-1}$, modérée lorsque les PNN se situent 1,0 $G.L^{-1}$ et 0,5 $G.L^{-1}$ et sévère en cas de PNN < 0,5 $G.L^{-1}$, mais elle est plus habituellement classée en 5 grades (cf. Tableau I) selon la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Outre la profondeur de la neutropénie, celle-ci se caractérise aussi par sa durée, courte (< 7 - 10 jours) ou longue [7].

Tableau I - Classification des neutropénies selon l'échelle OMS

Absence de neutropénie (grade 0)	2,0 $G.L^{-1} \leq PNN$
Neutropénie de grade 1	1,5 $G.L^{-1} \leq PNN < 2,0\ G.L^{-1}$
Neutropénie de grade 2	1,0 $G.L^{-1} \leq PNN < 1,5\ G.L^{-1}$
Neutropénie de grade 3	0,5 $G.L^{-1} \leq PNN < 1,0\ G.L^{-1}$
Neutropénie de grade 4	$PNN < 0,5\ G.L^{-1}$

Cette atteinte du système immunitaire de l'organisme expose le patient à un risque accru d'infection bactérienne ou fongique, d'autant plus élevé que le déficit en PNN est important. Le diagnostic d'une neutropénie est avant tout biologique reposant sur les résultats de la NFS cependant le bilan nécessite également l'identification de la cause. Lorsqu'elle est associée à l'apparition brutale de fièvre (température > 38,5°C en une seule prise ou > 38°C en deux prises à un intervalle de deux heures) et donc qu'une infection est suspectée, on parle alors de neutropénie fébrile (FN pour *febrile neutropenia*) [8]. Malgré des étiologies multiples, les FN secondaires à une CT sont les plus fréquentes et représentent la majorité des cas de FN rencontrées aux urgences.

En effet, les traitements de CT chez les patients atteints de cancer peuvent provoquer une myélosuppression, rendant le patient à risque de complications infectieuses ; c'est d'ailleurs sa principale toxicité dose-limitante. A ce propos, l'incidence de la FN varie entre 10 et 40% suivant le protocole utilisé dans le traitement des tumeurs solides, avec une mortalité de l'ordre de 5% expliquant de ce fait que la FN soit l'un des EIs les plus sérieux et les plus graves de la CT [8-10]. L'intensité et la durée de la neutropénie constituent les facteurs de risque d'infection les plus importants chez les patients traités par CT. Ainsi, une augmentation de la susceptibilité aux infections se produit lorsque le nombre absolu de PNN est inférieur à 0,5 $G.L^{-1}$ et le risque infectieux est majeur lorsque les neutrophiles sont inférieurs à 0,1 $G.L^{-1}$. Par ailleurs, les patients fébriles avec un taux de PNN inférieur à 1 $G.L^{-1}$ et dont le chiffre de PNN est susceptible de diminuer dans les 48 heures (tel que les patients dont l'administration de la CT date de moins de 7 jours) ont un risque infectieux identique à celui des patients en aplasie. D'autre part, une neutropénie prolongée, c'est-à-dire durant plus de 7 à 10 jours, représente également un facteur de risque majeur d'infection [11]. Il a été décrit que l'incidence de FN est de 10 à 50 % lorsque la neutropénie dure moins de 5 à 7 jours, alors

qu'elle est de plus de 90 % pour une neutropénie de plus de 7 à 10 jours [12]. Bien que les CT des tumeurs solides entraînent généralement des neutropénies de courte durée (3-7 jours), la présence de comorbidités, d'un âge avancé ou d'un indice de performance élevé sont autant de critères à prendre en compte pour évaluer le risque de FN [13].

2. Mécanisme

Les CTs cytotoxiques, utilisées en oncologie, altèrent principalement la production médullaire des cellules sanguines. En effet, le tissu hématopoïétique est très sensible à la toxicité de ces médicaments car il est composé principalement de cellules à renouvellement rapide. C'est pourquoi les neutropénies induites par les CTs s'accompagnent souvent d'une anémie et d'une thrombopénie. Sa sévérité est fonction de l'intensité du protocole et des différents produits de CT qui le compose. Le mécanisme toxique est également dose-dépendant et bien souvent prévisible et attendu. En cas d'atteinte, la neutropénie s'installe progressivement, du fait d'une hypoplasie médullaire croissante, avec un nadir apparaissant 7 à 12 jours en moyenne après le début de la CT. S'ensuit une récupération lente, temps nécessaire pour la prolifération et la maturation de nouveaux précurseurs neutrophiles.

3. Prévention et prise en charge thérapeutique

La FN est une urgence médicale. En l'absence d'autres signes évocateurs, la fièvre survenant chez un patient atteint de cancer affichant une neutropénie doit être supposée d'origine bactérienne. Il est primordial d'effectuer une recherche minutieuse du foyer infectieux, ainsi qu'un diagnostic exhaustif précis du patient, afin de mettre en place une antibiothérapie empirique le plus précocement possible. Elle est guidée par le foyer infectieux suspecté, l'éventuel germe incriminé et sa sensibilité présumée aux antibiotiques. Cependant, leur prise trop fréquente augmente le risque que les agents infectieux développent une résistance aux traitements antibiotiques. C'est pourquoi, afin de limiter l'émergence de

résistances, une évaluation du risque de FN chimio-induite est recommandée afin de mettre en place un traitement prophylactique en cas de nécessité, et ce dès le premier cycle de CT.

La prévention des neutropénies fébriles permet de diminuer le nombre et la durée des hospitalisations, mais aussi l'utilisation d'antibiotiques. Avant l'arrivée des facteurs de croissance hématopoïétique, la principale méthode, pour éviter la survenue d'une neutropénie secondaire à l'administration de CT, était la réduction des doses et/ou le report des cycles. Outre une modification des schémas optimaux d'administration de la CT, ces pratiques avaient pour conséquence principale une diminution de l'efficacité du traitement [14, 15].

De ce fait, les facteurs de croissance, tel que les G-CSF exogènes, apparaissent comme une alternative à la réduction des doses de CT ou le report des cycles. Initialement, le G-CSF est produit par différents types de cellules dont les macrophages, la moelle osseuse et les cellules endothéliales et sa production est régulée par la demande de granulocytes matures [16]. En cas de CT conventionnelle, le système hématopoïétique se rétablit généralement sans autre médicament. Cependant, cet équilibre peut être largement dépassé dans le contexte de certaines combinaisons de CTs, c'est pourquoi le G-CSF exogène est utilisé pour accélérer ce processus. Tout comme son homologue endogène, il stimule la prolifération des progéniteurs granulocytaires, réduit le temps de maturation des cellules non mitotiques dans la moelle osseuse et prolonge la durée de vie des neutrophiles matures tout en améliorant leurs capacités fonctionnelles [17, 18]. Le bénéfice d'une utilisation systématique de G-CSF lors de protocoles associant plusieurs CTs neutropéniantes reste, malgré tout, controversé à cause de son coût élevé et de ses EIs potentiels. Ainsi, selon les recommandations européennes récentes [19-21], l'utilisation prophylactique de G-CSF n'est recommandée que lorsque le risque de neutropénie fébrile après une CT ou un protocole est supérieur à 20%. Lorsqu'il est nécessaire chez les patients porteurs de tumeurs solides, le G-CSF peut être utilisé dans le cadre d'une prophylaxie primaire ou d'une prophylaxie secondaire.

Concernant la prophylaxie primaire par G-CSF, celle-ci est recommandée tous au long des cycles de CT pour les patients à hauts risque de développement de FN. L'évaluation du risque pour un patient prend en compte le type de tumeur, le protocole de CT et un certain nombre de facteurs individuels (âge > 65 ans, stade avancé du processus tumoral, présence de comorbidités, mauvais statut nutritionnel…).

La prophylaxie secondaire concerne les patients à risque intermédiaire ou faible qui ne se sont pas vu prescrire une prophylaxie primaire mais qui, par ailleurs, ont développé un épisode de FN ou une neutropénie prolongée lors du ou des cycles de CT précédents.

De manière primaire ou secondaire, les objectifs principaux de l'utilisation de G-CSF en prophylaxie sont le maintien de la dose-intensité théorique de CT, une diminution des infections documentées et de l'utilisation d'antibiotiques, ainsi qu'une réduction des hospitalisations et de leur coût, liés à la survenue d'épisodes de FN.

a. Formulation et PK

Différentes formes recombinantes de G-CSF exogènes sont disponibles sur le marché pharmaceutique : deux formulations à administrations quotidiennes (filgrastim, lénograstim) et une formulation pégylée (pegfilgrastim) qui lui confère une forme à action prolongée. Ces dernières années, plusieurs biosimilaires ont également été développés.

Initialement, le lénograstim (GRANOCYTE®), correspondant à une forme glycosylée de G-CSF produit à partir d'une lignée cellulaire ovarienne de hamster chinois, inaugure l'arrivée des facteurs de croissance granulocytaire sur le marché en 2004. La première génération de G-CSF a également été caractérisée par le développement de dérivés d'une protéine recombinante issue d'*Escherichia coli* correspondant aux spécialités à base de filgrastim commercialisées depuis 2006. Par rapport à son homologue, le filgrastim contient un acide-aminé supplémentaire, une méthionine N-terminale, et n'est pas glycosylée. La pharmacocinétique (PK) du filgrastim et du lénograstim, nécessitant tous deux des administrations quotidiennes, sont globalement similaires et leurs effets pharmacologiques semblent équivalent [22-24]. Il a été démontré que la cinétique d'élimination de ces deux molécules est non-linéaire du fait d'un mécanisme de clairance (CL) particulier. Celui-ci implique une composante linéaire, aussi appelée élimination « non spécifique », correspondant à une élimination rénale par filtration glomérulaire et une composante non-linéaire, qui vraisemblablement, implique la liaison du facteur de croissance au récepteur G-CSF (G-CSFR) à la surface des neutrophiles matures,

l'internalisation des complexes facteur de croissance-récepteur *via* l'endocytose et la dégradation ultérieure à l'intérieur des cellules.

En 2010, un agent pegylé, le pegfilsgrastim (NEULASTA®) est mis sur le marché. Tout comme le filgrastim, celui-ci est produit par la technique d'acide désoxyribonucléique (ADN) recombinant à partir d'une souche d'*Escherichia coli.* Il s'agit d'une forme conjuguée covalente de G-CSF humain recombinant associée à une molécule de polyéthylène-glycol (PEG). Cette combinaison lui confère alors une augmentation du poids moléculaire (39 kDa contre 18,8 kDa pour le filgrastim/lénograstim) allongeant donc sa $T_{1/2}$ plasmatique par diminution de la CL rénale [25-27]. Pour confirmer cette hypothèse, une étude a démontré que les valeurs des paramètres PK du pegfilgrastim n'étaient pas corrélées aux différents stades d'insuffisance rénale (IR) ; ainsi les reins jouent un rôle mineur dans son élimination [28]. En revanche, il a été décrit que l'ajout de de la molécule PEG interfère très peu avec la fixation au G-CSFR [29].

Après injection sous-cutanée (SC), les concentrations sériques maximales (C_{max}) de filgrastim et lénograstim se produisent en moyenne dans les 8 heures, alors qu'après administration de pegfilgrastim, le pic apparaît beaucoup plus tard (entre 16 et 120 heures après une injection unique en SC). La $T_{1/2}$ d'élimination du filgrastim après injection intraveineuse (IV) ou SC est d'environ 3,5 heures. En parallèle, la diminution de la CL rénale du pegfilgrastim permet de maintenir les concentrations sériques durant la période de nadir qui suit la CT myélosuppressive avec une $T_{1/2}$ d'élimination comprise entre 15 et 80 heures.

b. Posologie et mode d'administration

Les facteurs de croissance granulocytaire recombinants disponibles sur le marché français ont plusieurs indications dans le domaine de la prise en charge des neutropénies ; tous sont indiqués dans « la réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients traités par une CT cytotoxique pour une pathologie maligne ».

A la suite d'une CT, la dose recommandée de filgrastim est de 5 µg/kg/jour, dose d'efficacité équivalente à 150 µg/m²/jour pour le lénograstim. La première injection de G-CSF doit être effectuée au plus tôt 24 heures après l'arrêt de la CT cytotoxique. Bien que le filgrastim et le

lénograstim puissent être administrés par perfusion IV de 30 minutes, pour le confort du patient, ceux-ci sont, la plupart du temps, administrés par voie SC. Compte tenu de la formulation de ces deux G-CSF, l'administration doit être réalisée quotidiennement et doit être poursuivie jusqu'à ce que le nadir du nombre de neutrophiles soit dépassé et que ce nombre soit revenu à une valeur normale, sans dépasser 14 jours de traitement. Dans le Résumé Caractéristique du Produit (RCP) des médicaments, cette « valeur normale » n'est pas associée à une valeur seuil déterminée de neutrophiles, celle-ci est plutôt laissée à l'appréciation du clinicien selon le profil du patient.

Le pegfilgrastim, quant à lui, n'est administré que par injection SC. Une dose unique de 6 mg est recommandée à chaque cycle de CT, administrée au moins 24 heures après la CT cytotoxique.

Plusieurs études cliniques sur la comparaison d'efficacité des différentes formulations ont été conduites ; celles-ci ont suggérés notamment qu'une seule administration de pegfilgrastim possédait une activité semblable à l'administration de 11 injections de G-CSF à formulation quotidienne en moyenne [30, 31]. Les recommandations actuelles ne privilégient pas une formulation par rapport à une autre [32], bien que l'administration unique de pegfilgrastim s'avère être un facteur favorisant l'observance thérapeutique comparé aux spécialités à administrations multiples.

c. Effets indésirables

Les principaux EI signalés lors d'un traitement par G-CSF sont les troubles digestifs, l'asthénie, les céphalées et les douleurs musculo-squelettiques, dont les douleurs osseuses fréquemment localisées aux extrémités inférieures, aux hanches et au dos. Environ 20% des patients traités ont éprouvé des douleurs osseuses lors de l'administration prophylactique de G-CSF quotidiens (filgrastim et lénograstim). L'incidence rapportée de celles-ci chez les patients cancéreux soumis à une prophylaxie par le pegfilgrastim variait de 25% à 45% [33, 34]. La physiopathologie exacte à l'origine de ces douleurs n'est pas entièrement comprise, mais les preuves suggèrent qu'elles se déclarent suite à des mécanismes multiples et

complexes. Les théories concernant le processus par lequel le G-CSF peut provoquer des douleurs osseuses comprennent les processus inflammatoires au sein de la MO, la stimulation des ostéoclastes et des ostéoblastes, l'expansion de la MO et la stimulation nerveuse afférente [35-38].

Chapitre 2 : Modélisation pharmacocinétique/pharmacodynamique de la toxicité hématologique

1. Généralité sur la modélisation PK/PD

Malgré les nombreux essais réalisés sur l'homme et l'animal avant la mise sur le marché d'un médicament, il n'en reste pas moins qu'il subsiste de nombreuses variations interindividuelles non anticipées lors des études cliniques. Or, ces variations ont un impact d'autant plus important que les médicaments ont une marge thérapeutique étroite, comme les anticancéreux. C'est pourquoi de nouvelles techniques ont été développées afin de prédire au mieux les effets du médicament en fonction de certaines caractéristiques du patient.

La pharmacométrie à récemment été définie comme la science de la pharmacologie clinique quantitative. Celle-ci étudie l'interaction entre notre organisme et le médicament en recouvrant les différentes étapes de la PK et de la pharmacodynamie (PD) à l'aide d'approches statistiques [39]. Grace à des procédés mathématiques, l'analyse des données par modélisation PK/PD permet alors de quantifier, mais également d'anticiper, l'efficacité ou la toxicité des médicaments sur une période donnée. Un modèle PK/PD correctement construit constitue un outil important d'aide à la description des observations, voire de conception d'études et d'essais cliniques futurs. De ce fait, de nos jours, la modélisation PK/PD est donc pleinement intégrée du processus de « vie » des médicaments.

La PK est décrite comme l'effet de l'organisme sur le médicament. Celle-ci est étudiée à travers l'évolution des concentrations de médicament en fonction du temps grâce à divers paramètres comme la CL, marqueur de l'élimination du médicament ou la $T_{1/2}$, temps nécessaire pour que la concentration plasmatique diminue de moitié. La PD est, quant à elle, définie comme l'effet du médicament sur l'organisme. Elle va évaluer les différentes réponses cliniques et biologiques, désirables ou non, suite à la prise du médicament. L'étude conjointe de la PK et PD pour un médicament donné permet de définir la marge thérapeutique comprise entre la concentration/aire sous la courbe (AUC pour *Area under the curve*) minimale et maximale afin d'obtenir l'effet thérapeutique souhaité et d'éviter les effets toxiques.

La pharmacométrie utilise donc différentes techniques permettant de déterminer l'activité PK et PD et les variations inter- et intra-individuelles de celles-ci, afin de décrire, simuler et prédire l'effet du médicament et de fournir des critères concrets pour optimiser la prise de décision thérapeutique chez un patient.

2. Notions de base en modèle de population/modèles compartimentaux

a. Intérêt de l'approche de population

Dans un contexte de suivi thérapeutique pharmacologique où peu de données par patient sont collectées, c'est en 1980 que Sheiner et Beal appliquent les méthodes de PK de population (popPK) décrite pour la première fois en 1972 [40, 41]. Étendues à de nombreux autres champs d'applications, ces méthodes sont notamment utilisées aujourd'hui afin de guider la prise de décisions grâce à l'obtention précoce d'informations précises, fiables et à moindres coûts [42, 43].

Classiquement, la modélisation PK individuelle nécessite de nombreux prélèvements par sujet afin de décrire l'intégralité de l'évolution des concentrations en fonction du temps. Dans cette première approche, les paramètres PK individuels de chaque patient sont estimés par régression non linéaire sur la base des concentrations individuelles mesurées.

En revanche, l'approche de population analyse dans un premier temps l'ensemble des données qui portent sur l'intégralité des individus en utilisant un nombre de patients plus important, mais un nombre de prélèvements par sujet potentiellement moindre. Il n'est pas nécessaire que tous les individus aient des prélèvements aux mêmes moments, l'essentiel étant que l'ensemble des prélèvements réalisés sur la population de l'étude renseigne sur le profil complet des concentrations en fonction du temps. Cette démarche est surtout très intéressante pour les populations fragiles (personnes âgées, enfants, femmes enceintes, patients présentant des comorbidités…) où le nombre de prélèvements doit rester minimal.

b. Modélisation par approche de population

○ Principes

Pour passer de la modélisation individuelle à la modélisation de population, une hypothèse supplémentaire doit être faite, celle que chaque paramètre cinétique est une variable aléatoire, sa valeur pour un individu donné est une réalisation de cette variable aléatoire. Les estimations individuelles vont donc servir de support pour les calculs statistiques de la population ; les paramètres sont obtenus à partir du calcul de la moyenne, de la variance et de la covariance des estimations individuelles. L'idée sous-jacente de cette approche est que les paramètres PK peuvent varier d'un individu à un autre, comme par exemple d'un groupe d'individus sains à un groupe de malades. En effet, dans un premier temps, toutes les données sont prises en compte pour déterminer les paramètres PK et/ou PD moyens, dits de population, correspondant aux paramètres obtenus chez un patient « moyen ». Cependant, bien souvent, tous les patients n'ont pas la même valeur pour un paramètre donné ce qui entraîne une certaine variabilité que cette approche est à même de caractériser.

○ Choix du modèle structural

L'objectif principal du processus de modélisation est la sélection d'un modèle mathématique décrivant les données observées le plus précisément possible tout en utilisant un minimum de contraintes (paramètres). La première étape du processus de modélisation est donc la construction du modèle structural. Dans le cas d'un modèle PK, elle consiste à tester plusieurs combinaisons différentes de modèles compartimentaux, en partant initialement d'un modèle mono-compartimental, ainsi que différents modes d'absorption (pour certaines voies d'administration telles que la voie *per os*, la voie SC…) et d'élimination du médicament (constantes de vitesse d'ordre 0/1, élimination linéaire ou selon un cinétique de Michaelis-Menten…). Dans le cas de la PD, elle consiste à tester plusieurs modèles décrivant le mécanisme d'action du médicament dans l'organisme. Parmi ces modèles, on retrouve en général le modèle à effet direct qui suppose une action immédiate du médicament sur son

site d'action et le modèle indirecte qui considère un délai entre l'apparition des concentrations plasmatiques du médicament et le début de l'effet induit par celui-ci.

Composition du modèle

Les modèles utilisés en pharmacométrie correspondent à l'association entre une composante mathématique et une composante statistique. Ainsi, le modèle de population est décrit par la combinaison d'un modèle de structure et d'un modèle d'erreur, regroupant des effets fixes et des effets aléatoires. L'existence de ces deux types d'effets justifie le terme de modèles à effets mixtes utilisé. Cette méthode a notamment donné son nom aux logiciels les plus couramment utilisés pour résoudre ce type d'analyses : NONMEM© (*NON-linear Mixed Effects Model*) et MONOLIX© (MOdèles NOn LInéaires à effets miXte).

Modèle de structure

Le modèle de structure est le système d'équations différentielles qui permet de décrire l'évolution des concentrations et/ou de l'effet d'un médicament en fonction du temps. Commun à tous les individus, il décrit l'évolution des concentrations pour la population, c'est-à-dire pour un sujet « type ». Les équations utilisées pour décrire l'évolution des données contient les paramètres qui possèdent une interprétation PK et/ou PD. Elle comprend les variables indépendantes connues (temps, dose) et des paramètres PK comme les micro-constantes ou les macro-constantes.

Modèle d'erreur

Lorsque que le modèle structural est déterminé, il n'en reste pas moins une différence entre les concentrations observées pour un individu et les concentrations prédites par le modèle pour ce même individu. Cette différence s'explique notamment par des erreurs de

mesure, mais également par la variabilité des paramètres cinétiques individuels. Elle est attribuable à l'échantillonnage (aléatoire) des individus de l'étude, le rôle de la cinétique de population étant de l'expliquer et de l'évaluer pour mieux la prédire.

Après avoir déterminé la valeur des paramètres de population, la variance des paramètres individuels est calculée. Cette variance quantifie la variabilité inter-individuelle (IIV pour *Inter-Individual Variability*) ; il s'agit de l'écart moyen entre la valeur « moyenne » du paramètre dans la population et la valeur réelle chez un individu. On fait souvent l'hypothèse que leur distribution est normale ou log-normale, de variance ω^2. La variance inter-individuelle permet d'apprécier la dispersion des valeurs individuelles pour un paramètre donné. Selon le modèle, la variance de l'erreur peut être constante ou bien proportionnelle. Le modèle est additif quand la variance de l'erreur est constante. La variance des modèles proportionnels est, quant à elle, fonction de la valeur du paramètre. Le modèle d'erreur peut également être mixte si les deux phénomènes sont observés.

La modélisation statistique des données peut également prendre en compte une autre source de variabilité, la variabilité inter-occasion (IOV pour *Inter-Occasion Variability)*. Il est possible de l'estimer lorsque plusieurs profils sont observés pour un même individu à des périodes différentes. Il est nécessaire alors que les observations se distribuent sur au moins deux périodes différentes pour l'ensemble des individus comme par exemple au cours plusieurs cycles de CT.

Lorsque les différentes sources de variabilités ont été prises en compte, l'écart demeurant entre les concentrations observées et les concentrations individuelles prédites correspond à la variabilité résiduelle. Celle-ci inclut les erreurs analytiques, l'erreur de quantification, l'erreur sur les temps de prélèvements, la variabilité intra-individuelle… La variabilité résiduelle permet de mieux ajuster les concentrations prédites par le modèle aux concentrations réelles du patient, mais également d'évaluer l'ajustement du modèle. En effet, si celle-ci est très grande, cela peut signifier que le modèle choisi n'est pas adapté aux données observées.

En cas de forte dispersion, il conviendra également de tenter d'expliquer les sources de cette variabilité à l'aide d'autres facteurs pouvant influencer la PK/PD des médicaments.

- Covariables

Une partie plus au moins importante de la variabilité observée sur la population peut être expliquée par l'effet d'une ou de plusieurs covariable(s) d'où l'intérêt de les incorporer dans le modèle de structure selon leur relation avec les paramètres cinétiques permettant ainsi d'améliorer les prédictions du modèle. Les covariables peuvent être multiples et sont le reflet des caractéristiques des sujets inclus dans l'analyse, comme par exemple les caractéristiques démographiques (âge, poids, sexe…), médicamenteuses, biologiques… Leur inclusion permet l'identification de facteurs influençant la réponse du modèle et, par conséquent, l'identification de sous-groupes de population, comme par exemple des populations à risque de sur- ou sous-exposition médicamenteuse. Pour choisir les covariables pertinentes, il est nécessaire de s'appuyer sur des hypothèses ayant un fondement physiopathologique et de ne pas prendre ensemble des covariables ayant une forte corrélation entre elles (e.g. poids et surface corporelle).

- Estimation des paramètres

L'estimation des paramètres va donc consister à assigner des valeurs aux paramètres de population et individuels. Pour ce faire, celle-ci va être associée à une méthode d'optimisation qui a pour but d'assigner les valeurs les plus appropriées pour chaque paramètre, pour que la concentration (ou l'effet) du médicament prédite par le modèle soit la plus proche possible de la concentration (ou de l'effet) observée, c'est-à-dire la plus vraisemblable. L'algorithme réalise un calcul itératif de la vraisemblance, jusqu'à ce qu'il converge vers un optimum où la log-vraisemblance ne peut plus être améliorée ; la vraisemblance d'un échantillon est donc la probabilité d'observer l'échantillon. Du fait de la nature non linéaire du modèle, le calcul analytique de la vraisemblance est impossible cependant diverses méthodes d'estimation faisant une approximation du maximum de vraisemblance sont disponibles dans les logiciels utilisés en modélisation PK/PD ; les plus utilisées étant la méthode d'estimation d'ordre un (FO) ou l'approximation conditionnelle du premier ordre avec interaction (FOCEI). Une autre méthode d'estimation a été développée plus récemment, il s'agit de la méthode SAEM. Cette

dernière associe une étape de simulation des paramètres PK/PD individuels suivie d'une étape d'approximation stochastique de la fonction EM (pour *Expectation Maximization)*. Elle ne repose sur aucune approximation du modèle.

- Détermination du modèle final

- Sélection du modèle structural

La plupart du temps, le choix d'un modèle structural s'opère selon la valeur du logarithme de la vraisemblance ou Likelihood (L) le but étant, pour maximiser la vraisemblance, de minimiser le Log-Likelihood (LL = - 2x log(L)). Les algorithmes implémentés dans les logiciels de modélisation permettent d'estimer des valeurs optimales de paramètres en minimisant le plus possible la valeur du LL tout en ajustant au mieux le modèle aux données observées. La comparaison entre deux modèles emboités, ce qui signifie que l'un des modèles peut être considéré comme un cas particulier de l'autre, s'effectue à l'aide du test du rapport de vraisemblance. Ce test consiste à confronter la différence des valeurs de LL obtenues à partir des deux modèles comparés à une loi du χ^2. Le nombre de degrés de liberté utilisé pour le test est alors égal à la différence du nombre de paramètres entre les deux modèles. La valeur du LL sert à tester si l'ajout ou le retrait d'un paramètre a un effet significatif sur la qualité de l'ajustement des données. Si les méthodes d'estimation ne sont pas les mêmes (e.g. FO vs. FOCEI), les fonctions objectives ne sont pas directement comparables. Lorsque les deux modèles comparés ne sont pas emboîtés, d'autres calculs tels que l'AIC (pour *Akaike Information Criterion*) et le BIC (pour *Bayesian Information Criterion*) peuvent également être utilisés pour sélectionner le meilleur modèle. Outre la comparaison des LL, le choix du modèle de structure et du modèle d'erreur peuvent également être déterminés grâce à des graphiques évaluant l'ajustement des données (GOF pour *goodness-of-fit plots*). Parmi ces graphiques, la représentation des valeurs de population et individuelles prédites par le modèle en fonction des valeurs individuelles observées permettent de donner une appréciation des capacités descriptives du modèle de structure. Outre les GOF, les résidus standardisés peuvent être également un moyen de sélectionner un modèle plutôt qu'un autre. En effet, il s'agit

d'une mesure normalisée utilisés pour comparer les erreurs réalisées sur différentes observations. L'évaluation des résidus standardisés, à l'échelle individuelle en fonction du temps ou des prédictions individuelles, permet, quant à elle, de vérifier à la fois le modèle de structure et le modèle d'erreur.

- Sélection des covariables

La recherche des covariables ayant une influence significative sur un ou plusieurs paramètres structuraux se fait également selon le test du rapport de vraisemblance en comparant les modèles avec et sans covariable. Quand il existe plusieurs covariables différentes, la recherche devient plus complexe et le recours à une méthode de sélection ascendante ou descendante devient nécessaire. Dans le logiciel MONOLIX©, il est également possible d'effectuer d'autres tests dont les résultats permettent de déterminer les covariables à conserver ou à supprimer. Parmi eux, le test de Wald permet d'obtenir une *p-value* relatif au paramètre estimé β associé à la covariable ; dans un test d'hypothèse statistique, la valeur de *p* correspond au niveau de signification représentant la probabilité de l'occurrence d'un événement donné. Ainsi, une petite *p-value* indique que l'hypothèse nulle ($\beta = 0$) peut être rejetée et donc que le paramètre β estimé est significativement différent de zéro. Si tel est le cas, la covariable doit être conservée dans le modèle. Au contraire, si la *p-value* est grande, l'hypothèse nulle ne peut pas être rejetée et cela suggère de supprimer la covariable du modèle.

- Validation du modèle

La dernière étape de la modélisation est l'étape de validation du modèle. Divers procédés de validations complémentaires existent.

La première méthode, appelée validation externe, consiste à confronter le modèle final à un échantillon de données n'ayant pas servi à la construction du modèle afin de tester sa capacité

prédictive. Si toutefois il s'agit du procédé le plus robuste, il est néanmoins rarement utilisé lors de modélisation PK/PD du fait des faibles effectifs rencontrés dans ces analyses.

Le deuxième procédé de validation, le plus courant, est la validation interne basée sur le diagnostic graphique du modèle. Parmi les méthodes utilisées pour le diagnostic figurent les VPC (pour *Visual Predictive Checks*), qui consistent à simuler des données à partir du modèle final et à les comparer aux données observées, et les NPDEs (pour *Normalized Prediction Distribution Errors*) qui représentent un type transformé de résidus qui permettent d'apprécier la performance prédictive du modèle.

La méthode de rééchantillonnage de la base de données (e.g. tirage au sort avec remise) suivi d'une re-estimation, telle que les bootstraps, n'est pas considérée comme procédé de validation à proprement parler, mais elle permet cependant d'évaluer la stabilité d'estimation des paramètres ainsi que la performance du modèle [44, 45].

3. Modèle PK/PD des neutropénies chimio-induites

La neutropénie demeure à ce jour la toxicité la plus couramment associée à l'administration de médicaments anticancéreux expliquant ainsi que les infections restent une cause fréquente de décès chez les patients traités par CT. En effet, en tant que défenseurs de première ligne jouant des rôles directs et indirects dans l'immunité innée et adaptative, il est bien connu que les neutrophiles sont des composants essentiels pour le maintien d'un système immunitaire compétant.

A ce propos, des relations quantitatives ont été établies très tôt de sorte que, lorsque le nombre de neutrophiles tombe en dessous de 1 $G.L^{-1}$, le nombre de jours d'infection augmente fortement, tandis que peu d'infections surviennent avec un nombre de neutrophiles supérieur à ce niveau [46]. Étant donné la marge thérapeutique étroite des cytotoxiques, la dose de CT pouvant être administrée au patient est donc limitée par leurs effets toxiques [47-51]. Par conséquent, lorsque qu'une neutropénie induite par la CT est observée et l'administration prophylactique de G-CSF n'est plus envisageable, les doses de CT ultérieures sont généralement réduites de manière empirique, les cycles sont bien souvent

retardés, conduisant alors à un effet tumoral sous-optimal potentiel au cours des cures successives. De ce fait, l'anticipation de la toxicité hématologique des cytotoxiques peut permettre d'optimiser les traitements et de limiter les complications infectieuses pouvant survenir suite à une myélosuppression prolongée.

En clinique, la réalisation d'une NFS n'est effectuée qu'une à deux fois entre les différents cycles, il est donc délicat de déterminer de façon précise le nombre de neutrophiles au moment du nadir. Par conséquent, la sévérité de la neutropénie et/ou sa durée sont très souvent sous-estimées. De nos jours, avec une capacité de méthodes d'analyse accrue, des modèles peuvent être établis pour prédire la totalité de l'évolution des PNN en fonction du temps et donc d'évaluer la myélotoxicité induite par les médicaments avec des relations PK/PD plus ou moins développées. La modélisation PK/PD est tout particulièrement devenue un outil utile pour optimiser les doses de traitement et simuler différents scénarios ; cela permet de reproduire de façon virtuelle le comportement du système à des doses ou schémas d'administration non testés. À cette fin, les approches PK/PD peuvent être utiles depuis les essais de phase précoce des médicaments jusqu'à l'évaluation et l'optimisation des protocoles d'administration après leur mise sur le marché.

Il existe deux types de modèles PK/PD de myélosuppression induite par les CT : les modèles empiriques qui sont basés sur des relations expérimentales entre données d'entrée et observations en sortie et des modèles plus physiologiques, aussi appelés mécanistiques, dans les lesquels des données physiopathologiques sont intégrées et possèdent une vocation explicative et prédictive.

a. Modèles empiriques

Initialement, des modèles linéaires [52] ou log-linéaires [53], des modèles de régression logistique [54] ou des modèles simples et sigmoïdes E_{max} [55, 56] ont été utilisés pour décrire la relation entre l'exposition d'une CT et une variable associée à la myélosuppression. Plus généralement, le modèle présenté par Karlsson *et al.* en 1998 permettait d'apprécier l'impact directe des concentrations moyennes en étoposide sur l'évolution des leucocytes selon une

relation concentration-effet avec une amplitude de l'effet décrit par un modèle sigmoïde E_{max} [57]. Dans le but de décrire l'ensemble des leucopénies en fonction du temps, Rosner *et al.* ont, de leur côté, modélisé l'évolution des leucocytes après l'administration de cyclophosphamide en utilisant trois fonctions mathématiques différentes : une droite horizontale correspondant au taux de leucocytes initial du patient, une régression linéaire à pente négative pour décrire la baisse des leucocytes jusqu'au moment du nadir et une courbe logistique sigmoïde caractérisant la phase de récupération [58].

Ces modèles empiriques, bien que simples d'utilisation et suffisants pour prédire la myélotoxicité des CT, présentent un inconvénient majeur, car ils regroupent indistinctement sous la forme d'une équation synthétique l'ensemble des différents processus. En effet, tous ces modèles décrivent une décroissance des leucocytes et PNN, mais seulement à travers une fonction qui n'est pas liée à l'évolution des concentrations en cytotoxiques en fonction du temps ou au protocole d'administration. Ainsi il n'est pas possible d'utiliser ces modèles pour simuler des modifications dans les stratégies thérapeutiques.

b. Modèles mécanistiques et semi-mécanistiques

Les modèles mécanistiques, basés sur la physiologie et la pharmacologie, sont souvent préférés aux modèles empiriques, car ils sont généralement plus fiables pour les extrapolations de doses ou des modalités d'administration qui n'ont pas été encore étudiées. Cependant afin de développer de tels modèles, la connaissance de la physiologie en amont, et donc de la granulopoïèse neutrophile dans le cas de la modélisation de la myélosuppression chimio-induites, est essentielle.

De nombreux modèles mécanistiques décrivant la granulopoïèse ont été développés [59-63]. Cependant, ces modèles mathématiques requièrent l'ajustement d'un certain nombre de caractéristiques qui ne sont pas toujours disponibles lors de l'analyse des données cliniques. Dans certains cas, leur utilisation reste également limitée puisque la valeur des paramètres du modèle n'est pas toujours appropriée à des situations spécifiques telles que l'administration

de CT. Par conséquent, ces modèles ont été simplifiés aboutissant ainsi à l'élaboration de modèles semi-physiologiques appelés également semi-mécanistiques.

En 1998, Minami *et al.* présentent le premier modèle semi-mécanistique de myélosuppression chimio-induite [64]. Pour ce faire, l'évolution des leucocytes en fonction du temps chez des patients traités par du paclitaxel est décrit à l'aide d'un modèle bicompartimental, dont le premier compartiment représente la fraction restante par rapport au niveau de base des leucocytes dans la moelle osseuse (Z1) et le deuxième, la fraction restante des leucocytes sanguins (Z2) (cf. Figure 2).

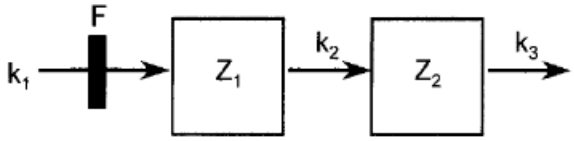


Figure 2 - Modèle pharmacodynamique indirect de l'effet des médicaments cytotoxiques sur les leucocytes [64]

De la même façon et dans le but de de modéliser le délai entre l'administration du médicament et le début de la décroissance des PNN, Zamboni *et al.* proposent, en 2001, l'ajout d'un compartiment intermédiaire entre Z1 et Z2 pour mimer ce délai [65].

Bien que ces modèles permettent une bonne description de l'évolution des PNN en fonction du temps, leur principale limite repose cependant sur l'utilisation de valeurs relatives en PNN. S'il est possible d'envisager avec précision l'amplitude du nadir suivant l'administration des CT, il est cependant impossible de savoir dans quel grade de toxicité se trouve le patient puisque l'importance du déficit en PNN est déterminée usuellement selon la valeur absolue.

D'autres modèles ont donc été proposés pour résoudre cette difficulté. Parmi eux, le modèle développé Fetterly *et al*. [66] se composait de deux compartiments distincts, l'un représentant le nombre de précurseurs dans la MO et l'autre le nombre de neutrophiles circulants. Dans cet exemple, la vitesse de remplissage de ce premier compartiment suit une constante de vitesse d'ordre 0 et le transfert de matière entre les deux compartiments est modélisé par une constante de conversion, qui représente la durée de vie des neutrophiles dans la MO, de la prolifération à la maturation, avant que ceux-ci ne passent dans la circulation sanguine. Par la suite, ce modèle a été repris par Krzyzanski *et al.* qui ont ajouté un compartiment

intermédiaire mimant le pool de progéniteurs entrant en maturation [67]. Le modèle proposé par Ané *et al.* [68], quant à lui, était composé de 5 compartiments ce qui avait pour but de lisser la décroissance et la remontée des PNN. Dans ce modèle, il existe également un mécanisme de rétrocontrôle (= *feedback*) qui correspond à un facteur de proportionnalité $N_{base}/N(t)$, agissant sur la vitesse de production des cellules dans le premier compartiment. N_{base} correspond au nombre de PNN à t=0 et N(t) au nombre de PNN à tout instant t dans le dernier compartiment. A noter que dans les 2 premiers modèles, l'effet du médicament est modélisé par un taux de destruction de premier ordre sur le premier compartiment alors que dans le modèle de Ané, les deux premiers compartiments étaient sensibles au médicament (cf. Figure 3).

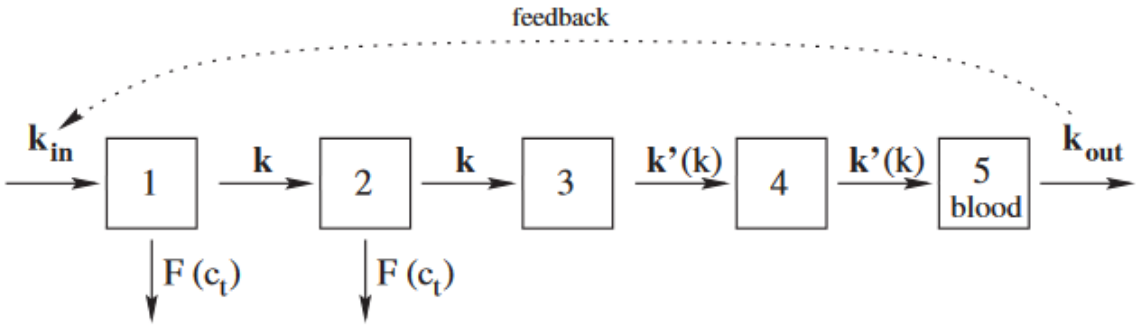


Figure 3 - Modèle PK/PD d'Ané décrivant l'évolution des PNN en fonction du temps lors de l'administration de CT [68]

C'est en 2002 que le modèle ayant eu l'impact le plus large sur la modélisation de la myelosuppression a été proposé, il s'agit du modèle de Friberg [69]. Initialement établi dans le cadre des leucopénies chez des rats [70], ce modèle semi-mécanistique décrivant la granulopoïèse neutrophile chez des patients traités par docétaxel, paclitaxel, étoposide, irinotécan ou vinflunine est devenu une référence dans la description de la neutropénie chimio-induite. Ce modèle est composé de cinq compartiments dont le premier représente des progéniteurs des PNN ayant pour propriété de s'auto-renouveler, les trois compartiments suivants sont des compartiments de maturation et le dernier compartiment représente les PNN circulants. La génération de nouvelles cellules dans le compartiment des progéniteurs est dépendante du nombre de cellules dans ce même compartiment, du fait de la capacité d'autoréplication de ces cellules. Tel que le modèle d'Ané, un mécanisme de rétrocontrôle positif a été ajouté ce qui permet de mimer l'effet des facteurs de croissance endogènes,

principalement celui du G-CSF. Il correspond à un facteur de proportionnalité $(Circ_0/Circ)^{\gamma}$, agissant sur la vitesse d'auto-renouvellement des cellules dans le premier compartiment avec γ correspondant à la puissance associée au mécanisme de rétrocontrôle. Le médicament anticancéreux va agir au niveau de la boucle d'auto-prolifération, en entraînant une diminution du nombre de cellules selon un effet E_{drug}. E_{drug} est égal à la concentration en médicament multipliée par un facteur de sensibilité à la neutropénie induite par le médicament.

Cependant, de tels modèles ne sont pas adaptés pour décrire effet du G-CSF exogène et des patients recevant du G-CSF sont généralement exclus de l'analyse PK/PD. Parce que les facteurs de croissance granulocytaire sont administrés à des patients potentiellement plus sensibles aux médicaments anticancéreux, l'exclusion de ces patients peut introduire un biais de sélection.

4. Modélisation de l'effet du G-CSF

Les essais cliniques disponibles ont montré que des améliorations considérables peuvent être attendues grâce à des schémas optimisés de G-CSF exogène [71-73]. Cependant, étant donné que ces études sont à la fois coûteuses et chronophages, il parait relativement intéressant de prédire le résultat de divers schémas d'administration de G-CSF avant l'application clinique.

Sur la base de vastes ensembles de données cliniques et expérimentales, quelques adaptations du modèle de Friberg, qui intègrent le traitement par du G-CSF comme covariable, ont été proposés [74-76]. Néanmoins, l'addition du G-CSF en tant que covariable catégorielle fournit seulement un switch on/off ne prenant pas en compte le moment de l'administration et de la durée du traitement par G-CSF. En parallèle, d'autres modèles ont été pourvus d'un compartiment représentant une réserve de neutrophiles pour répondre rapidement à divers stimuli ; initialement développé par Ozawa *et al.* pour modéliser l'afflux rapide de neutrophiles causée par l'administration de corticostéroïdes [77], Cho *et al.* ont utilisé ce pool marginé pour caractériser l'augmentation rapide des PNN après l'administration de G-CSF exogène [78]. Dans ce modèle, le temps de début de l'administration du G-CSF a été utilisé

comme interrupteur pour « activer » la constante de vitesse reflétant le flux de neutrophiles du compartiment du pool marginé vers la circulation sanguine. Cependant, tout comme l'ajout d'une covariable, ce modèle ne tient pas compte du nombre d'injections de G-CSF ou de la durée de traitement, celle-ci étant pourtant déterminante sur la réponse des PNN dans le temps. C'est pourquoi, malgré de bonnes prédictions de l'évolution des PNN, ces modèles ne permettent toutefois pas la prédiction d'ajustements de dose de G-CSF plus subtiles. D'autres modèles plus mécanistiques ont été développés à cette fin [16, 79, 80], certains ont été validés chez des sujets sains seulement [81-86] ou chez très peu de patients atteints de cancer [87, 88] ou n'étaient tout simplement pas très physiologiques [89, 90].

Afin de pallier cette hétérogénéité, le modèle développé par Pastor *et al.* [91], adapté du modèle de Friberg, inclut le G-CSF endogène et exogène comme force motrice du rétrocontrôle ; rendant ainsi le modèle plus physiologique, cela a permis d'élargir son application à tous les patients traités par carboplatine indépendamment du traitement potentiel par du G-CSF pendant leur CT (cf. Figure 4).

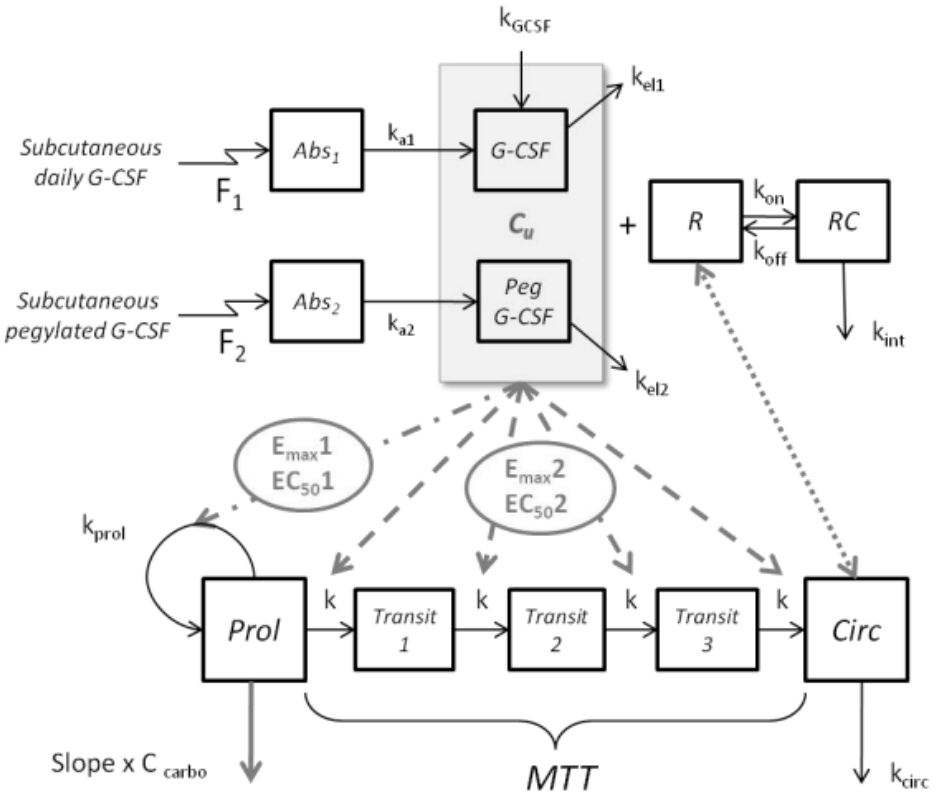


Figure 4 - Modèle PK/PD de Pastor décrivant l'effet de deux formulations de G-CSF exogène sur la prolifération et la maturation des neutrophiles [91]

Pour cela, le rétrocontrôle modulé par le facteur de proportionnalité $(Circ_0/Circ)^{\gamma}$ a été remplacé par un modèle PK/PD adapté de la publication de Krzyzanski *et al.* [86] qui prenait en compte, non seulement la cinétique du G-CSF endogène et exogène (pégylées ou non), mais aussi l'effet du G-CSF total sur le renouvellement des progéniteurs et la maturation des neutrophiles. Le modèle a été utilisé pour explorer les différences entre les formulations de G-CSF en termes d'efficacité. Si le modèle de Pastor a donné des prédictions raisonnables en termes de neutropénies et d'effets du G-CSF, ainsi qu'une bonne description des données cliniques, celui-ci a été développé avec des données de patients recevant du carboplatine tous les 21 jours. Malheureusement, dans le cas particulier des CTs ayant une fréquence d'administration plus régulière qu'une fois toutes les trois semaines, les schémas optimaux d'administration des G-CSF ne sont pas clairement établis.

Chapitre 3 : Chimiothérapies utilisées dans notre étude

I. Généralité sur le protocole FOLFIRINOX

1. Composition

Le FOLFIRINOX est un protocole de CT associant 3 produits différents : le 5-fluorouracile (5-FU) modulé par de l'acide folinique (LV pour *leucovorin*), l'irinotécan et l'oxaliplatine.

a. 5-Fluorouracile

Le 5-FU est un produit de CT largement utilisé dans le traitement des cancers solides. Étant un des plus anciens antimitotiques utilisé en clinique, il fut synthétisé en 1957 par Charles Heidelberger. Suite aux travaux de Rutman *et al.* [92] qui décrivaient une utilisation plus rapide d'uracile dans les cellules tumorales que dans les cellules saines chez des rats présentant un cancer du foie, ce professeur de l'université du Wisconsin, étudiant la toxicité de l'atome de fluor, eu alors l'idée d'associer cet atome aux pyrimidines pour inhiber la transcription et bloquer le métabolisme cellulaire [93]. En collaboration avec la firme Hoffman - La Roche, il développa donc une molécule d'uracile contenant un atome de fluor sur le carbone en position 5, d'où son nom : 5-fluorouracile (cf. Figure 5). Initialement approuvé en Europe en 1977 [94], le 5-FU est dorénavant commercialisé avec une autorisation de mise sur le marché accordée pour six indications dont trois principales relatives aux cancers gastro-intestinaux : adénocarcinomes digestifs évolués, cancers colorectaux après résection en situation adjuvante et carcinomes épidermoïdes des voies œsophagiennes.

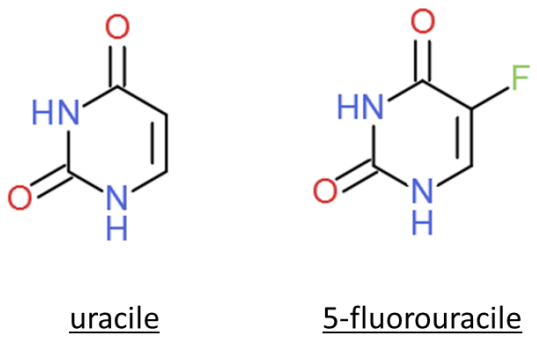


Figure 5 - Structure moléculaire de l'uracile et du 5-fluorouracile

○ Forme pharmaceutique [95-97]

La présentation pharmaceutique de 5-FU la plus utilisée en cancérologie reste de nos jours la solution à diluer pour perfusion à 50 mg/mL en flacons de 5, 10, 20, 100 et 200 mL. Il s'agit d'une solution injectable qui peut être utilisée prête à l'emploi ou diluée avec des solvants compatibles (NaCl 0,9% et Glucose 5% principalement) en fonction de la concentration attendue, des caractéristiques du contenu final (seringue, poche ou diffuseur), ainsi que de sa composition (verre, PVC…).

○ Caractéristiques pharmacocinétiques

• Administration et distribution

Après administration IV en bolus, le 5-FU dispose d'une concentration maximale de l'ordre du mg/L avec l'apparition d'un pic rapide et très bref du fait d'une $T_{1/2}$ extrêmement courte (de 8 à 22 minutes) [95]. A l'inverse, dans les conditions d'une administration par perfusion continue et prolongée, la concentration à l'équilibre est atteinte environ 2 heures après le début de la perfusion avec des concentrations faibles de l'ordre du $\mu g.L^{-1}$ [98]. Le volume de distribution (Vd) du 5-FU peut varier de 14 à 54 L [99], tandis que la fixation aux protéines plasmatiques est faible, de l'ordre de 10% [100]. Sa diffusion tissulaire est très rapide et très sélective dans les tissus tumoraux et à croissance rapide (moelle, muqueuse intestinale…). En effet, il a été démontré que, 4 heures après administration par bolus, ces tissus présentent des concentrations six à huit fois supérieures à celles des tissus à croissance normale et que ceux-ci ne contiennent pratiquement plus de fluorouracile à la 24ème heure, alors que le tissu tumoral contient toujours la même quantité de produit [95]. Le produit diffuse aussi dans le liquide céphalo-rachidien avec des concentrations plus faibles, mais plus durables.

- Métabolisme

Le 5-FU, tout comme l'uracile, va pénétrer dans les cellules *via* un transporteur pour y subir un métabolisme intracellulaire [101]. Celui-ci peut s'engager dans deux voies de biotransformation différentes : l'anabolisme qui va donner lieu à la cytotoxicité du 5-FU ou le catabolisme responsable de son élimination (cf. Figure 6).

Anabolisme

Seule une faible fraction du 5-FU (< 20%) va être anabolisée en dérivés cytostatiques [102]. Selon la voie anabolique, le mode d'action pharmacologique du 5-FU va être différent.

En grande majorité, le 5-FU va être métabolisé en 5-fluorodésoxyuridine monophosphate (5-FdUMP) par le biais de la thymidine phosphorylase (TP) et de la thymidine kinase (TK). Ce métabolite va alors venir inhiber la thymidilate synthase (TS) qui ne va plus pouvoir jouer son rôle. En effet, la TS à la particularité de synthétiser de la thymidine à partir de désoxyuridine monophosphate (dUMP). L'inhibition de la synthèse *de novo* de la thymidine va alors conduire à l'arrêt de la synthèse d'ADN et à la mort cellulaire.

L'action cytostatique du 5-FU par les deux autres voies anaboliques est plus minoritaire. L'une va conduire à la formation de 5-fluorouridine triphosphate (5-FUTP) conduisant à l'arrêt de la maturation après incorporation à l'ARN. L'autre voie, quant à elle, va provoquer la défragmentation de l'ADN par l'incorporation de 5-fluorodésoxyuridine triphosphate (5-FdUTP), produit triphosphorylé du 5-fluorodésoxyuridine (5-FUdR).

Catabolisme

Outre la faible fraction de 5-FU anabolisée, 60 à 90% de la dose totale administrée va être catabolisée par la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) [103, 104] avec pour conséquence d'être directement éliminée sous forme de métabolites inactifs [98, 102]. La DPD est présente en quantité variable dans de nombreux tissus, mais son activité est maximale dans les lymphocytes circulants et le foie [105]. Cette enzyme réduit le 5-FU en 5-fluorodihydrouracile (5-FUH_2) qui sera lui-même transformé en acide 5-

fluorouréidopropionique (5-FUPA), puis en α-fluoro ß-alanine (FBAL), CO_2 et urée par le biais de deux autres enzymes hépatiques.

- Élimination

Environ 15% de la dose totale est éliminée par voie rénale, alors que 60 à 80% est éliminée par voie respiratoire sous forme de CO_2 [95]. Dans les urines, le 5-FU va être éliminé majoritairement sous forme de catabolites avec une nette prédominance du FBAL (70%). Le 5-FU non métabolisé représente quant à lui moins de 10% de la dose totale excrétée par voie urinaire [99].

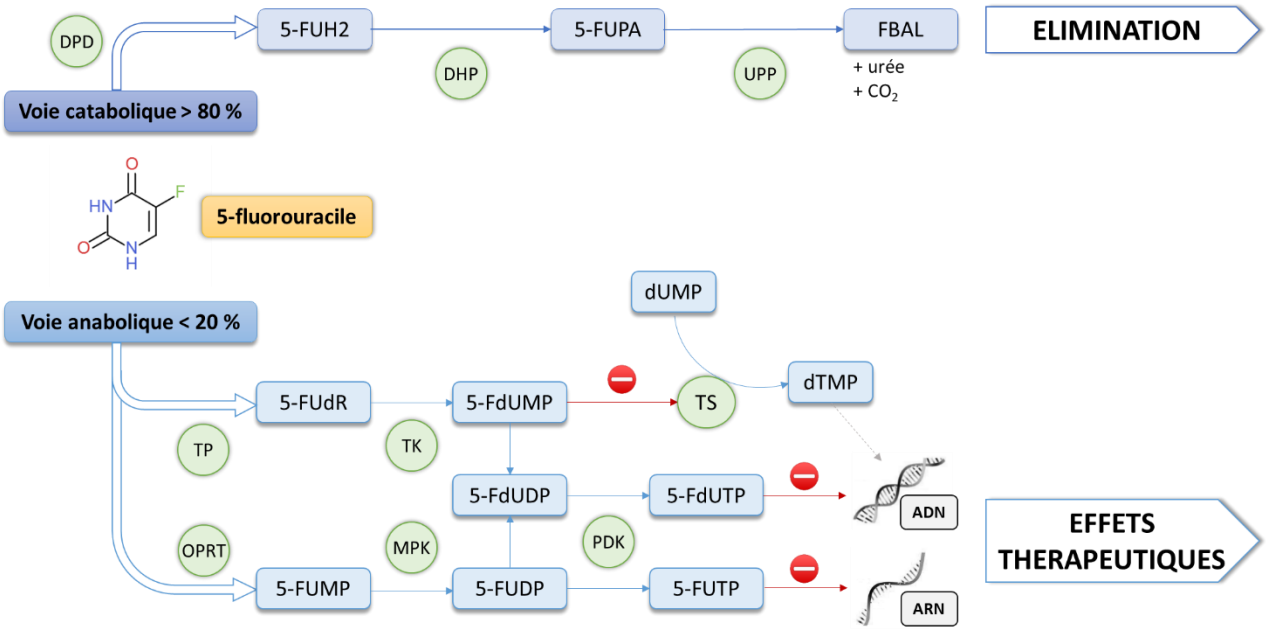


Figure 6 - Voies métaboliques et cibles thérapeutiques du 5-fluorouracile et de ses métabolites (5-FdUDP = 5-fluorodésoxyuridine diphosphate, 5-FdUMP = 5-fluorodésoxyuridine monophosphate, 5-FdUTP = 5-fluorodésoxyuridine triphosphate, 5-FUDP = 5-fluorouridine diphosphate, 5-FUdR = 5-fluorodésoxyuridine, 5-FUH2 = 5-fluorodihydrouracile, 5-FUMP = 5-fluorouridine monophosphate, 5-FUPA = acide 5-fluorouréidopropionique, 5-FUTP = 5-fluorouridine triphosphate, DHP = Dihydropyrimidase, DPD = Dihydropyrimidine déshydrogénase, dUMP = Désoxyuridine monophosphate, dTMP = Désoxythymidine monophosphate, FBAL = α-fluoro ß-alanine, MPK = Monophosphate kinase, OPRT = Orotate phosphoribosyl transférase, PDK = Pyrimidine diphosphate kinase,TK = Thimidine kinase, TP = Thymidine phosphorylase, TS = Thymidilate synthase, UPP = Uréidopropionase)

- Caractéristiques pharmacodynamiques

Le 5-FU est un antinéoplasique cytostatique phase S-dépendant de la classe des antimétabolites dont la structure, similaire à celle de l'uracile, lui confère un effet antipyrimidique. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, le 5-FU peut facilement se définir comme étant une molécule d'uracile contenant un atome de fluor sur le carbone en position 5.

A l'état naturel, l'uracile joue un double rôle fondamental dans les tissus à croissance rapide. D'une part, grâce à l'action de la TS, il s'avère être le précurseur de la thymidine, base clé nécessaire à la synthèse de l'ADN, mais il entre également dans la composition directe des ARN qui gouvernent la formation des protéines et des enzymes nécessaires au bon fonctionnement de l'organisme. C'est pour cette raison que le 5-FU va exercer, tout comme l'uracile, son action pharmacologique de plusieurs façons différentes.

Après avoir été métabolisé en 5-FdUMP, celui-ci va venir se lier à la TS ce qui va de ce fait interférer avec l'accès du substrat naturel (dUMP) à son site de fixation et bloquer la méthylation du dUMP en dTMP (désoxythymidine monophosphate). La déplétion en dTMP va naturellement induire une diminution du pool de nucléotides désoxythymidine triphosphate (dTTP) disponibles, nécessaire à la synthèse et à la réparation de l'ADN. Cette inhibition est notamment modulée par la présence du 5,10-méthylène-tétrahydrofolate, un métabolite réduit de la leucovorine (LV), qui va permettre de stabiliser le complexe 5-FdUMP-TS et ainsi optimiser l'effet du 5-FU. Par ailleurs, à la place de se lier à la TS, le 5-FdUMP peut également subir deux autres phosphorylations pour aboutir à la formation de 5-FdUTP. Le dUTP (issu de l'accumulation de dUMP par inhibition de la TS) et le 5-FdUTP peuvent aussi être directement incorporés de façon anormale dans la structure de l'ADN à l'origine de coupures simple brin. Cependant, bien que les mécanismes de réparation de l'ADN soient intacts, la déplétion en dTTP, induite par l'inhibition de la TS, ne permet pas de remplacer l'ensemble des bases anormales conduisant alors à des dommages cellulaires létaux [106].

D'autre part, après l'administration de 5-FU, celui-ci peut subir une voie alternative où il va être tri-phosphorylé en 5-FUTP. La molécule obtenue va pouvoir alors se substituer à l'uracile dans les ARN et être reconnue comme substrat par les ARN polymérases. Cette incorporation

anormale perturbe la fonction physiologique des ARN entraînant de ce fait des erreurs de lecture du code génétique lors de la synthèse de protéines et d'enzymes, mais aussi la production de coenzymes inefficaces et de ribosomes immatures. L'ensemble de ces produits anormaux conduisent à un effet désastreux sur le métabolisme cellulaire et la viabilité de la cellule.

- Effets indésirables

Le 5-FU possède une toxicité concentration-dépendante qui touche essentiellement les épithéliums à renouvellement rapide (épithélium digestif et tissu hématopoïétique) se traduisant principalement par des nausées/vomissements (N/V), des diarrhées retardées (5-10 jours), des stomatites et une myélosuppression modérée marquée principalement par des leucopénies et des thrombocytopénies, dont le nadir se situe aux alentours de 10 jours après l'injection.

Par ailleurs, le 5-FU est un produit photosensible, c'est-à-dire qu'il nécessite un dispositif particulier (protection de la poche et tubulure opaque) pour protéger la solution de la lumière, afin d'éviter une photo-dégradation des principes actifs pouvant conduire à une inefficacité du produit ou à la formation de produits de dégradation toxiques [107]. Outre l'altération du produit en lui-même, cette propriété chimique peut être la source de toxicités dermiques, comme une photosensibilité, des hyperpigmentations ou encore des dermatites. Indépendamment, d'autres affections de la peau comme une sécheresse cutanée ou un syndrome mains pieds sont également constatés sous 5-FU.

Divers publications ont décrit une corrélation entre certaines toxicités et le mode de perfusion du 5-FU ; avec un bolus, la CL du 5-FU est inférieure au débit sanguin hépatique en raison d'un processus métabolique saturable qui conduit à une relation non linéaire entre la dose de 5-FU et ses concentrations plasmatiques [108]. Les doses conventionnelles administrées en bolus conduisent à des pics de concentrations maximales plasmatiques élevées et courtes conduisant plus fréquemment à des stomatites, des N/V et une toxicité hématologique, alors que la survenue d'un syndrome mains-pieds est plus fréquent en cas de perfusion continue [109, 110].

Dans de rares cas, le 5-FU peut être à l'origine de toxicités oculaires [111, 112], neurologiques [113, 114] ou cardiaques [115], mais d'une façon générale, il s'agit d'un médicament bien toléré, notamment avec le schéma LV5FU2 (5-FU + LV) dont les taux de toxicités sévères (neutropénie, mucite, diarrhée) ont été décrits comme inférieurs à 5% [116].

- Variabilité interindividuelle

La cause biochimique la plus connue de toxicités sévères aux fluoropyrimidines est le déficit en DPD [117, 118]. Un déficit partiel ou complet en DPD a été observé dans 3 à 5% et 0,1% de la population générale respectivement [119-122]. Dans ce contexte, les patients sont plus à risque de présenter des toxicités sévères et démesurées sous forme de neutropénies, diarrhées, mucites et de syndromes main-pied pouvant même conduire au décès. Globalement, un déficit en DPD est observé chez 39 à 61% des patients développant une toxicité sévère [123, 124].

Le déficit en DPD peut être confirmé par l'analyse de séquence de *DPYD,* le gène codant la DPD, qui est utilisé pour prédire la toxicité liée aux fluoropyrimidines par le biais de la détection d'une mutation pathologique. À ce jour, plus de 30 variations de séquence du gène *DPYD* ont été identifiées, le variant le mieux établi étant DPD*2A [125, 126].

Parallèlement au génotypage, différentes approches fonctionnelles de phénotypage de la DPD, comme la mesure de l'uracilémie ou du ratio UH_2/U, ont été développées ; jusqu'à présent, l'approche phénotypique la plus fréquemment utilisée en France était la mesure du rapport UH_2/U plasmatique, en raison de sa relative simplicité. En effet, bien que la DPD soit l'enzyme majeure de la réduction du 5-FU en $5\text{-}FUH_2$, elle est également responsable de la transformation des bases pyrimidiques naturelles (uracile [U] et thymine [T]) en leur dérivé dihydrogéné (dihydrouracile [UH_2] et dihydrothymine [TH_2]). La mesure du ratio UH_2/U consiste donc à déterminer les concentrations physiologiques d'uracile et d'UH_2, reflet de l'activité globale de la DPD, afin de détecter tout déficit de celle-ci. Sur la base de cette approche, une étude rétrospective française conduite chez des patients ayant présenté des toxicités sévères ou létales sous 5-FU a montré que 71% des toxicités sévères et 80% des décès toxiques étaient associés à un déficit en DPD identifiés par le rapport UH_2/U, alors que la

recherche limitée au variant *DPYD*2A* ne permettait pas de retrouver ce résultat. Le design de l'étude n'a toutefois pas permis d'évaluer la spécificité de cette approche [127].

Jusqu'alors, il n'existait pas de consensus national ou international sur la stratégie optimale du dépistage du déficit en DPD (phénotypage et/ou génotypage, nature du phénotypage, suivi thérapeutique pharmacologique). Cependant, en février 2018, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) s'est prononcée en faveur de la recherche systématique du déficit en DPD chez tous les patients devant recevoir une CT utilisant les fluoropyrimides. Suite à ces recommandations, la Haute Autorité de Santé (HAS) et l'Institut National du Cancer ont travaillé en collaboration avec un panel pluridisciplinaire d'experts (coordonné par le GPCO-Unicancer et le Réseau National de Pharmacogénétique (RNPGx)) dans le but de clarifier les performances des différentes stratégies actuelles de dépistage du déficit en DPD à travers des méta-analyses sur des données individuelles (25 études sélectionnées totalisant plus de 10000 patients). L'objectif de ce travail d'évaluation était de proposer, avant tout, un test simple en mesure d'identifier les patients déficitaires complets afin de prévenir au maximum les toxicités les plus graves (en particulier celles pouvant entraîner un décès), tout en limitant les faux-positifs (diagnostic erroné de déficit en DPD). Aux termes de ces travaux, il a été retenu que la mesure d'uracilémie était l'examen le plus à même de répondre à ces objectifs, car il permet de déterminer avec fiabilité les déficits complets en DPD, mais aussi les déficits partiels. Ainsi le risque de toxicité augmente quand l'uracilémie augmente (car moins de UH_2 formé) : une uracilémie comprise entre 16 et 150 ng/mL, évocatrice d'un déficit partiel, nécessite une adaptation posologique des doses de fluoropyrimidines couplée à une surveillance de la tolérance et/ou d'un suivi thérapeutique pharmacologique s'il est disponible, alors qu'une uracilémie supérieure ou égale à 150 ng/mL, évocatrice d'un déficit complet en DPD, contre-indique fortement l'initialisation d'un traitement par fluoropyrimidines.

C'est à la suite de ces recommandations, qu'en avril 2019, la HAS a validé la recherche systématique de déficit en DPD par dosage de l'uracilémie chez tous les patients devant recevoir une CT utilisant des fluoropyrimidines. Suite aux travaux français et aux recommandations de l'INCa, de la HAS et de l'ANSM, le Comité pour l'Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance de l'Agence européenne des médicaments a considéré, en mars 2020, dans le cadre d'une procédure européenne, le génotypage et le phénotypage

comme étant, au vu des connaissances actuelles, les méthodes de dépistage de déficit en DPD les plus appropriées [128].

b. Irinotécan

En 1958, Monroe Wall, en collaboration avec Jonathan Hartwell du National Cancer Institute (NCI), a mis en évidence parmi 1000 extraits de plantes, l'activité anti-tumorale d'un extrait alcoolique de feuilles issu d'un arbre chinois : *Camptotheca acuminata*. Avec l'aide de Mansukh Wani, Wall identifia dans un second temps la fraction active de la plante en isolant un alcaloïde pourvu d'un effet anticancéreux nommé camptothécine (CPT) [129]. Encouragé par la forte activité anti-tumorale sur des modèles de souris leucémiques de la CPT, quelques études précoces ont ensuite été menées en clinique [130, 131] mais devant le peu de patients répondeurs, celles-ci n'ont pas été poursuivies. Il faudra attendre 1985 pour que le mécanisme d'action de la CPT comme inhibiteur de la topoisomérase I dans le noyau cellulaire soit précisément décrit [132]. Cette découverte a alors vivement ravivé l'intérêt des chercheurs pour la CPT et dynamisé la synthèse de nouveaux analogues dont le CPT-11 aussi appelé irinotécan [133] (cf. Figure 7).

Initialement commercialisé sous le nom de CAMPTO® en 1995, de nombreux génériques de l'irinotécan sont apparus par la suite sur le marché. A l'heure actuelle, dans les cancers digestifs, l'irinotécan possède l'AMM dans le cancer colorectal métastatique (mCRC pour *metastatic colorectal cancer*) uniquement. Cependant, au vu des résultats prometteurs du protocole FOLFIRINOX dans le traitement de l'adénocarcinome du pancréas métastatique [134], l'irinotécan peut être utilisé dans cette indication selon les recommandations de bon usage.

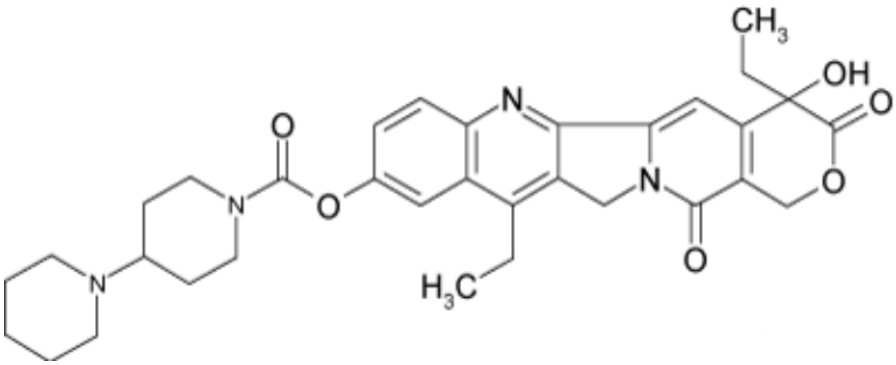


Figure 7 - Structure moléculaire de l'irinotécan

○ Forme pharmaceutique

L'irinotécan *(*CAMPTO® et génériques) est un produit de CT uniquement administré par voie IV. Il se présente sous la forme d'une solution à diluer pour perfusion à 20 mg/mL en flacons de 2, 5, 15 et 25 mL. Le soluté est à reconstituer soit dans une solution de NaCl à 0,9%, soit une solution glucosée à 5%. Pour garantir la bonne stabilité physique et chimique du produit fini, celui-ci est le plus souvent préparé dans une poche de PVC ou de PE (Polyéthylène) [135].

○ Caractéristiques pharmacocinétiques

• Administration et distribution

Après une administration IV courte de 30 à 90 minutes, les concentrations plasmatiques maximales d'irinotécan, de l'ordre du mg/L, sont atteintes en fin de perfusion suivies d'une rapide diminution en raison de multiples voies de distribution et d'élimination. En outre, certaines analyses PK ont mis en évidence un rebond des concentrations d'irinotécan 30 à 60 minutes suivant la fin de perfusion chez une grande majorité des patients suggérant de ce fait que l'irinotécan subit un cycle entéro-hépatique [136, 137]. Cet effet aurait été plus particulièrement observé chez les patients recevant un traitement anticonvulsivant

concomitant [138], mais aucun mécanisme concret vis-à-vis ce processus complexe n'a été mis en évidence à l'heure actuelle.

L'irinotécan possède un large Vd à l'équilibre estimé entre 136 et 297 L/m^2 [139-141] ce qui suggère qu'il possède une distribution tissulaire importante. L'irinotécan et ses dérivés se lient aux protéines plasmatiques avec une nette prédominance pour l'albumine [142]. Le pourcentage de liaison de l'irinotécan est d'environ 65% [143, 144] tandis que plus de 90% du SN-38, métabolite actif du CTP-11, sont fixés à ces protéines.

- Métabolisme

L'irinotécan possède un profil pharmacologique extrêmement complexe, du fait du grand nombre d'enzymes impliquées dans son métabolisme. Après administration, l'irinotécan va pénétrer dans les cellules via différents transporteurs (superfamille ABC, OATP1B1…) pour suivre deux grandes voies métaboliques (cf. Figure 8). La majorité de ces réactions enzymatiques impliquant le CPT-11 se déroulent dans les cellules hépatiques et intestinales, mais certaines études ont démontré que celles-ci peuvent également avoir lieu au niveau pulmonaire [145, 146].

Anabolisme

L'irinotécan est un pro-médicament qui va être activé par hydrolyse enzymatique par les carboxylestérases 1 et 2 (CE1 et CE2). Ces enzymes clivent la chaine latérale dipiperino du CTP-11 à l'origine du 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38), un métabolite hautement actif, responsable de l'activité pharmacologique. Bien que ces deux CE aient été identifiées comme responsables de l'anabolisme du CPT-11, l'irinotécan possède une affinité plus importante pour le CE2 ; celle-ci semble donc jouer un rôle plus conséquent chez les patients atteints de cancer [147, 148]. D'une façon générale, seule une faible proportion de dose d'irinotécan initialement administrée sera transformée en SN-38 (< 8%) [141, 149]. Le SN-38 ainsi métabolisé est inactivé par biotransformation pour former un métabolite glucuronide SN-38G inactif par l'intermédiaire des uridine diphosphate glucuronosyltransférases (UGTs). Approximativement 70% du SN-38 formé est métabolisé en SN-38G essentiellement dans les hépatocytes. Une fois formé, le SN-38G va être excrété dans la lumière intestinale via la bile,

ou il sera largement déconjugué par les ß-glucuronidases bactériennes présentes parmi la flore intestinale, d'où la régénération du SN-38 dans la lumière intestinale, qui jouerait ainsi un rôle primordial dans l'apparition de toxicités digestives sévères lors d'un traitement par CPT-11 [150, 151].

Catabolisme

Simultanément, et en concurrence avec les voies d'activation et de détoxication du SN-38, l'irinotécan va être catabolisé au niveau hépatique par l'intermédiaire des cytochromes P450 (3A4 et 3A5 essentiellement). Selon l'isoenzyme concernée, l'oxydation du CPT-11 va conduire à des métabolites inactifs tels que l'APC (7-éthyl-10- [4-N- (acide 5-aminopentanoïque) -1-pipéridino] carbonyloxycamptothécine) et le NPC (7-ethyl-10-(4-amino-1-piperidino) carbonyloxycamptothécine). Ce dernier peut également être métabolisé en SN-38 via les CE1 et CE2.

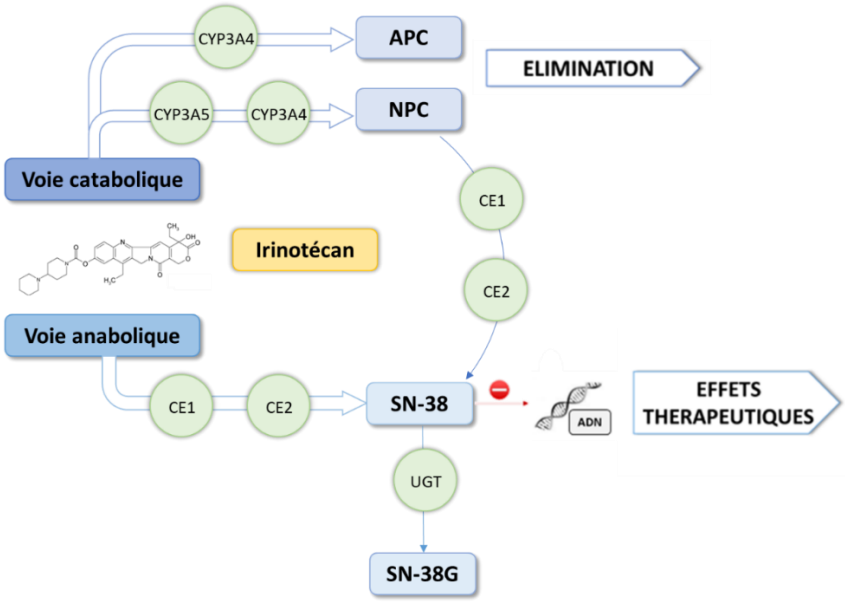


Figure 8 - Voies métaboliques et cibles thérapeutiques de l'irinotécan et de ses métabolites (APC = 7-éthyl-10- [4-N- (acide 5-aminopentanoïque) -1-pipéridino] carbonyloxycamptothécine, CE = carboxylestérases, CYP = cytochrome, NPC = 7-ethyl-10-(4-amino-1-piperidino) carbonyloxycamptothécine, SN-38 = 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin, SN-38G = métabolite glucuronide du SN-38)

- Élimination

Dans les différentes études PK réalisées, les concentrations plasmatiques de l'irinotécan ont été décrites en utilisant un modèle à 2 ou 3 compartiments avec une $T_{1/2}$ terminale estimée entre 5 et 27 heures et une clairance plasmatique moyenne de 12 L/h/m² [141, 143]. L'excrétion du CPT-11 et de ses métabolites est réalisée en grande majorité par la voie biliaire avec plus de 50% de la dose totale retrouvée dans les fèces contre 28% dans les urines sous forme inchangée et de SN-38G majoritairement. En effet, conformément à la nature hautement polaire du groupe acide glucuronique et à une solubilité aqueuse accrue, le SN-38G peut être facilement excrété par les reins. En revanche, si la clairance rénale du SN-38 n'est qu'une voie d'élimination mineure du médicament, ce composé a été retrouvé en plus forte quantité dans les échantillons fécaux comparé à celles de SN-38G suggérant ainsi une activité d'hydrolyse non négligeable des ß-glucuronidases intestinales [152].

- Caractéristiques pharmacodynamiques

L'irinotécan est un antinéoplasique cytostatique de la classe des inhibiteurs de l'ADN topoisomérase I dépendant de la phase S. En effet, une fois le SN-38 formé, celui-ci va interférer avec l'élongation et la réplication de l'ADN en bloquant l'action de cette enzyme.

La topoisomérase I est une enzyme nucléaire ubiquitaire dont le rôle essentiel est de supprimer les contraintes de torsion de l'ADN occasionnées par la progression des fourches de réplication ou de transcription. Son mécanisme d'action repose, en outre, sur sa capacité d'introduire transitoirement des coupures simple-brin dans l'ADN ; en fait, le cycle catalytique de la topoisomérase I peut-être divisé en quatre étapes distinctes : une étape de liaison de l'enzyme à l'ADN, une étape de clivage introduisant la coupure simple brin, une étape de rotation du brin coupé autour du brin non coupé permettant de diminuer le degré de torsion, et pour finir, une étape de religature permettant de restaurer la continuité du double brin d'ADN. Lorsque la réaction de clivage s'opère, le brin d'ADN va être coupé au niveau d'une liaison phosphodiester par une trans-estérification réversible catalysée par le groupement OH d'une tyrosine appartenant au site catalytique de l'enzyme. La topoisomérase I maintient alors

les deux bras de l'ADN à l'abri des nucléases ; l'ensemble ainsi formé est appelé complexe de clivage.

Grâce à son action pharmacologique, le SN-38 va empêcher la reconstitution correcte du double brin en s'intercalant au niveau du complexe de clivage formant alors un complexe ternaire. Cette combinaison, stabilisée par la présence de ponts hydrogène entre SN-38/ADN et SN-38/topoisomérase, va empêcher la religature de l'ADN à l'origine d'une cassure simple brin de manière durable. Durant la réplication de l'ADN en phase S, l'ADN polymérase va synthétiser et prolonger le brin néoformé à partir du brin codant jusqu'à rencontrer le site de clivage. La réplication du brin altéré va donc générer l'apparition d'une cassure double brin entrainant un arrêt irréversible de la réplication et donc la mort cellulaire.

Commun à tous les dérivés de la camptothécine, le CPT-11 possède une structure pentacyclique contenant un groupement α-hydroxy-δ-lactone. Dans les conditions physiologiques du sérum humain (pH 7,4), cette fraction est extrêmement réactive et s'hydrolyse spontanément et réversiblement sous la forme carboxylate, ou « cycle ouvert », inactif sur les complexes topoisomérase I de l'ADN. Du fait d'une conversion rapide de la forme active lactone en forme inactive carboxylate après administration, il a été démontré que cette dernière demeurait la forme prédominante de l'irinotécan plasmatique peu après la fin de la perfusion. Rivory et *al.* ont d'ailleurs quantifié cette hétérogénéité en estimant le rapport des AUC des concentrations plasmatiques de la forme lactone au CPT-11 total à 36,8% [153]. Par ailleurs, les carboxylestérases semblent préférentiellement actives sur la forme lactone de l'irinotécan générant ainsi directement la forme lactone du SN-38, prédominante à environ 64% par rapport à la fraction carboxylate. Cette différence de proportion s'expliquerait par la présence d'interactions de la forme lactone du SN-38 avec les lipides membranaires et les protéines plasmatiques ce qui diminuerait son hydrolyse en carboxylate [154].

Comme énoncé plus tôt, l'irinotécan est considéré comme un pro-médicament puisque son principal métabolite actif, le SN-38, possède une activité antitumorale 100 à 1000 fois supérieure au substrat initial [139, 145, 155].

- Effets indésirables

La toxicité de l'irinotécan est bien souvent prévisible chez la plupart des patients. Cependant, avec son utilisation croissante en association avec d'autres thérapeutiques ou selon des schémas d'administration modifiés, le contrôle de ces EIs reste un défi clinique.

A ce jour, la toxicité gastro-intestinale reste l'effet indésirable le plus fréquent mais également le plus grave lié à l'irinotécan. Outre les N/V communs à de nombreux anticancéreux, deux types de troubles digestifs majeurs ont été identifiés sous irinotécan : les diarrhées précoces et les diarrhées tardives (> 24h après l'administration).

Les diarrhées d'apparition immédiate sont dose-dépendantes et couramment attribuées à l'activité anticholinestérasique du composé parent. Bien souvent, ces troubles sont accompagnés d'autres symptômes d'excès cholinergiques tels qu'une sensation de chaleur, une rhinite, des larmoiements, une augmentation de la salivation, un myosis, de l'hypersudation et rougeur, suivie de crampes abdominales et de diarrhées soudaines. Le syndrome cholinergique aigu est généralement bref et transitoire et cesse après administration d'atropine IV ou SC. En raison de sa courte $T_{1/2}$, l'utilisation prophylactique d'atropine en pratique est controversée cependant, elle doit être envisagée en prévention secondaire ou en cas d'antécédents de symptômes cholinergiques [156].

Les diarrhées retardées, par définition, surviennent plus de 24 heures après la perfusion indépendamment de la dose d'irinotécan administrée. En monothérapie, le délai moyen d'apparition de la première selle liquide est de 5 jours après l'administration [157], cependant, ces symptômes peuvent se déclarer à tout moment durant l'intercure. Si le mécanisme d'apparition des diarrhées tardives n'est pas précisément élucidé, il semble lié à un processus sécrétoire, conséquence secondaire de l'effet cytotoxique du SN-38 (régénéré dans la lumière intestinale via les ß-glucuronidases bactériennes) sur la muqueuse gastro-intestinale [158]. Tous grades confondus, les diarrhées retardées peuvent toucher jusqu'à 80% des patientes traités par irinotécan selon le schéma d'administration considéré ; dès lors, une déshydratation ou des déséquilibres électrolytiques peuvent apparaître nécessitant alors une hospitalisation. Dans ce cas de figure, un traitement par lopéramide à fortes doses sera le traitement de référence à condition de le prendre dès le début des symptômes et de manière

rapprochée et rigoureuse, l'utilisation d'agents anticholinergiques étant inefficace sur les troubles digestifs tardifs [159].

L'irinotécan peut être également responsable de myélotoxicité, se déclarant la plupart du temps sous forme de neutropénies, lymphopénies, ainsi que par des anémies dans une moindre mesure [160]. Bien souvent, les neutropénies induites par le CPT-11 sont liées à l'AUC du SN-38 [161, 162], elles sont généralement brèves et non cumulatives, avec un nadir d'environ 8 jours suivant la perfusion [163, 164]. Lorsque l'irinotécan est administré en monothérapie à la dose de 350 mg/m² toutes les 3 semaines, il a été rapporté 80% de neutropénies tous grades confondus dont des neutropénies sévères et neutropénies fébriles chez 47 et 15% des patients respectivement [165].

D'autres EI non hématologiques incluant asthénie, alopécie, mucites, modification du bilan hépatique, troubles respiratoires, rash et bradycardie ont également été décrits dans les études.

Bien souvent, l'intensité des toxicités est corrélée aux AUC de l'irinotécan et du SN-38 [155]. A ce propos, les études PK suggèrent que l'augmentation de l'AUC de l'irinotécan est proportionnelle à la dose, alors que la linéarité de la PK est moins claire pour le SN-38 [137, 166] expliquant de ce fait une importante variabilité interindividuelle et donc des profils de tolérance au CPT-11 bien différent d'un individu à un autre.

- Variabilité interindividuelle

D'une façon générale, il est bien connu que des variations génétiques peuvent jouer un rôle important dans la modulation de la PK et la PD des médicaments notamment lorsque leur métabolisme est réalisé par une voie spécifique principale.

Concernant l'irinotécan, la détoxication du métabolite actif SN-38 est principalement réalisé par l'uridine diphosphate glucuronosyltransférase 1A1 (UGT1A1), et dans une moindre mesure par l'UGT1A7 et 1A9 [167]. C'est pourquoi, durant ces dernières années, les chercheurs se sont particulièrement intéressés aux mutations de l'UGT1A1 dans la population

générale en évaluant l'impact clinique éventuel de multiples polymorphismes en termes d'efficacité ou de toxicités.

Plus d'une soixantaine de variants ont été décrits, que ce soit au niveau du promoteur ou de la partie codante du gène, le plus fréquent chez les Caucasiens et donc le plus étudié étant le variant *28. La répartition des génotypes varie entre 8% et 20% pour les sujets homozygotes *28/*28, entre 40% et 50% pour les hétérozygotes et entre 30% et 50% pour les sujets non porteurs du variant [168]. La mutation de ce variant est d'autant plus importante car elle a été décrit comme responsable du syndrome de Gilbert [169-171]. Les poussées d'ictère caractérisant la maladie sont liées à un déficit partiel de l'activité de l'UGT1A1 hépatique assurant la conjugaison de la bilirubine à l'acide D-glucuronique ce qui conduit donc à une augmentation du taux de bilirubine non conjuguée. Les patients porteurs de ce syndrome présentent donc également une diminution de la glucuronidation du SN-38, d'où un risque accru de toxicité, notamment en terme de diarrhées et de neutropénies [172, 173].

Au vu de ces résultats, le travail commun du RNPGx et du GPCO-Unicancer a rapporté l'intérêt d'un dépistage génétique des déficits d'activité de l'UGT1A1 pour anticiper l'apparition de toxicités sévères sous irinotécan, et de façon plus globale, pour améliorer le rapport bénéfice/risque d'une CT à base d'irinotécan [174, 175] en adaptant les doses théoriques du protocole prescrit selon les résultats du génotypage du patient *via* un arbre décisionnel [168]. Bien que le génotypage UGT1A1 ne soit pas systématiquement inclus dans le panel des explorations pré-thérapeutiques standards des cancers colorectaux métastatiques préconisé par l'Institut National du Cancer (INCa), un certain nombre de consensus locaux, principalement dans des centres de lutte contre le cancer ou dans des centres hospitaliers universitaires, intègrent tout de même le génotypage UGT1A1 en routine dans une démarche de prévention des toxicités.

c. Oxaliplatine

Initialement connu sous le nom de chlorure de Peyrone, le complexe de platine a été décrit pour la première fois par le chimiste italien Michele Peyrone en 1844 [176]. Cette découverte a ensuite joué un rôle fondamental dans les travaux du chimiste suisse Alfred Werner qui établit sa structure quelques années plus tard [177].

Il faudra attendre les années 60 pour que ses propriétés cytotoxiques soient découvertes fortuitement ; en effet, lors d'une expérience originale visant à montrer l'action d'un courant électrique sur la croissance bactérienne d'*Escherichia Coli*, Rosenberg a observé un comportement inhabituel : les cellules avaient arrêté de se diviser et s'étaient transformées pour former de longs filaments. Celui-ci montra alors que l'effet inhibiteur n'était pas dû au courant parcourant le milieu de culture, mais à la formation d'un complexe entre le platine libéré par les électrodes et le chlorure d'ammonium contenu dans le milieu. C'est donc en 1965 que Rosenberg publia le premier article sur l'activité antitumorale du cisplatine [178].

Se rendant compte du potentiel dans la lutte contre le cancer de composés qui bloquent la division des cellules, Rosenberg alerta par la suite les scientifiques du National Cancer Institute ce qui amena ces derniers à développer toute une série de composés aux propriétés anticancéreuses afin de résoudre le problème de résistance au cisplatine. Parmi ces molécules, l'oxaliplatine est un composé de troisième génération qui succède au cisplatine et au carboplatine. Initialement synthétisé en 1976 par l'équipe du professeur Yoshinori Kidani [179], ce complexe possédant un cycle diaminocyclohexane (DACH) à la place des deux groupements amine initiaux a démontré un large spectre d'activité antitumorale ainsi qu'une absence de résistance croisée avec le cisplatine (cf. Figure 9).

C'est en France que le développement clinique de l'oxaliplatine a été conduit, tout d'abord par le laboratoire suisse Debiopharm, puis par Sanofi dès 1994. Suite à des résultats très prometteurs chez des patients atteints de tumeurs coliques et notamment grâce à la synergie observée avec le 5-FU [180-182], l'oxaliplatine obtient sa première AMM en France en 1996 et est désormais commercialisé dans le cadre du traitement de première et seconde ligne des cancers colorectaux métastatiques ainsi que dans le traitement adjuvant du cancer du côlon au stade III. Ce n'est que bien plus tard que l'AMM sera accordée par la FDA puisqu'il faudra attendre 2002 pour que son indication en deuxième ligne [183] et en 2004 pour son indication en première ligne dans le traitement du cancer colorectal métastatique soient autorisées aux Etats-Unis [184].

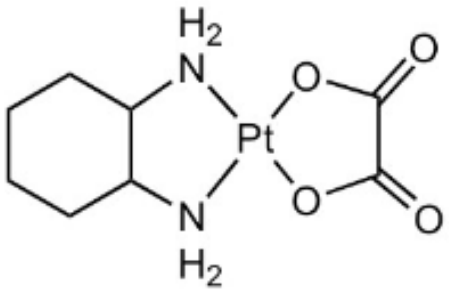


Figure 9 - Structure moléculaire de l'oxaliplatine

○ Forme pharmaceutique

Commercialisé initialement sous le nom d'ELOXATINE®, l'oxaliplatine se présente sous la forme d'une solution à diluer pour perfusion à 5 mg/mL en flacons de 10, 20 et 40 mL. Le soluté ne doit pas être utilisé pur et est à diluer exclusivement dans une solution glucosée à 5% ; en effet, du fait d'une forte instabilité et d'une dégradation de la molécule en présence d'ions chlorure [185], l'oxaliplatine ne doit pas être dilué dans des solutions de NaCl.

○ Caractéristiques pharmacocinétiques

• Administration et distribution

En raison de leur biodisponibilité par voie orale incomplète et variable ainsi que de leur forte toxicité digestive, les sels de platine sont exclusivement administrés par voie parentérale [186, 187]. Après une perfusion IV de 2 heures d'oxaliplatine à la dose de 85 mg/m², les concentrations de platine ultrafiltrable maximales sont atteintes rapidement avec un pic moyen de l'ordre de 0,8 mg/L [188, 189].

Au terme d'une perfusion de 2 heures, seuls 15% du platine administré sont retrouvés dans la circulation systémique, les 85% restants étant rapidement distribués dans les tissus ou éliminés dans les urines [189, 190]. Deux formes circulantes de platine sont habituellement

décrites : la fraction libre d'oxaliplatine, aussi appelé platine ultrafiltrable, et sa fraction liée de manière irréversible aux protéines du sang et du plasma.

En raison de sa nature lipophile, la molécule d'oxaliplatine a la faculté de traverser aisément et rapidement les membranes cellulaires. Ainsi, à la fin d'une perfusion de 2 heures, il a été décrit qu'environ 40% du platine sanguin total s'accumule dans les érythrocytes [191, 192] ainsi qu'à à la surface des hématies. Bien que ce chiffre soit étonnamment élevé, il faut garder à l'esprit que les cellules sanguines ne représentent qu'un compartiment mineur lorsque l'on tient compte de la disposition corporelle totale du platine [193].

De plus, à l'échelle plasmatique, les dérivés issus de l'hydrolyse des molécules d'oxaliplatine initiales vont se lier de façon covalente aux protéines et peptides circulants au niveau des groupements thiols des acides aminés soufrés, l'albumine étant la protéine de liaison majoritaire. Le pourcentage de platine lié aux protéines plastiques représente environ 33% de la dose totale administrée [194].

Cette fraction conjuguée aux protéines plasmatiques et aux érythrocytes est liée de façon stable, ce qui signifie qu'elle perd définitivement la possibilité de diffuser dans les tissus et donc, de ce fait, est dépourvue d'action pharmacologique ; elle est décrit comme inactive.

Parallèlement au platine conjugué, les concentrations en platine ultrafiltrable doivent être particulièrement considérées en PK puisque les valeurs sont extrêmement proches des concentrations en platine libre plasmatique. Ainsi, la mesure du platine provenant de l'ultrafiltrat plasmatique revient à déterminer l'ensemble des formes du platine non-conjugué qui possède, pour la plupart, des propriétés antitumorales et toxiques [186]. Du fait de sa capacité à diffuser dans de nombreux tissus pour exercer son action pharmacologique, l'oxaliplatine ultrafiltrable possède un Vd considérable puisqu'il peut atteindre plus de 400 L [188, 191].

- Métabolisme

Contrairement à de nombreux autres cytotoxiques, le rôle du cytochrome P450 dans la biotransformation du cycle DACH n'a pas été mis en évidence [189]. En effet, après avoir atteint la circulation générale, l'oxaliplatine va subir une série de conversions spontanées non enzymatiques. A la fin d'une perfusion de 2 heures, il a été décrit que la substance active intacte n'était pas détectable dans le plasma ultrafiltré [195] ce qui laisse à penser que l'oxaliplatine est fortement et rapidement métabolisé. Ces réactions sont médiées principalement par le déplacement du groupe oxalate par les molécules H_2O et des nucléophiles endogènes tels que les ions Cl^-. Ainsi, plusieurs espèces réactives transitoires sont formées, dont principalement le dichloro-, le monochloro- et le diaquo-DACH-Pt [196], qui peuvent se complexer avec de nombreux acides aminés [191] ainsi que de multiples protéines. A des temps plus tardifs, un nombre de métabolites inactivés ont également été identifiés dans la circulation systémique.

- Élimination

Le processus de détoxication cellulaire de le la fraction active de l'oxaliplatine fait suite à une liaison des dérivés du platine aux différentes acides aminés comme la méthionine, la cystéine et le glutathion (GSH-DACH-Pt). L'oxaliplatine est principalement éliminé par voie urinaire ; au 5ème jour suivant l'administration d'une perfusion de 2 heures de platine, environ 55% de la dose totale est retrouvée dans les urines et moins de 5% dans les fèces [195, 197]. Parmi les différents dérivés du platine retrouvés dans les urines, le GSH-DACH-Pt ainsi que le DACH-Pt libre représentaient les composés majoritaires avec environ 10% et 8% de la dose totale éliminée [195]. La clairance plasmatique du platine ultrafiltrable a été estimée à 18,5 $L.h^{-1}$ pour une dose de 85 mg/m² [194, 198]. Dans la littérature, il a été démontré que la clairance corporelle totale de la fraction ultrafiltrable du platine a été réduite proportionnellement avec le degré d'IR comparé aux patients ayant une fonction normale [194, 199]. Ces résultats, témoins d'une corrélation évidente entre la vitesse d'élimination de l'oxaliplatine et le débit filtration glomérulaire (DFG), ont contribué notamment à la contre-

indication d'administration d'oxaliplatine en cas d'IR sévère (clairance de la créatinine <30 $ml.min^{-1}$) [190].

Dans le cas du platine conjugué, le phénomène irréversible de fixation aux protéines plasmatiques et aux érythrocytes peut être considéré comme une voie d'élimination à part entière. En effet, il a été décrit que la fraction de la dose administrée liée à ces composés est éliminée selon une même cinétique [186]. Ainsi, le platine contenu dans les érythrocytes posséderait une $T_{1/2}$ moyenne entre 29 et 50 jours proche de la $T_{1/2}$ des hématies elles-mêmes [191, 194, 200]. De la même façon, l'albumine étant la protéine plasmatique majoritaire, il s'agit donc d'un catabolisme hépatique extrêmement lent conférant aux dérivés du platine une $T_{1/2}$ terminale prolongée (de plusieurs semaines) [186].

- Caractéristiques pharmacodynamiques

Les dérivés du platine sont des cytotoxiques cycle-dépendants puisqu'ils perturbent les différentes phases du cycle de division cellulaire. A l'heure actuelle, leur mécanisme d'action n'est pas clairement établi. On sait cependant que l'oxaliplatine est un agent alkylant dont l'action cytotoxique se manifeste par la formation de distorsion dans la structure de l'ADN.

Comme nous l'avons vu précédemment, après avoir atteint la circulation générale, l'oxaliplatine va être biotransformé par voie non enzymatique en espèces électrophiles très réactives conditionnant ainsi sa fixation sur l'ADN. Par conséquent, des liaisons covalentes vont s'établir entre les dérivés diaquaplatines et la double hélice par formation d'adduits (mono ou bifonctionnel) entre l'atome de platine et les différentes bases, notamment avec l'azote 7 de la guanine. Les adduits bifonctionnels peuvent s'arranger en intra-brin entre deux guanines adjacentes, d'une adénine et d'une guanine adjacente ou deux guanines séparées par un nucléotide ou de la même façon en inter-brin. Les ponts intra-brins sont très majoritaires avec plus de 90% des adduits formés [186]. Une fois en place, ces adduits vont entrainer une distorsion de la double hélice d'ADN perturbant alors les phénomènes de réplication et de transcription.

En comparaison aux autres dérivés du platine et malgré une plus faible proportion relative d'adduits formés, l'oxaliplatine possèderait un potentiel cytotoxique supérieur à l'égard de

nombreuses cellules tumorales; en effet, du fait d'un nombre plus important d'adduits inter-brins formés comparé au cisplatine et au carboplatine [187], l'oxaliplatine semble provoquer une distorsion supérieure dans la structure de l'ADN [186].

En outre, l'oxaliplatine a démontré son efficacité dans des études précliniques contre un large éventail de tumeurs expérimentales, y compris certaines lignées cellulaires résistantes au cisplatine et au carboplatine [201-204]. Ces résultats suggèrent la présence d'autres mécanismes d'action impliqués dans la cytotoxicité de l'oxaliplatine.

Lors d'un traitement par cisplatine et carboplatine, certains systèmes de réparation, comme le système de réparation des mésappariements de l'ADN (MMR), se trouvent saturés et dans l'incapacité de résoudre les adduits générés par les cytotoxiques ; l'accumulation des erreurs conduit alors la cellule à la mort cellulaire par apoptose et de ce fait, potentialise l'activité antitumorale [205, 206]. Si le système MMR est défectueux, le cycle de réparation n'est pas déclenché, les signaux induisant la mort cellulaire ne sont pas générés et l'ADN contenant l'adduit du cisplatine sera répliqué; les cellules deviennent alors résistantes au cisplatine [207, 208]. Parallèlement, des expériences *in vitro* et précliniques ont montré que les cellules déficientes en ce système de réparation (résistantes au cisplatine) sont néanmoins sensibles à l'oxaliplatine [209] et que les défauts dans le MMR sont associés à un niveau de résistance modeste à modéré au cisplatine mais pas à l'oxaliplatine [210]. Cette déficience est d'ailleurs retrouvée dans les cellules tumorales issus des cancers colorectaux [186]. Ce mécanisme pourrait notamment expliquer le fait que l'oxaliplatine affiche une activité non seulement chez les patients atteints de tumeur maligne sensible au platine, comme les tumeurs ovariennes, mais également chez les patients présentant un cancer colorectal, une maladie connue pour sa résistance au cisplatine et au carboplatine [181, 211, 212]. Dans cette pathologie, la proportion de patients qui atteignent une réponse tumorale, définie comme une réduction de la tumeur de plus de 50%, progresse de 10 à 20% lorsque l'oxaliplatine est utilisé en monothérapie jusqu'à plus de 60% lorsqu'il est associé au 5-FU et à l'acide folinique [181, 182, 213, 214]. Le mécanisme de la synergie d'action avec le 5-FU, confirmé en clinique, n'est pas parfaitement élucidé. Une dérégulation de la TS et une réduction du catabolisme du 5-FU *via* une action inhibitrice sur la DPD pourraient expliquer, à côté de l'action propre de la molécule, la synergie d'action de l'association oxaliplatine/5-FU [215].

- Effets indésirables

Contrairement au cisplatine, l'oxaliplatine en monothérapie est relativement bien toléré et présente une faible toxicité rénale. Il est peu émétisant et les réactions hématologiques sont modestes. Le plus souvent, c'est lorsque l'oxaliplatine est associé avec d'autres agents cytotoxiques comme le 5-FU que l'incidence des toxicités gastro-intestinales et hématologiques sont plus fréquentes.

La principale toxicité dose-limitante de l'oxaliplatine est sa neurotoxicité, se déclarant tout particulièrement sous forme de neuropathies périphériques sensorielles précoces ou tardives.

La toxicité précoce, dites aigue, est décrite principalement par des paresthésies peri-orales ou distales (doigts et orteils). Celles-ci sont souvent transitoires, déclenchées et/ou aggravées par l'exposition au froid et régressent à la fin du traitement. Les neuropathies aigues sont fréquentes puisqu'elles concernent près de 80% des patients traités [216, 217]. Dans certains cas, les manifestations peuvent être plus sévères ; en effet, des spasmes et contractions musculaires involontaires, des dysesthésies pharyngo-laryngées, des ataxies ou des laryngospasmes associé une sensation de gêne voire d'oppression respiratoire avec dyspnée ont, entre autres, été rapportés [190].

La neurotoxicité chronique est quant à elle bien plus tardive puisqu'elle survient en moyenne au 10ème cycle de traitement [190]. Elle est l'évolution d'une toxicité aiguë et survient après des doses d'oxaliplatine cumulées d'environ 800 mg/m² [218]. Cette toxicité se manifeste principalement par une atteinte sensitive, symétrique et distale, caractérisée par une persistance des paresthésies entre les cures de CT, un engourdissement des membres et des douleurs spontanées. Dans les cas les plus sévères, ces troubles peuvent être accompagnés d'une ataxie sensorielle ainsi que la perte de la sensibilité superficielle et profonde à l'origine d'un déficit fonctionnel dans les gestes précis de la vie quotidienne (écrire, boutonner une chemise, lacer des chaussures, marcher, conduire…).

Une amélioration des symptômes est généralement observée après l'arrêt du traitement, avec une médiane de récupération de 13 semaines [218] mais la plupart du temps, la réversibilité de la neuropathie chronique induite par l'oxaliplatine n'est pas complète d'où une persistance des symptômes neuropathiques chez de nombreux patients atteints. Dès lors, la réduction des

doses d'oxaliplatine en amont, l'augmentation précoce de la durée de perfusion ou l'arrêt prématuré du traitement constituent la seule alternative d'échapper à ces toxicités, avec un risque majeur de moindre efficacité du traitement.

- Variabilité interindividuelle

Du fait que l'oxaliplatine soient biotransformés par voie non enzymatique et que l'excrétion rénale soit la voie principale d'élimination de la molécule initiale et de ses dérivés, le platine possède très peu de variabilités interindividuelles d'un point de vue cinétique [190].

En revanche, il n'est pas rare d'observer des résistances ou des toxicités plus importantes au traitement chez certains patients. En effet, la résistance à une thérapie à base de sels de platine résulte d'un processus multifactoriel. Plusieurs mécanismes responsables d'une diminution de la sensibilité à l'oxaliplatine ont été décrits dans la littérature [219-221] : diminution de l'accumulation intracellulaire du médicament, augmentation de la réparation de l'ADN endommagé par les adduits formés ou augmentation de la détoxication intracellulaire de la molécule. Différents polymorphismes ont d'ailleurs été décrits comme étant à l'origine de la variabilité interindividuelle de la réponse à la thérapie à base d'oxaliplatine, en particulier les protéines ERCC1, ERCC2 et XRCC1 des voies de réparation de l'ADN et GSTP1 et GSTM1 de la voie de détoxication qui ont particulièrement été étudiées [222]. D'autres études ont également rapporté que l'impact de ces variations génétiques sur l'efficacité de la thérapie à base d'oxaliplatine peut différer entre les Asiatiques et les Caucasiens [223, 224].

Les répercussions de ces polymorphismes sur la variabilité de réponse à l'oxaliplatine entre les individus restent tout de même modérées. C'est pourquoi, à l'heure actuelle, il n'existe aucune recommandation sur la réalisation d'un dépistage génotypique ou phénotypique en routine avant de débuter un traitement par oxaliplatine.

2. Historique et indications

Au cours des dernières décennies, l'amélioration des connaissances sur la PK du 5-FU et son mécanisme d'action a conduit à la mise au point de nouvelles stratégies thérapeutiques. Basés sur l'ajout de LV, la modification du schéma d'administration du 5-FU ou encore l'association à d'autres médicaments cytotoxiques, ces nouveaux protocoles de CT ont permis d'améliorer grandement la survie, la tolérance et donc la qualité de vie des patients atteints de cancer digestif.

A ce propos, l'efficacité de l'association LV/5-FU a été pleinement démontrée à travers une méta-analyse regroupant 3 338 patients, puisque le taux de réponse tumorale a été multiplié par deux chez les patients traités par l'association LV/5-FU bolus contre ceux traités par 5-FU en bolus seul (21% contre 11% respectivement). De plus, les résultats de cette analyse ont montré une survie globale (OS pour *overall survival*) significativement meilleure pour les patients traités par LV/5-FU (OS moyenne de 11,5 mois contre 10,5 mois avec le 5-FU seul) [225]. Sachant que l'inhibition de la synthèse endogène de la thymidine représente la principale voie de cytotoxicité du 5-FU, l'association d'une perfusion de LV aux protocoles de CT à base de 5-FU est donc désormais quasi-systématique.

Par ailleurs, le 5-FU était initialement administré en bolus à la dose conventionnelle de 500 mg/m²/jour pendant 5 jours toutes les 4 semaines. Par la suite, des preuves convaincantes ont démontrés que des doses plus élevées de 5-FU donnaient des meilleurs taux de réponses [226], mais à l'époque, aucun essai n'avait été en mesure de démontrer l'impact de cette augmentation de dose sur la durée et de la qualité de vie des patients. C'est alors que des études ont démontrés l'intérêt d'une administration de 5-FU par perfusion IV continue [227-230]. En effet, cette voie d'administration est l'un des moyens les plus simples d'augmenter les doses de 5-FU tout en prolongeant la durée d'exposition du produit au contact de la tumeur, améliorant de ce fait l'activité cytotoxique de l'agent utilisé tout en limitant sa toxicité. Parmi les nombreux schémas d'administration proposés, Beerblock *et al.* démontrèrent, dans le cadre des études du Groupe d'Étude et de Recherche sur les Cancers de l'Ovaire et Digestifs (GERCOD) en 1997, l'intérêt d'un protocole bimensuel associant LV et bolus de 5-FU suivi d'une perfusion continue à haute dose (1500 à 2000 mg/m²/24 heures) pendant 48 heures [231].

L'arrivée de nouveaux agents cytotoxiques dans les années 90, comme l'oxaliplatine et l'irinotécan, a permis à ce même groupe de chercheurs, quelques années plus tard, de développer de nouvelles associations avec la LV et le 5-FU, appelés respectivement FOLFOX [232] et FOLFIRI [233]. D'autre part, suite à la découverte d'un fort pouvoir cytotoxique synergique *in vitro* de l'association SN-38/oxaliplatine sur une lignée de cellules dérivées d'un adénocarcinome colique humain (HT-29) [234], la faisabilité et l'efficacité de la combinaison du CPT-11 et de l'oxaliplatine a ensuite été confirmée à travers plusieurs études de phase I et II dans le traitement du cancer colorectal métastatique prétraité par fluoropyrimidines [235-237]. Malgré ces progrès, la résistance des tumeurs aux traitements et l'échappement thérapeutique poussèrent les chercheurs à trouver de nouvelles modalités d'administration et de nouvelles combinaisons efficaces pour permettre une plus grande diversité de soins.

C'est à partir de 2002 que l'idée d'associer ces 3 produits de CT à mécanisme d'action différent dans le but de développer un nouveau protocole bi-mensuel hautement agressif dans le traitement du mCRC a été proposée [238-240]. Deux études de phases III comparant le protocole FOLFIRI et le protocole FOLFOXIRI dans le mCRC ont donc par la suite été mises en place : dans l'essai clinique italien mené par Falcone *et al.* [241], une augmentation du taux de réponse objective (RR pour *response rate*, 41% contre 66% respectivement, *p = 0,0002*), de la survie sans progression (PFS pour *progression-free survival* ; PFS médiane de 6,9 contre 9,8 mois) et de la survie globale (OS médiane de 16,7 contre 22 mois) ont été observés en faveur du FOLFOXIRI alors que dans l'essai randomisé grec conduit par Souglakos *et al.* [242], aucune amélioration en termes de PFS, OS et RR n'a été observée. Par ailleurs, dans les deux études, une augmentation des toxicités, telles que les neutropénies sévères, a été observée dans le bras FOLFOXIRI par rapport au bras FOLFIRI (50% contre 28% [241] et 35% contre 28% [242] respectivement). Avec le développement des thérapies ciblées ces dix dernières années, d'autre études ont été conduites afin d'évaluer l'efficacité de l'ajout d'une biothérapie au protocole FOLFOXIRI. Parmi elles, TRIBE, une étude de phase III menée en 2014, visait à comparer l'efficacité du FOLFOXIRI sur le FOLFIRI lors de l'ajout de bévacizumab. Au terme de cette étude, les résultats ont démontrés un avantage significatif en termes de PFS et OS pour FOLFOXIRI + bévacizumab par rapport à FOLFIRI + bévacizumab et ce, quel que soit le sous-groupe d'individus [243]. Ces résultats ont donc fourni une preuve supplémentaire de la place

du protocole FOLFOXIRI pour le traitement de première intention chez les patients atteints de mCRC.

Au vu des résultats prometteurs du protocole FOLFOXIRI dans le traitement du mCRC, l'efficacité de l'association de ces 3 CTs a ensuite été évaluée chez les patients atteints d'adénocarcinome du pancréas métastatique ; en effet, il a été décrit dans la littérature que l'irinotécan possédait une activité anti-tumorale sur le cancer du pancréas avancé [244, 245], mais également que l'oxaliplatine était pourvu d'une activité cytotoxique envers les cancers du pancréas seulement lorsque celui-ci était associé au 5-FU [246]. L'essai de phase II conduit par Conroy *et al.* a ainsi démontré une efficacité encourageante de le la triple CT, protocole nommé alors FOLFIRINOX, chez 46 patients atteints d'un cancer du pancréas avancé [247]. Malgré un profil de sécurité et de tolérance acceptables, 52% des patients de l'étude ont tout de même présentés des neutropénie sévères (grade III/IV). Ces résultats ont donc incité le groupe de chercheurs, quelques années plus tard, à développer une étude de phase II/III visant à comparer l'efficacité et la tolérance du protocole FOLFIRINOX par rapport à la gemcitabine qui était alors le traitement de référence de l'adénocarcinome du pancréas métastatique [134]. Entre décembre 2005 et octobre 2009, 342 patients issus de 48 centres français ont été inclus dans l'étude PRODIGE 4/ACCORD 11. Au terme de cette analyse, le RR était de 31,6% dans le groupe FOLFIRINOX contre 9,4% dans le groupe gemcitabine ($p < 0,001$). De plus, une augmentation de la survie sans progression (PFS médiane de 6,4 mois contre 3,3 mois, $p < 0,001$) et de la survie globale (OS médiane de 11,1 mois contre 6,8 mois, $p < 0,001$) a été observée en faveur du protocole FOLFIRINOX. En revanche, un nombre plus élevé de toxicités sévères a été rapporté dans le bras FOLFIRINOX avec notamment une incidence plus importante de neutropénies, FN, thrombocytopénies, diarrhées et neuropathies de grade III/IV. Cependant, il est intéressant de noter que, malgré une augmentation des EIs dans le groupe FOLFIRINOX, le pourcentage de patients présentant une détérioration de la qualité de vie à 6 mois était plus faible dans le groupe FOLFIRINOX que dans le groupe gemcitabine avec 31% des patients contre 66% respectivement ($p < 0,001$). Suite à cette étude de phase III démontrant une plus grande efficacité de l'association du 5-FU, de l'irinotécan et de l'oxaliplatine comparée à la gemcitabine seule, le protocole FOLFIRINOX est devenu un standard dans le traitement des adénocarcinomes du pancréas métastatiques chez les patients en bon état général (score ECOG PS pour *Performance Status* de 0 à 1).

Récemment, c'est dans le cadre du traitement adjuvant du cancer du pancréas que le FOLFIRINOX a été évalué. L'étude PRODIGE 24 se destinait à comparer la sécurité et l'efficacité du protocole FOLFIRINOX face à la gemcitabine chez 493 patients atteints d'adénocarcinome canalaire pancréatique réséqué [248]. Les résultats de l'étude ont révélé que la survie sans maladie (DFS pour *disease-free survival*) médiane était en faveur du protocole FOLFIRINOX avec 21,6 mois comparé à 12,8 mois avec la gemcitabine ($p < 0,001$) et que le taux de DFS à 3 ans était presque doublé avec le protocole FOLFIRINOX (taux de DFS de 39,7% contre 21,4% respectivement). De la même façon, l'OS était grandement améliorée avec le protocole FOLFIRINOX par rapport à la gemcitabine avec 54,4 mois contre 30 mois respectivement ($p < 0,003$). Comme cela était à prévoir, les événements indésirables de grade III ou IV sont survenus chez d'avantage de patients dans le groupe traité par FOLFIRINOX, avec 75,9% des patients présentant des toxicités contre 52,9% de ceux du groupe gemcitabine, avec une incidence significativement plus importante d'asthénie, diarrhées, nausées et neuropathies périphériques. Parallèlement, l'incidence des toxicités hématologiques dans les 2 groupes, et en particulier les neutropénies, n'étaient pas significativement différentes, mais à noter tout de même que 62% des patients dans le groupe FOLFIRINOX ont reçu des G-CSF.

En outre, lors du congrès 2020 de la Société américaine d'oncologie clinique, le Pr. Conroy a présenté les résultats de l'étude PRODIGE 23 qui valide également une stratégie de CT néoadjuvante par FOLFIRINOX en amont de la radio-chimiothérapie préopératoire de référence chez des patients ayant un diagnostic récent de cancer du rectum localement avancé [249].

Ces résultats nous laissent donc penser que le protocole FOLFIRINOX a encore de nombreux bénéfices à apporter dans les années à venir, et ce quel que soit le stade ou la localisation de la maladie.

3. Schéma d'administration

Initialement, parmi les schémas intensifiés de type trithérapie associant oxaliplatine, irinotécan et 5-FU/LV, on retrouve le FOLFIRINOX et le FOLFOXIRI ; ce dernier, similaire au FOLFIRINOX, a pour particularité une dose de 5-FU en continu supérieure à celle

habituellement utilisée (3 200 mg/m² sur 48 heures) sans bolus au préalable ainsi qu'une administration de l'irinotécan (à dose plus faible) avant l'oxaliplatine. Plusieurs essais cliniques ont étudié l'utilisation du FOLFOXIRI dans le traitement du cancer du pancréas avancé ou du cancer colorectal ; ces études ont démontré des résultats d'efficacité proches de ceux observés sous FOLFIRINOX avec une légère augmentation de l'incidence des toxicités notamment au niveau digestif [250]. Pour ces raisons et afin de faciliter la prise en charge (PEC) des patients au Centre Georges-François Leclerc (CGFL), seul le FOLFIRINOX est utilisé en pratique pour les mCRC ou cancers du pancréas avancés ou métastatiques.

Dans le cadre protocole FOLFIRINOX, l'oxaliplatine est administré en premier à la dose de 85 mg/m² sur une durée de 2 heures. Le traitement se poursuit ensuite par l'administration immédiate d'acide folinique à la dose de 400 mg/m² sur 2 heures également. Trente minutes après le début de la perfusion d'acide folinique, l'irinotecan est administré à la dose de 180 mg/m² pour une durée de 1h30. Enfin, à la suite de l'arrêt de ces deux produits, un bolus de 5-FU à 400 mg/m² est administré pendant 10 minutes suivi, pour terminer, d'une perfusion continue de 5-FU à la dose de 2400 mg/m² pour une durée de 46 heures (cf. Figure 10).

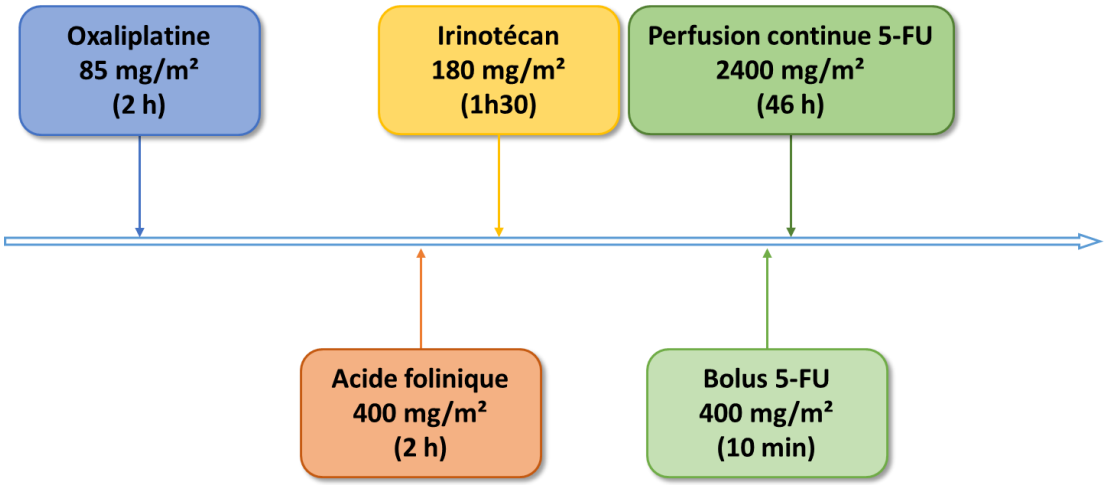


Figure 10 - Schéma d'administration du protocole FOLFIRINOX

4. Toxicités liées à l'administration du protocole FOLFIRINOX

D'une manière générale, le protocole FOLFIRINOX peut être à l'origine de nombreuses toxicités nécessitant un bon état général du patient au moment de son instauration (score ECOG PS 0-1). Dans le but de ne pas interrompre définitivement le protocole, repousser les cycles ou réduire les doses de CT de manière impromptue, ces EIs doivent être anticipés le plus possible et pris en charge dès leur survenue. Bien souvent, les études évaluant le protocole FOLFIRINOX différencient deux catégories d'EI distincts : les toxicités d'ordre hématologique et les toxicités non-hématologiques.

La toxicité hématologique de cette association de CTs est relativement fréquente. C'est pourquoi l'instauration d'un tel protocole justifie la surveillance périodique de la NFS et une vigilance particulière en cas de fièvre. En effet, l'apparition d'une fièvre est souvent signe de présence d'un foyer infectieux (infection au niveau de la chambre implantable notamment) ce qui nécessite alors la réalisation d'une NFS en urgence et l'instauration d'une antibiothérapie à large spectre associé à une réévaluation quotidienne. La toxicité hématologique est réversible et dose-dépendante ; son amplitude et sa durée sont notamment majorées par l'association de CTs myélotoxiques. Bien souvent, elle est prolongée durant plusieurs jours puisque les cytotoxiques sont à l'origine une destruction des CSHs en voie de différenciation. Dans un premier temps, le protocole FOLFIRINOX entraîne une baisse rapide des PNN puisque leur durée de vie dans la circulation systémique est très brève ($T_{1/2}$ = 7 heures) [78, 86, 251]. Cet évènement indésirable justifie d'ailleurs l'administration prophylactique de G-CSF qui vont stimuler la différentiation et la maturation des progéniteurs neutrophiles en neutrophiles circulants, afin de limiter l'ampleur de la neutropénie. Le protocole FOLFIRINOX peut aussi entraîner une thrombopénie et en dernier lieu une anémie de manière retardée, puisque leur durée de vie dans la circulation systémique est plus longue.

Les toxicités non-hématologiques, quant à elles, regroupent l'ensemble des toxicités pouvant être observées avec chacune des molécules qui constituent le FOLFIRINOX. On notera principalement des risques de toxicités digestives (N/V et diarrhées) le plus souvent imputables à l'administration d'irinotécan ou de 5-FU dans une moindre mesure, des risques de neuropathies périphériques induites par l'administration répétée d'oxaliplatine, mais également des risques de mucites ou de syndromes mains-pieds liées au bolus et à la perfusion

continue de 5-FU. D'autres effets secondaires non spécifiques comme une asthénie ou une anorexie sont également très fréquemment rapportés.

TRAVAUX PERSONNELS

ARTICLE

TITLE

Impact of G-CSF on FOLFIRINOX-induced neutropenia prevention: a population PK/PD approach

*****

AUTHORS

Pauline Macaire[1,2], Justine Paris[1,2], Julie Vincent[3], François Ghiringhelli[2,3], Leïla Bengrine-Lefevre[3] and Antonin Schmitt[1,2]

1. *Pharmacy Department, Centre Georges-François Leclerc, Dijon, France*
2. *INSERM U1231, University of Burgundy Franche-Comté, Dijon, France*
3. *Oncology Department, Centre Georges-François Leclerc, Dijon, France*

*****

JOURNAL

Article publié dans le British Journal of Clinical Pharmacology

2020 May 9

PMID: 32386071 DOI: 10.1111/bcp.14356

I. Contexte

En dépit de réels progrès thérapeutiques, avec l'apparition des thérapies ciblées et de l'immunothérapie, les CT restent la pierre angulaire de la prise en charge de nombreuses pathologies tumorales. Si leur efficacité n'est plus à démontrer, elles sont également à l'origine de nombreux EI tels que la baisse des PNN. Cette toxicité est d'autant plus sérieuse que le risque de neutropénie fébrile et d'infections subséquentes est directement lié à la gravité et à la durée de celle-ci.

Afin de prévenir ces neutropénies et d'éviter les réductions de doses de CT ou les retards de traitement, les oncologues prescrivent du G-CSF qui permet à la fois de favoriser la multiplication des progéniteurs, mais également la maturation des précurseurs en polynucléaires neutrophiles. Cependant, très peu d'informations existent quant aux caractéristiques individuelles des patients chez qui un traitement par G-CSF est efficace. De plus, les schémas optimaux d'administration des G-CSF pour les CTs bimensuelles ne sont pas clairement déterminés.

Ces travaux de modélisation ont pour objectif de décrire l'efficacité du traitement par G-CSF sur la neutropénie induite par le protocole FOLFIRINOX, mais également, grâce à des simulations, de proposer les schémas d'administration optimaux de G-CSF chez les patients traités afin de limiter au maximum l'incidence et la durée des neutropénies sévères.

II. Protocole

Cinquante-huit patients traités par FOLFIRINOX ont été suivi durant 4 cures de CTs dans l'étude de cohorte EMEG-F (Évaluation et modélisation de l'effet du G-CSF lors d'une CT par FOLFIRINOX). Les patients se sont presque tous vu prescrire du G-CSF durant au moins l'un des cycles de CTs.

Les données (évolution des concentrations en PNN en fonction du temps, doses de CTs administrées, covariables,…) ont été analysées via une approche de population et à l'aide d'outils de modélisation PK tels que le logiciel MONOLIX©.

Le modèle semi-physiologique de myélosuppression a été décrit à l'aide de nombreux paramètres PK/PD permettant de décrire l'évolution des PNN au cours du temps. Une fois les paramètres déterminés, l'ajout de covariables a été testée pour expliquer les sources de variabilité du modèle.

Après estimation des paramètres PK/PD de population et validation interne du modèle, il a été possible d'effectuer des simulations pour observer le nombre absolu de neutrophiles chez les patients traités par FOLFIRINOX et ainsi trouver un schéma posologique approprié pour l'administration de G-CSF.

III. Principaux résultats

- Le modèle PK/PD a été développée à partir des PNN obtenues au cours des quatre premiers cycles de FOLFIRINOX chez tous les patients ayant reçu du G-CSF, du peg-G-CSF ou n'ayant pas reçu de facteurs de croissance granulocytaire
- Le modèle final décrit avec succès les 3 effets de myélosuppression induits par les différents cytotoxiques composant le protocole FOLFIRINOX
- Aucune covariable n'a été retenue dans notre modèle bien que certaines d'entre elles soient décrits comme des facteurs de risque de neutropénies dans les recommandations officielles
- La concentration initiale de PNN avant l'injection de la CT semble être un facteur de risque déterminant sur les neutropénies induites par le FOLFIRINOX
- L'administration de peg-G-CSF semble être la forme galénique la plus optimale pour réduire la neutropénie induite par FOLFIRINOX
- L'administration tardive de facteurs de croissance granulocytaire ou une durée de traitement inappropriée ont été identifiées comme potentiellement délétères du fait de l'augmentation des risques de neutropénie par rapport à la non-administration de G-CSF

Received: 14 January 2020 | Revised: 21 April 2020 | Accepted: 30 April 2020

DOI: 10.1111/bcp.14356

ORIGINAL ARTICLE

Impact of granulocyte colony-stimulating factor on FOLFIRINOX-induced neutropenia prevention: A population pharmacokinetic/pharmacodynamic approach

Pauline Macaire[1,2] | Justine Paris[1,2] | Julie Vincent[3] | François Ghiringhelli[2,3] | Leïla Bengrine-Lefevre[3] | Antonin Schmitt[1,2]

[1]Pharmacy Department, Centre Georges-François Leclerc, Dijon, France

[2]INSERM U1231, University of Burgundy Franche-Comté, Dijon, France

[3]Oncology Department, Centre Georges-François Leclerc, Dijon, France

Correspondence
Antonin SCHMITT, Pharmacy Department, Centre Georges François LECLERC, 1 rue Pr Marion, BP 77980, 21079. Dijon Cedex, France.
Email: antonin.schmitt@u-bourgogne.fr

Aims: Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) is frequently prescribed to prevent chemotherapy-induced neutropenia, but the administration schedule remains empirical in case of bimonthly chemotherapy such as FOLFIRINOX regimen. This pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) study was performed to determine the effect of different G-CSF regimens on the incidence and duration of neutropenia following FOLFIRINOX administration in order to propose an optimal G-CSF dosing schedule.

Methods: A population PK/PD model was developed to describe individual neutrophil time course from absolute neutrophil counts (ANC) obtained in 40 advanced cancer patients receiving FOLFIRINOX regimen. The structural model considered ANC dynamics, neutropenic effect of cytotoxics and the stimulating effect of G-CSF on neutrophils. Final model estimates were used to simulate different G-CSF dosing schedules for 1000 virtual subjects. The incidence and duration of neutropenia were then calculated for different G-CSF dosing schedules.

Results: The final model successfully described the myelosuppressive effect induced by the 3 cytotoxics for all patients. Simulations showed that pegfilgrastim administration reduced the risk of severe neutropenia by 22.9% for subjects with low ANC at the start of chemotherapy. Median duration in this group was also shortened by 3.1 days when compared to absence of G-CSF. Delayed G-CSF administration was responsible for higher incidence and longer duration of neutropenia compared to absence of administration.

Conclusion: The PK/PD model well described our population's ANC data. Simulations showed that pegylated-G-CSF administration 24 hours after the end of chemotherapy seems to be the optimal schedule to reduce FOLFIRINOX-induced neutropenia. We also underline the potential negative effect of G-CSF maladministration.

KEYWORDS

adverse drug reactions, modelling and simulation, oncology, population analysis

The authors confirm that the Principal Investigator for this paper is Prof. François Ghiringhelli and that he had direct clinical responsibility for patients.

 © 2020 The British Pharmacological Society

1 | INTRODUCTION

Nowadays, the efficacy of FOLFIRINOX regimen, combining **5-fluorouracil** (5-FU), **leucovorin**, **irinotecan** and **oxaliplatin**, is no longer to be demonstrated in metastatic colorectal cancer (mCRC) and advanced or metastatic pancreatic cancer.[1–4] Nevertheless, chemotherapy-induced neutropenia (CIN) is 1 of the most common dose-limiting toxicities of this combination.[5] Patients presenting neutropenia are more susceptible to opportunistic infections and sepsis, which may result in various potentially life-threatening complications. Moreover, cytotoxic doses at subsequent cycles are often reduced or dose intervals are lengthened, reducing treatment effectiveness and thus potentially overall survival.[6,7] For these reasons, exogenous granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) is often used to prevent or reduce high grade neutropenia. Different recombinant-forms of exogenous G-CSF are commercially available: 2 daily administration drugs (**filgrastim**, lenograstim) and a single administration long-acting pegylated formulation drug (**pegfilgrastim**).

The most recent updates of the American Society of Clinical Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer guidelines advocated a risk threshold of approximately 20% of febrile neutropenia (FN) to consider routine administration of prophylactic G-CSF.[8,9] Regarding every-3-week and monthly neutropenic chemotherapies, it is recommended that the first administration of filgrastim and lenograstim should be carried out at least 24 hours after the end of cytotoxic chemotherapy not exceeding 14 days or 28 days of treatment respectively, while pegfilgrastim has a 1-per-cycle administration. However, to date, limited data exist regarding the prophylactic use of G-CSF administration in every-2-week regimens, incorporating infusional 5-FU.[10,11] Some studies have revealed approximately 50% of severe neutropenia[12–14] and about 20% of FN[15–18] with FOLFIRINOX regimen, nevertheless the absence of G-CSF administration consensus for this combination leads to empirical use of growth factors that might not be fully effective.

During recent decades, several useful semiphysiological pharmacokinetic–pharmacodynamic (PK/PD) models have been established to predict neutrophil time-course during chemotherapy.[19–24] However, those models are inappropriate to describe the effect of exogenous G-CSF. Consequently, some PK/PD models of daily and/or pegylated formulation recombinant G-CSF effect on neutrophil production have been subsequently proposed.[7,25–28]

The aim of our work was to develop a semi-mechanistic model able to describe the evolution of absolute neutrophil count (ANC) following FOLFIRINOX regimen and G-CSF administration in patients with gastrointestinal cancer. The model was subsequently used to simulate different G-CSF regimens during 2 FOLFIRINOX cycles in virtual subjects. Based on these simulations, incidence and duration of neutropenia were calculated and optimal G-CSF dosing schedules selected.

What is already known about this subject

- To date, limited data exist regarding the prophylactic use of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) administration for every-2-week infusional 5-fluorouracil regimens. The absence of international recommendation leads to an empirical use of G-CSF that could be, in some situations, not fully effective for patients.

What this study adds

- We propose, for the first time, a pharmacokinetic/pharmacodynamic model able to capture the neutropenic effect of 3 different cytotoxics and the stimulating effect of G-CSF, allowing determination of the optimal G-CSF dosing schedule in patients treated with FOLFIRINOX. We have shown that nonoptimal G-CSF dosing schedules could be more harmful than no G-CSF administration.

2 | METHODS

2.1 | Patients

Analyses were performed with the help of data obtained from a database covering patients diagnosed with mCRC or pancreatic metastatic cancer who received FOLFIRINOX regimen from September 2014 to May 2016 in Dijon's Cancer Centre (Centre Georges-François Leclerc, Burgundy, France). Even though FOLFOXIRI is an alternative protocol in mCRC, only the FOLFIRINOX regimen is dispensed at our centre in order to facilitate patient care. Patients were included in the study if they started a new line of chemotherapy with FOLFIRINOX ± biotherapy. All patients routinely underwent complete blood cell counts (CBC) as part of the chemotherapy protocol, consequently no informed consent was required to collect evolution of ANCs. Patient confidentiality was maintained, and analysis was performed in compliance with guidelines approved by our Institutional Review Board.

2.2 | Treatment schedules

Patients were treated according to a standard FOLFIRINOX regimen.[29,30] Typically, oxaliplatin (85 mg/m^2) was administered as a 2-hour infusion followed by 2-hour infusion of leucovorin (400 mg/m^2) concurrently with irinotecan (180 mg/m^2) over 90 minutes. At the discontinuation of these 2 products, 5-FU was given as a bolus (400 mg/m^2) then a 46-hour continuous intravenous infusion (2400 mg/m^2). Each cycle of therapy was repeated every

14 days. However, clinicians had the discretion to individually adapt any drug doses, in particular if severe toxicity was observed. If necessary, doses at subsequent cycles could be scaled. Most of patients were given G-CSF subcutaneously as a daily formulation (filgrastim/lenograstim at 5 μg/kg/d) or as pegylated formulation (pegfilgrastim at 6 mg). The choice of timing and duration of G-CSF administration was left to the clinician's discretion.

2.3 | Blood sampling

CBC were performed before the first cycle of chemotherapy (within 4 d), during the intercycle period and on the first day of subsequent cycle (D14) during the first 2 months of treatment. Intercycle sampling schedule depended on the treatment; ANC were collected on Day 5 (D5) and D10 in case of absence of G-CSF, the first and the last day of G-CSF administration or the first day of the pegylated G-CSF (peg-G-CSF) administration and D10. Additional CBC realized in case of fever >38.5°C or during any hospitalization were also collected for this study.

2.4 | Population PK/PD model

A population PK/PD model was developed from ANC data obtained over the first 4 chemotherapy cycles in all patients. ANC homeostasis and dynamics, PK of cytotoxic drugs as well as PK of G-CSF and peg-G-CSF were modelled simultaneously.

2.4.1 | PK model development

Since no G-CSF and peg-G-CSF concentrations were available, prior information about Melhem's model was used.[28] Moreover, because no PK data were collected in this study, individual chemotherapy concentrations were simulated based on previously published population PK (popPK) models of 5-FU,[31] oxaliplatin[32] and irinotecan/SN-38.[33] PK/PD prior parameters used for the study are summarised in Supporting Data. The 5-FU PK model was a 2-compartment model with a nonlinear clearance, whereas oxaliplatin PK consisted of a 2-compartment model with a linear elimination. As irinotecan is the prodrug of SN-38, the disposition the parent drug was described with a linear 3-compartment model and that of SN-38 was described with a linear 2-compartment model, with a first-order formation of SN-38. Because SN-38 is 100- to 1000-fold more cytotoxic than irinotecan,[34,35] only SN-38 plasma concentrations were considered in this study. All models were covariate-free and parameters were fixed to the population published values.

2.4.2 | PD structural model development

Proliferation and maturation of neutrophils were mimicked by a series of 5 compartments with the first representing the number of G-CSF receptors of the precursor cells coming from progenitors' differentiation [R_{PROL}], followed by 3 transit compartments mimicking G-CSF receptors of maturing granulocyte precursors [R_{TR1-3}] and the last characterising circulating mature neutrophil G-CSF receptors [R_{CIRC}]. The systematic turnover of proliferative cells production was modelled by a zero-order rate constant k_{PROL} which reproduced the effect of endogenous G-CSF. The [R_{CIRC}] concentration, driven by first-order production and elimination rate constants, k_{PROL} and k_{CIRC} respectively, was divided by an estimated scaling factor (SF), which depicted cellular G-CSF receptor density, to transpose receptor concentrations into ANCs. Mean transit time (MTT), described as the average time for a cell to mature and appear in the systemic circulation, was defined as $MTT = (1 + n)/K_{TR}$, where n is the number of transit compartments. Based on literature and to simplify our analysis, n was fixed to 3.[24,27,36,37]

In this model, the effect of G-CSF depends on the concentration of free G-CSF or peg-G-CSF; therefore, the fraction of occupied G-CSF receptors over the total number of G-CSF receptors appears to be the driving force of G-CSF and peg-G-CSF effects on precursor production (ST_1) or precursor maturation (ST_2), with maximum stimulatory effects STM_1 and STM_2 respectively.

The drug-induced neutropenic effect (E_{DRUG}) was expressed as a linear function proportional to the drug concentration (C_{DRUG}) and a parameter representing the sensitivity to drug myelotoxicity ($SLOPE_{DRUG}$). Drugs effects were implemented separately on different sites of the neutrophil dynamics; the action of SN-38, active metabolite of irinotecan, is modelled as an inhibition of progenitor cells' proliferation, oxaliplatin exerts its cytotoxic activity directly on precursor cells, while 5-FU drug action is characterized by an inhibition of granulocytes precursors' maturation.

2.5 | Estimation model and software

Population PK-PD analyses were performed using nonlinear mixed-effect modelling within MONOLIX software (version 2018R2, Antony, France: Lixoft SAS, 2019). We applied logarithmic transformation to ANCs. Model parameters were estimated by the stochastic approximation expectation minimization algorithm with log-likelihoods estimated by linearization and standard errors by a stochastic approximation. A log normal distribution of individual PK/PD parameters was assumed, and residual error was modelled with an exponential component.

2.6 | Covariate analysis

All parameter–covariate relationships with a significant Pearson test P-value ($P < .05$) were added in a stepwise covariate approach. Models were evaluated and compared by the obtained Wald test P-value (P-value of .01 in forward addition), reduction of IIV parameters and precision of parameter estimates. Data collected routinely included sex, age, weight, height, body surface area, treatment line,

long-term corticosteroid therapy, serum creatinine, creatinine clearance, haemoglobin concentration, leucocyte, eosinophil and basophil counts, monocyte and platelet counts, proteinemia, albuminemia, uraemia, aspartate aminotransferase, alanine transaminase, alkaline phosphatase, γ-glutamyl transferase, and total bilirubinaemia.

2.7 | Model evaluation

Selection of the final model was based on the physiological coherence and precision of parameter estimates, comparison between model objective function values (OFV) and graphical diagnostics including the observed *vs* predicted concentration plots, residuals plots and visual predictive checks (VPCs). Accuracy and robustness of estimated parameters were confirmed by a bootstrap method. Final model parameter estimates were compared to median and 90% confidence intervals of 200 repeated random sampling with replacement from the original dataset. VPCs were performed independently for each situation (no G-CSF, peg-G-CSF or G-CSF administration). One thousand data set replicates were simulated from the final model to produce VPCs.

2.8 | Simulations

Based on the final PK/PD model, simulations were performed to explore the optimal schedules of G-CSF and peg-G-CSF administration.

Firstly, 1000 ANC time-course simulations were performed at fixed doses for a standardized body surface area of 1.73 m^2 (i.e. 4844 mg of 5-FU, 311 mg of irinotecan and 147 mg oxaliplatin) without any G-CSF administration; simulated data were divided into a group of simulated individuals who experienced grade 0/I/II neutropenia and another group with grade III/IV neutropenia. Median baseline ANC was calculated for each group.

The 2 median values were then employed to define boundaries for 3 ranges of baseline ANC (high, moderate ant low initial neutrophils count) to simulate various G-CSF schedules. The R-package *mlxR* was used to generate 1000 individual neutrophils time-course simulations following FOLFIRINOX regimen administration and various G-CSF dosing schedule during 2 cycles. The incidence of all grade neutropenia and severe neutropenia (grade III/IV) as well as mean duration were then calculated for each G-CSF/peg-G-CSF regimen.

3 | RESULTS

3.1 | Patient population and treatment

From the 58 patients included, 18 did not have enough G-CSF information (type and dosing time) and only a few observed ANC were collected for them; therefore, they were excluded from the analysis. The final dataset comprised 342 ANC observations from the 40 patients remaining over a median duration of 50 days (i.e. 3.6 cycles). Only 1 patient did not receive G-CSF or peg-G-CSF, 30 patients received G-CSF and 9 patients received peg-G-CSF. Patient characteristics are summarized in Table 1.

3.2 | Final popPK/PD model

The final G-CSF/myelosuppression model is illustrated in Figure 1. Due to data sparseness, some PD parameters have been fixed according to literature values.[28] Only the following parameters were estimated: K_{PROL} (nM/h), K_{TR} (h^{-1}), K_{CIRC} (h^{-1}), STM_1, STM_2, SF (nM/[× 10^9/L]), $SLOPE_{FU}$ (L/mg), $SLOPE_{SN-38}$ (L/mg) and $SLOPE_{OX}$ (L/mg). Most model parameters were estimated with reasonable precision (relative standard errors [RSE] < 46%). Of note, RSEs for 3 parameters were in the range of 61.3–70.4%. A total of 189 out of 200 bootstrap runs reached successful convergence. Ratios of all parameters bootstrap median estimate/final parameter estimate were within a reasonable range of 70–152%. Estimated parameters and results of bootstrap analysis are presented in Table 2.

Estimated baseline ANC value was 5.61 × 10^9/L and MTT was estimated to be 141 hours. Interindividual variability (IIV) was estimated for 4 parameters; better OFV and precisions of estimates have been obtained when only $SLOPE_{OX}$ variability was estimated compared to models considering $SLOPE_{FU}$ and $SLOPE_{SN-38}$ between-subject variability; therefore, only $SLOPE_{OX}$ IIV has been retained in the final model. During covariate analysis, we observed a parameter–covariate relationship between hepatic function parameters (aspartate aminotransferase and alkaline phosphatase) and sensitivity to myelotoxicity induced by FOLFIRINOX with Pearson test, but no covariate was retained since the model was not significantly improved when they were added to the structural model. Similarly, estimation of interoccasion variability and covariance among parameters were not statistically significant.

ANC individual fits, in randomly selected patients, showed that final model was able to adequately describe the ANC time-course after FOLFIRINOX regimen alone (Figure 2A), FOLFIRINOX regimen followed by G-CSF (Figure 2B) or peg-G-CSF (Figure 2C) administration. As observed in Figure 3, diagnostic plots demonstrated that both population- and individual-predicted ANC were well in line with observed ANC. Individual weighted residuals *vs* time and observed ANC were randomly and symmetrically scattered around the horizontal zero-line, indicating the absence of prediction bias, confirming structural model choice.

The final model was evaluated using VPC stratified by groups. Due to the small number of patients who did not receive G-CSF or who received peg-G-CSF, only VPC concerning G-CSF administration are interpretable. As shown in Figure 4, simulations for G-CSF treatment adequately matched observed data.

TABLE 1 Summary of patients' characteristics

	Median	Range
Demographic		
Age (y)	65	[43–87]
Bodyweight (kg)	67	[42–100]
Height (cm)	170	[151–185]
Body surface area (m^2)	1.78	[1.40–2.11]
Laboratory tests		
Haemoglobin (g/dL)	12.6	[9.6–16.3]
Neutrophil baseline ($\times 10^9$/L)	5.69	[2.15–11.78]
Platelets ($\times 10^9$/L)	253	[100–802]
Creatinine clearance (mL/min)	92.4	[50.0–155.9]
Chemotherapy doses at cycle 1		
Irinotecan (mg)	320	[68–380]
Fluorouracil (mg)	4,900	[3,850–5,900]
Oxaliplatin (mg)	150	[120–175]
ANC observations		
Number observations/patient	9	3–12
G-CSF dosing information		
Start of daily form after 1st d of CT (d)	5	3–8
Duration of daily form administration (d)	5	3–7
Start of pegylated form after 1st d of CT (d)	5	3–8
	Number of patients	Relative frequency (%)
Total no. of patients	40	100
Sex		
Male	23	57.5
Female	17	42.5
Cancer location		
Pancreas	22	55.0
Colorectal	17	42.5
Other	1	2.5
Biotherapy		
No	25	62.5
Yes	15	37.5
Type of biotherapy (n = 15)		
Bevacizumab	13	86.6
Cetuximab	1	6.7
Panitumumab	1	6.7
Line of treatment		
1st line	26	65.0
2nd line	4	10.0
3rd line or more	10	25.0
Long-term corticosteroid therapy		
Yes	5	12.5
No	35	87.5

ANC = absolute neutrophil count; CT = chemotherapy

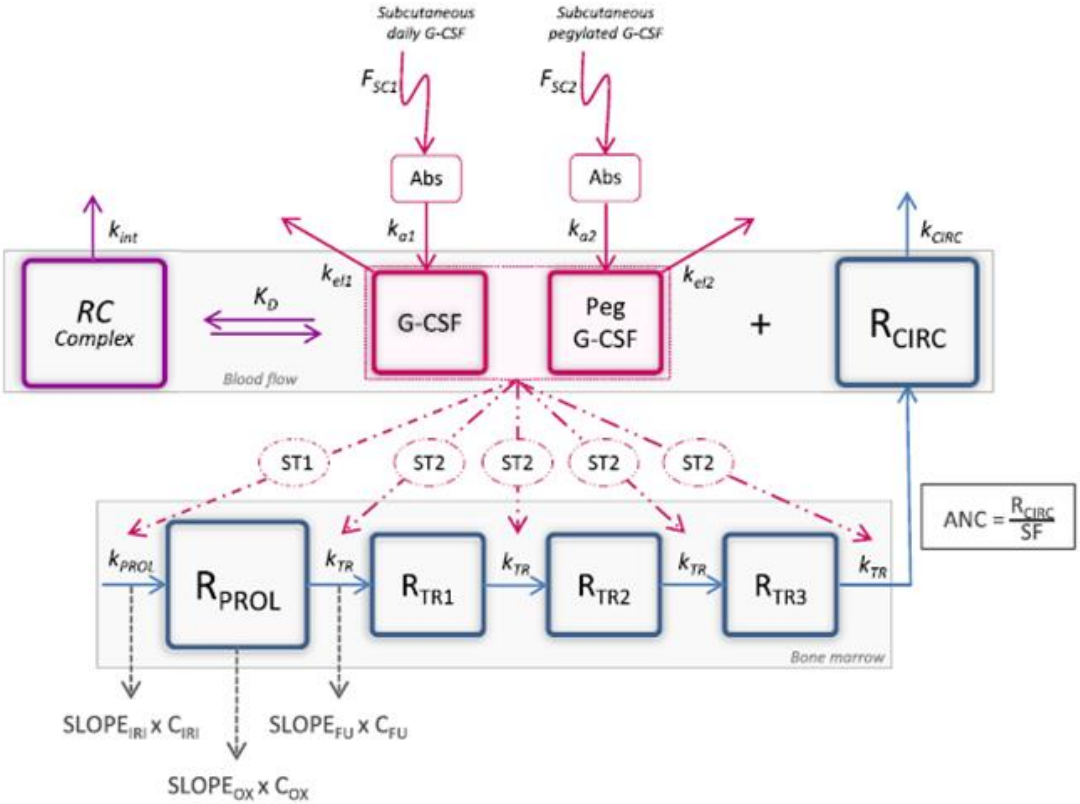


FIGURE 1 Pharmacokinetic/pharmacodynamic model describing FOLFIRINOX myelotoxicity and effect of exogenous granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF: pegylated or daily form) administration on ANC. Abs: absorption compartment; ANC: absolute neutrophils count; C_X: plasma drug X concentration; $F_{SC1/2}$: bioavailability of G-CSF/peg-G-CSF; G-CSF: free circulating G-CSF concentration resulting from exogenous G-CSF; $k_{a1/2}$: absorption rate constant of G-CSF/peg-G-CSF; k_{CIRC}: neutrophils elimination rate constant from systemic circulation; K_D: dissociation constant; $k_{el1/2}$: nonspecific elimination rate constant of G-CSF/peg-G-CSF; k_{int}: specific elimination rate constant of G-CSF/peg-G-CSF after binding to receptors and internalization; k_{PROL}: progenitors differentiation rate constant; k_{TR}: transit rate constant; peg-G-CSF: free circulating G-CSF concentration resulting from peg-G-CSF administration; $RC_{complex}$: bound G-CSF/peg-G-CSF (pharmacologically inactive); R_{CIRC}: circulating mature neutrophils receptors; R_{PROL}: precursor cells receptors; R_{TR1-3}: maturing granulocytes precursors receptors; SF: scaling factor representing cellular receptor density on ANC; $SLOPE_X$: sensitivity to drug X myelotoxicity; ST_1: process of stimulating neutrophils production; ST_2: process of stimulating neutrophils maturation

3.3 | Simulation-based evaluation of G-CSF and peg-G-CSF dosing schedule

Simulations were conducted to evaluate several G-CSF/peg-G-CSF dosing schedules and to propose an optimal schedule in biweekly-treated patients.

Out of the 1000 ANC time-course simulated without G-CSF, 25 fictitious individuals experienced severe neutropenia (grade III/IV) with a median ANC baseline of 3.15×10^9/L and the remaining 975 individuals had a median ANC baseline of 5.65×10^9/L.

To account for the high disparity between median ANC baseline values of the 2 groups, 3 ANC baseline cut-off were established to experiment G-CSF schedules: below the ANC baseline in subjects experiencing severe neutropenia (2.5×10^9/L); above the ANC baseline in groups with moderate neutropenia or no neutropenia (6.5×10^9/L); and between those 2 values (4.4×10^9/L). For each ANC baseline, different G-CSF and peg-G-CSF dosing schedules were tested in 1000 virtual patients receiving 2 cycles of FOLFIRINOX. On both cycles, the percentage of patients experiencing all grade neutropenia or severe neutropenia with their median duration as well as the median nadir and number of patients who did not receive cycle 2 because of a low neutrophil count ($<1 \times 10^9$/L) were calculated. The results of model-based simulations are shown in Table 3. Plots of simulating neutrophils profiles for a moderate ANC baseline are provided in Figure S1.

4 | DISCUSSION

To date, no recommendation regarding prophylactic G-CSF administration in every-2-week chemotherapy, such as 5-FU-based chemotherapy, is defined. To manage FOLFIRINOX-induced neutropenia and optimize G-CSF dosing schedule, a thorough understanding of exposure/myelotoxicity relationship is necessary. We developed an exogenous G-CSF-integrated myelosuppression model able to describe ANC time-course in patients receiving FOLFIRINOX followed or not by G-CSF/peg-G-CSF administration, based on the original structure proposed by Friberg *et al.*[24]

TABLE 2 Final parameters estimates and bootstraps results of the final PK/PD population model

Parameters	Final estimates of model parameters	RSE (%)	Bootstraps results[a]		Bootstrap median/final estimate ratio (%)
			Median	CI (90%)[b]	
Fixed effects					
k_{PROL} (nM/h)	0.0725	70.4	0.093	0.058–0.281	129
k_{TR} (h)	0.028	7.75	0.029	0.023–0.035	103
k_{CIRC} (h)	0.0714	37.5	0.061	0.053–0.085	85
STM_1	1.06	46.1	1.51	0.91–4.78	142
STM_2	5.18	41.4	7.92	4.85–36.08	152
SF (nM/[$\times 10^9$/L])	0.181	63.6	0.272	0.170–0.905	150
$SLOPE_{OX}$ (L/mg)	4.08	61.3	2.86	0.99–5.61	70
$SLOPE_{FU}$ (L/mg)	8.6	31.8	7.5	6.7–10.5	88
$SLOPE_{SN\text{-}38}$ (L/mg)	432	13.1	413	402–858	96
Between-subject variability					
IIV_{KCIRC} (%)	29	16.2	0.285	0.257–0.361	98
IIV_{STM1} (%)	122	22.0	0.879	0.603–1.320	92
IIV_{STM2} (%)	108	26.3	1.009	0.594–2.426	114
$IIV_{SLOPEOX}$ (%)	93	24.8	0.833	0.376–2.66	105
Exponential residual model error					
a_1	0.422	4.4	0.419	0.384–0.467	99

[a]Based on 189 bootstrap simulations.

[b]5th and 95th percentiles of bootstrap parameter estimates.

CI: confidence interval; k_{CIRC}: neutrophils elimination rate constant from systemic circulation; k_{PROL}: progenitors proliferation rate constant; k_{TR}: transit rate constant; IIV: interindividual variability; RSE: Relative standard error expressed in %; SF: scaling factor representing cellular receptor density on absolute neutrophil count; $SLOPE_X$: sensitivity to drug X myelotoxicity; STM_1: stimulation of receptors production rate; STM_2: stimulation of transit rate between receptor compartments

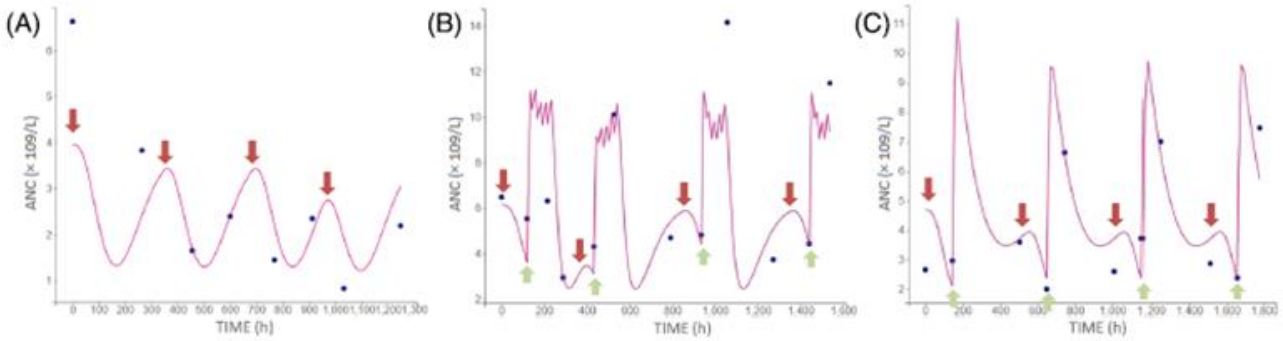


FIGURE 2 Comparison plots between individual observations (dots) and individual predictions (solid lines) for: (A) a patient receiving FOFIRINOX regimen alone; (B) a patient receiving FOLFIRINOX regimen and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) administration 48 hours after the end of chemotherapy during 5 days; and (C) a patient receiving FOLFIRINOX regimen and peg-G-CSF administration 48 hours after the end of chemotherapy. Red arrows represent dosing times for chemotherapy. Green arrows represent dosing time for G-CSF or peg-G-CSF. ANC: absolute neutrophil count

The Friberg model remains among the most frequently used semimechanistic myelosuppression models. In this PK/PD model, differentiation and maturation chain of precursor cells in the bone marrow, as well as circulating neutrophils pool, are mimicked by a 5-compartment model. To describe the effect of endogenous G-CSF, Friberg used an empirical feedback mechanism incorporated into the model to trigger return to ANC baseline, in particular after cytotoxic drug administration. However, this model was inapplicable for exogenous G-CSF effect. Therefore, numerous variant models were proposed to include this effect. Among them, Krzyzanski *et al.*[26] included a filgrastim receptor-binding model into the myelosuppression PK/PD model, to account for G-CSF receptor mediated clearance depending on the total neutrophil count. Similarly, the model proposed by Pastor *et al.* allows to predict the effect of pegylated and daily recombinant G-CSF after carboplatin administration.[27] Melhem *et al.* replaced the auto-proliferation loop of

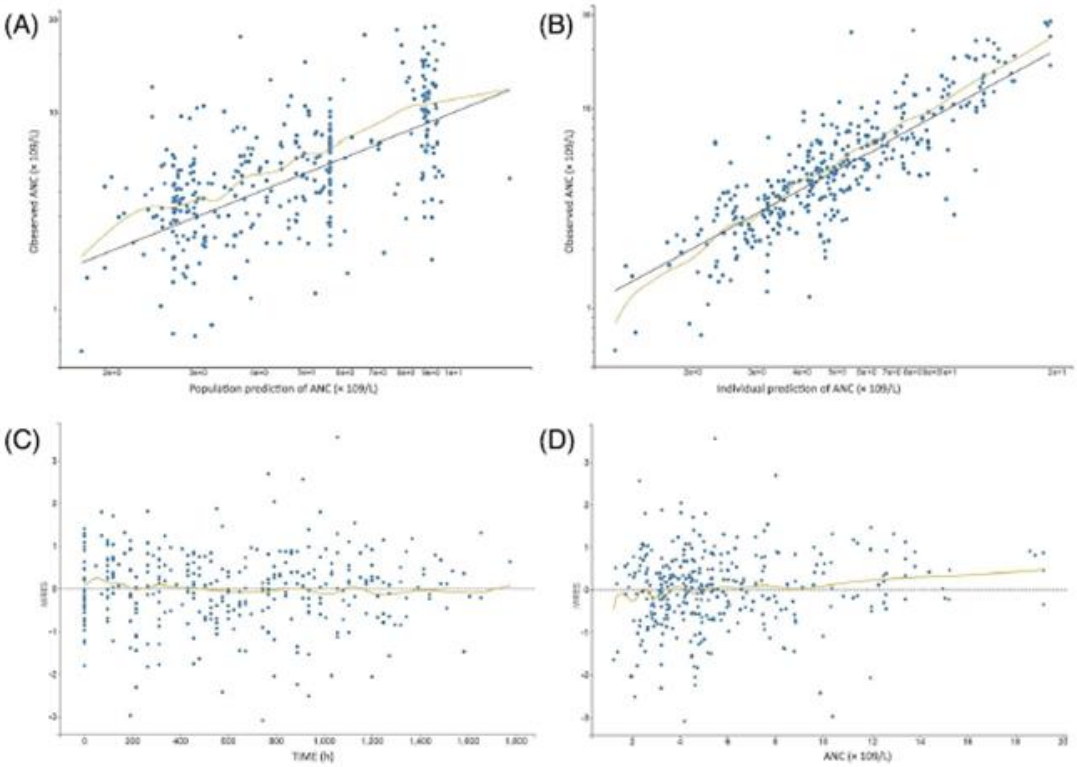


FIGURE 3 Goodness-of-fit plots obtained with the final model. (A-B) Population and individual predict *vs* observed absolute neutrophil count on a log scale. (C) Individual weighted residuals (IWRES) *vs* time. (D) IWRES *vs* predicted concentrations. Dots represent individual data points. Solid lines represent reference lines (black) and linear regression lines (orange), striped lines represent theoretical mean (black) on individual data points

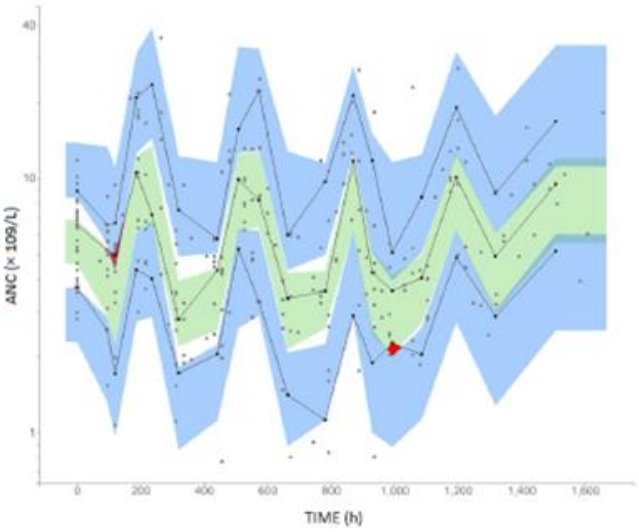


FIGURE 4 Visual predictive checks of absolute neutrophil count for the final model based on 1000 simulations of study design on patients receiving daily granulocyte colony-stimulating factor after FOLFIRINOX regimen. Black dots represent the observed data. Red areas and circles represent deviation of the model predictions from mimicking the observed data. Solid lines refer to the median, 10th and 90th percentiles of observed data. Green area is the median 90% confidence interval and blue areas are 90% confidence interval for 10th and 90th percentiles of the model predictions. ANC: absolute neutrophil count

proliferative cells production, described in previous models, by a zero-order rate constant k_p drove by the fraction of bound G-CSF receptors.[28] In this model, all compartments of ANC dynamic are represented as receptors and a scaling factor is used to translate G-CSF receptors concentration in the circulating mature-neutrophils compartment into ANC. For our analysis, we used the same method to design our myelosuppression model.

We have develop a PK/PD model in which cytotoxic dosing information for each patient was used to generate individual plasma concentration–time profiles using popPK parameters from previously published models for 5-FU,[31] oxaliplatin[32] and irinotecan.[33] To our knowledge, no publication has developed a myelosuppression model with a total of 3 cytotoxic treatments. Additive combination effect of 2 drugs have already been used in some studies,[38–42] but this addition of effect was not suitable in our case, as the model was unable to distinguish each individual drug effect. To overcome this difficulty, we have decided to implement each drug effect at distinct places of neutrophil differentiation and maturation chain. This atypical process, first used empirically, allowed to consider all the chemotherapy effects with a relative physiologically coherence: according to their pharmacology, SN-38 and oxaliplatin exert their cytotoxic action directly on the precursor cells' proliferation from progenitors' differentiation, while 5-FU cytostatic effect, described by an inhibition of DNA and RNA synthesis, is directed against maturation of precursor cells. Contrary to unsuccessful additive combination of multiple chemotherapy

TABLE 3 Incidence and median duration of all grade and grade III/IV neutropenia for different granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) and pegylated (Peg)-G-CSF dosing schedules and for no G-CSF administration according high, moderate and low absolute neutrophil count (ANC) baseline simulated for 1000 virtual patients

			For cycle 1 and cycle 2					
ANC baseline ($\times 10^9$/L)	G-CSF schedule	G-CSF schedule duration (d)	All grade neutropenia incidence (%)	Severe neutropenia incidence (%)	All grade neutropenia median duration (d)	Severe neutropenia median duration (d)	Median nadir after D1 (d)	Number of patients who did not receive C2[a]
6.5	No G-CSF	/	26.1	0.8	3.2	1.8	7,4	0
4.4	No G-CSF	/	64.8	9.9	5.1	2.9	7.1	0
	Peg-G-CSF D4	/	38.1	7.6	1.2	0.6	4.0	3
	Peg-G-CSF D5	/	54.4	13.9	1.3	1.0	5.0	3
	Peg-G-CSF D6	/	67.4	21.1	1.9	1.6	6.0	11
	Peg-G-CSF D7	/	69.8	18.9	2.7	2.2	7.0	11
	G-CSF D4	1	70.0	16.8	4.1	2.0	7.9	0
	G-CSF D4-D5	2	61.1	14.2	4.0	1.9	8.8	1
	G-CSF D4-D6	3	56.4	9.6	3.7	2.1	9.8	0
	G-CSF D4-D8	5	53.0	10.2	3.5	2.0	11.9	8
	G-CSF D5-D7	3	62.5	10.8	3.7	1.6	10.8	1
	G-CSF D5-D9	5	65.3	12.4	2.7	1.3	12.8	51
	G-CSF D6-D10	5	77.8	21.6	2.5	1.0	13.8	70
	G-CSF D7-D11	5	83.2	27.9	3.1	2.3	7.0	32
2.5	No G-CSF	/	97.0	54.8	10.1	4.1	6.9	5
	Peg-G-CSF D4	/	83.6	31.9	3.7	1.0	4.0	16
	Peg-G-CSF D5	/	92.2	51.3	3.4	1.1	5.0	13
	Peg-G-CSF D6	/	95.1	58.9	3.8	1.8	6.0	13
	Peg-G-CSF D7	/	97.0	63.8	4.5	2.6	6.9	18
	G-CSF D4-D6	3	92.2	48.4	6.7	3.2	9.7	28
	G-CSF D4-D8	5	90.9	45.4	5.8	2.7	11.7	197
	G-CSF D5-D7	3	95.7	53.9	7.3	2.4	10.6	93
	G-CSF D5-D9	5	95.8	60.4	5.3	1.9	12.6	334
	G-CSF D6-D10	5	97.4	72.0	5.5	1.5	13.6	404
	G-CSF D7-D11	5	99.3	76.3	6.2	2.6	7.0	282

[a]ANC baseline at C2 $<1 \times 10^9$/L.

effect, this unconventional method helped us to distinguish and estimate all of chemotherapies effects.

In the absence of G-CSF and peg-CSF PK data, some PD and all PK parameters referring to G-CSF were fixed to Melhem's publication values.[28] Parameters about effects of chemotherapies and ANC dynamic were estimated. In instance, the value of k_{CIRC} has been evaluated to be equal to 0.071/h, corresponding to a calculated neutrophil half-life of 9.8 hours, in agreement with the reported mean neutrophil half-life of 7 hours.[26,37,41] Similarly, MTT determined in our model at the value of 6 days was reported in literature to be 4–6 days.[43,44] These 2 values are also similar to those determined by Melhem *et al.* whereas estimations of k_{prol}, STM_2 and STM_1 are slightly different from the Melhem model parameters. In our model, the maximum stimulatory effect on precursor maturation is higher than that of precursor production, which suggests that the use of exogenous G-CSF tends to favour the stimulation of neutrophils maturation rather than neutrophils proliferation. These results could explain why, during the administration of G-CSF, the concentration of neutrophils initially increase (faster transformation of precursors into neutrophils), and then quickly drop lower than before, due to lack of progenitors.

There are some limitations to this model. Indeed, in our analysis, only $SLOPE_{OX}$ IIV was estimated; this method allowed us to gather in a single parameter the IIV of the sensitivity to the myelotoxicity of the 3 concomitant chemotherapies, while avoiding over-parameterization of our model. Indeed, by considering the IIV on all SLOPE parameters, the model was not able to correctly estimate the parameters and no improvement of the OFV was observed. However, this process does not allow to independently determine variability related to each drug and, therefore, the potential covariates associated. All significant parameter–covariate relationships were tested but, despite high IIV, none of them significantly improved the structural model. Numerous case reports described the safe use of FOLFOX regimen in patients

with severe liver dysfunction,[45–47] whereas it was revealed that patients with poor liver function treated by irinotecan have a higher risk of presenting toxicities due to higher SN-38 AUC values.[48] These elements could partly explain why relationship between hepatic function parameters and sensitivity to myelotoxicity was discerned in early analysis. Another major constraint of the model is the absence of individual PK data on cytotoxics and G-CSF. The use of fixed popPK parameters for cytotoxics may lead to a rise of the IIV, because of the merging of PK and PD variability. Selecting published models with covariates could have made it possible to take into account part of the IIV. However, among all popPK models with covariates presented in Deyme's review,[49] none of them were suitable, because of different population than in our study (i.e. paediatric patients, kidney/hepatic impaired adults) or unavailable covariates. Other relevant models with available covariates were considered but they did not allow to significantly reduce AIC and BIC or decrease IIV (data not shown).

External model validation by data splitting was disregarded because the data splitting would have decreased the already limited amount of information. The absence of significant covariates and difficulty to precisely estimate few parameters (RSE > 50%) may be due to the limited number of patients enrolled in this study. Overall, the present PK/PD model successfully describes and predicts the neutrophil time course in our population.

In accordance with international guidelines, G-CSF administration is recommended as primary prophylaxis in patients who have a high risk of FN. Among risk factors for patient-associated FN, age >65 years, female sex, comorbidities (renal and liver dysfunction), prior chemotherapy recent corticosteroid use were frequently reported.[8,50] Importantly, none of the analysed demographic, pharmacological or biological covariates tested had a significant impact on neutropenia-induced sensitivity or neutrophil maturation related parameters. Despite high IIV on STM_1, STM_2 and $SLOPE_{OX}$, the absence of obvious covariates indicates that risk factors currently described have no or limited impact on FOLFIRINOX-induced neutropenia in our population. Additionally, it suggests that unknown factors are likely to explain these strong disparities between patients. As no supplementary information on chemotherapies and patient characteristics was available, this could not be further investigated.

Low ANC baseline has also been correlated with the risk of developing FN.[51,52] For instance, in Jenkin's risk model, pretreatment ANC $\leq 3.1 \times 10^9$/L was strongly associated to the risk of neutropenic events or FN. Independently of previous chemotherapy lines, a similar result was observed in our model: it was calculated that patients experiencing severe neutropenia had a median ANC baseline of 3.15×10^9/L, while patients who presented grade 0/I/II had a median ANC baseline of 5.65×10^9/L. Furthermore, mean ANC baseline value estimated by our popPK/PD model was approximately the same as the population median observed (6.03×10^9/L). This high value could explain why only 4 patients (1 without G-CSF and patients with G-CSF) from the whole population experienced severe neutropenia. Since these data confirmed a higher risk of neutropenia in patients with low initial neutrophil count, ANC baseline level has been accordingly a fundamental and decisive value of simulations for the assessment of G-CSF schedules.

Simulations were performed to explore the impact of different G-CSF formulations on neutrophil time-course during chemotherapy and provide guidance for G-CSF administration following FOLFIRINOX regimen. Due to large heterogeneity in start and duration of observed G-CSF administration, we simulated numerous dosing schedules similar to those realized in clinical practice. Using the PK/PD model built beforehand, G-CSF schedules in patients with high, moderate and low ANC baseline were investigated. As expected, in patients with a high initial neutrophils count, because of a limited risk of severe neutropenia associated to short duration, G-CSF administration does not seem necessary. For moderate and low ANC baseline, peg-G-CSF administration 1 or 2 days after the end of 5-FU infusion seems to be the optimal schedule to reduce all grades neutropenia and median duration. Thus, long-acting G-CSF should be more efficient than several repeated administrations of daily formulation, in patients receiving FOLFIRINOX. These findings are supported by the literature reporting lower incidence of CIN, FN, hospitalisation, antibiotic use and adverse events with pegfilgrastim compared to filgrastim.[10,27,53–56] Indeed, although some studies suggest a similar efficacy and safety profile with pegfilgrastim and 11 days of filgrastim[57,58] in clinical practice, duration of filgrastim treatment is routinely shorter than 11 days, in particular in every-2-weeks chemotherapy. By contrast, 3 days of daily G-CSF administration starting 24 hours after the end of chemotherapy can also be a good alternative schedule if moderate ANC is observed at baseline (cf. Table 3). We observed that 3 consecutive days of G-CSF show better results than 5 days. This observation can be partly explained by the rapid maturation of granulocytes in the bone marrow after G-CSF administration, which often leads to a transient depletion of the precursor cells pool, characterized by a neutropenia rebound and regenerative delay. This process accounts for the increased number of simulated subjects who did not receive a second cycle (ANC baseline at C2 < 1×10^9/L) when G-CSF was administered beyond 48 hours after the end of chemotherapy, due to a median nadir delayed depending on the day of injection start. As already highlighted by Schmitt *et al.*,[59] the critical finding of these model-based simulations was that late G-CSF and peg-G-CSF administration (3 and 4 days after end of chemotherapy) is worse compared to no G-CSF administration. These results demonstrate that, in bimonthly chemotherapy such as the FOLFIRINOX regimen, peg-G-CSF administration 24–48 hours after the end of 46-hour continuous infusion of 5-FU appears to be the optimal G-CSF dosing schedule to restrain incidence and duration of CIN. However, considering the strong unexplained IIV, these findings need to be confirmed in a future clinical trial.

In conclusion, through this PK/PD model, we were able to adequately describe the time course of ANC in FOLFIRINOX-treated cancer patients, as well as the effect of G-CSF and peg-G-CSF on dynamics of neutrophil proliferation and maturation. The model presented was useful in clarifying the neutrophils stimulating effect of different G-CSF formulations and highlighting how an optimal dosing schedule after the FOLFIRINOX regimen could be selected. Beyond

standard risk factors of vulnerability to neutropenia, it appears as fundamental to consider ANC baseline at each cycle as a potential risk factor of neutropenia. Model-based simulations suggest that pegfilgrastim should probably be preferred to daily formulation because of its ability to reduce the incidence and duration of neutropenia. We also underlined the potential negative effect of late G-CSF administration or inappropriate treatment duration.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank Isabel Grégoire for language editing.

COMPETING INTERESTS

There are no competing interests to declare.

CONTRIBUTORS

Study conception and design: F.G., A.S. Acquisition of data: J.V., F.G., L.B.L. Analysis and interpretation of data: P.M., J.P., A.S. Drafting of manuscript: P.M., A.S. Critical revision: P.M., F.G., L.B.L., A.S. Final approval: P.M., J.P., J.V., F.G., L.B.L., A.S.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

Data available on request from the authors.

ORCID

Pauline Macaire https://orcid.org/0000-0002-0434-7963
Antonin Schmitt https://orcid.org/0000-0002-3132-7730

REFERENCES

1. Vaccaro V, Sperduti I, Milella M. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(8):768-769. author reply 769
2. Kang J, Hwang I, Yoo C, et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine versus FOLFIRINOX as the first-line chemotherapy for patients with metastatic pancreatic cancer: retrospective analysis. *Invest New Drugs*. 2018;36(4):732-741.
3. Qi F, Zheng Z, Yan Q, Liu J, Chen Y, Zhang G. Comparisons of efficacy, safety, and cost of chemotherapy regimens FOLFOX4 and FOLFIRINOX in rectal cancer: a randomized. *Multicenter Study Med Sci Monit*. 2018;24:1970-1979.
4. Fernandes GDS, Braghiroli MI, Artioli M, et al. Combination of Irinotecan, Oxaliplatin and 5-fluorouracil as a Rechallenge regimen for heavily pretreated metastatic colorectal cancer patients. *J Gastrointest Cancer*. 2018;49(4):470-475.
5. Fietz T, Lück A, Schulz H, et al. Prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia and febrile neutropenia with lipegfilgrastim in 2489 cancer patients: final results from the non-interventional study NADIR. *Curr Med Res Opin*. 2018;1-27.
6. Lustberg MB. Management of neutropenia in cancer patients. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2012;10(12):825-826.
7. Brekkan A, Lopez-Lazaro L, Yngman G, et al. A population pharmacokinetic-Pharmacodynamic model of Pegfilgrastim. *AAPS j*. 2018;20(5):91. https://doi.org/10.1208/s12248-018-0249-y
8. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2006;24(19):3187-3205.
9. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2011;47(1):8-32.
10. Hecht JR, Pillai M, Gollard R, et al. A randomized, placebo-controlled phase ii study evaluating the reduction of neutropenia and febrile neutropenia in patients with colorectal cancer receiving pegfilgrastim with every-2-week chemotherapy. *Clin Colorectal Cancer*. 2010;9(2):95-101.
11. Terazawa T, Goto M, Miyamoto T, et al. Efficacy of prophylactic G-CSF in patients receiving FOLFIRINOX: a preliminary retrospective study. *Intern Med*. 2015;54(23):2969-2973.
12. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(19):1817-1825.
13. Yamada Y, Fujii H, Watanabe D, et al. Severe neutropenia is associated with better clinical outcomes in patients with advanced pancreatic cancer who receive modified FOLFIRINOX therapy. *Cancers (Basel)*. 2018;10(11):454. https://doi.org/10.3390/cancers10110454
14. Kobayashi N, Shimamura T, Tokuhisa M, Goto A, Endo I, Ichikawa Y. Effect of FOLFIRINOX as second-line chemotherapy for metastatic pancreatic cancer after gemcitabine-based chemotherapy failure. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(19):e6769. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006769
15. Hosein PJ, Macintyre J, Kawamura C, et al. A retrospective study of neoadjuvant FOLFIRINOX in unresectable or borderline-resectable locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *BMC Cancer*. 2012;12(1):199. https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-199
16. Okusaka T, Ikeda M, Fukutomi A, et al. Phase II study of FOLFIRINOX for chemotherapy-naive Japanese patients with metastatic pancreatic cancer. *Cancer Sci*. 2014;105(10):1321-1326.
17. Weycker D, Li X, Edelsberg J, et al. Risk of febrile neutropenia in patients receiving emerging chemotherapy regimens. *Support Care Cancer*. 2014;22(12):3275-3285.
18. Yoshida K, Iwashita T, Uemura S, et al. A multicenter prospective phase II study of first-line modified FOLFIRINOX for unresectable advanced pancreatic cancer. *Oncotarget*. 2017;8(67):111346-111355.
19. Fukae M, Shiraishi Y, Hirota T, et al. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling and model-based prediction of docetaxel-induced neutropenia in Japanese patients with non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016;78(5):1013-1023.
20. van Hasselt JG, Gupta A, Hussein Z, Beijnen JH, Schellens JH, Huitema AD. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis for eribulin mesilate-associated neutropenia. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76(3):412-424.
21. Saito T, Iida S, Abe M, Jones K, Kawanishi T, Twelves C. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling and simulation of neutropenia induced by TP300, a novel topoisomerase I inhibitor. *J Pharm Pharmacol*. 2013;65(8):1168-1178.
22. Soto E, Staab A, Tillmann C, et al. Semi-mechanistic population pharmacokinetic/pharmacodynamic model for neutropenia following therapy with the Plk-1 inhibitor BI 2536 and its application in clinical development. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2010;66(4):785-795.
23. Ng CM, Patnaik A, Beeram M, Lin CC, Takimoto CH. Mechanism-based pharmacokinetic/pharmacodynamic model for troxacitabine-induced neutropenia in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011;67(5):985-994.
24. Friberg LE, Henningsson A, Maas H, Nguyen L, Karlsson MO. Model of chemotherapy-induced myelosuppression with parameter consistency across drugs. *J Clin Oncol*. 2002;20(24):4713-4721.
25. Roskos LK, Lum P, Lockbaum P, Schwab G, Yang BB. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of pegfilgrastim in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 2006;46(7):747-757.

26. Krzyzanski W, Wiczling P, Lowe P, et al. Population modeling of filgrastim PK-PD in healthy adults following intravenous and subcutaneous administrations. *J Clin Pharmacol*. 2010;50(9 Suppl): 101S-112S.
27. Pastor ML, Laffont CM, Gladieff L, Schmitt A, Chatelut E, Concordet D. Model-based approach to describe G-CSF effects in carboplatin-treated cancer patients. *Pharm Res*. 2013;30(11):2795-2807.
28. Melhem M, Delor I, Pérez-Ruixo JJ, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of neutrophil response to G-CSF in healthy subjects and patients with chemotherapy-induced neutropenia. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(5):911-925.
29. Conroy T, Gavoille C, Samalin E, Ychou M, Ducreux M. The role of the FOLFIRINOX regimen for advanced pancreatic cancer. *Curr Oncol Rep*. 2013;15(2):182-189.
30. Assenat E, Desseigne F, Thezenas S, et al. Cetuximab plus FOLFIRINOX (ERBIRINOX) as first-line treatment for unresectable metastatic colorectal cancer: a phase II trial. *Oncologist*. 2011;16(11): 1557-1564.
31. Terret C, Erdociain E, Guimbaud R, et al. Dose and time dependencies of 5-fluorouracil pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther*. 2000;68(3): 270-279.
32. Kho Y, Jansman FGA, Prins NH, Neef C, Brouwers JRBJ. Population pharmacokinetics of oxaliplatin (85 mg/m2) in combination with 5-fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer. *Ther Drug Monit*. 2006;28(2):206-211.
33. Poujol S, Pinguet F, Ychou M, Abderrahim AG, Duffour J, Bressolle FM. A limited sampling strategy to estimate the pharmacokinetic parameters of irinotecan and its active metabolite, SN-38, in patients with metastatic digestive cancer receiving the FOLFIRI regimen. *Oncol Rep*. 2007;18(6):1613-1321.
34. Guichard S, Terret C, Hennebelle I, et al. CPT-11 converting carboxylesterase and topoisomerase activities in tumour and normal colon and liver tissues. *Br J Cancer*. 1999;80(3–4):364-370.
35. Rivory LP, Bowles MR, Robert J, Pond SM. Conversion of irinotecan (CPT-11) to its active metabolite, 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38), by human liver carboxylesterase. *Biochem Pharmacol*. 1996; 52(7):1103-1111.
36. Kawamura T, Kasai H, Fermanelli V, et al. Pharmacodynamic analysis of eribulin safety in breast cancer patients using real-world postmarketing surveillance data. *Cancer Sci*. 2018;109(9):2822-2829.
37. Cho YK, Irby DJ, Li J, et al. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic model of neutropenia in patients with myeloma receiving high-dose Melphalan for autologous stem cell transplant. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2018;7(11):748-758.
38. Sandstrom M, Lindman H, Nygren P, Lidbrink E, Bergh J, Karlsson MO. Model describing the relationship between pharmacokinetics and hematologic toxicity of the epirubicin-docetaxel regimen in breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 2005;23(3):413-421.
39. Sandstrom M, Lindman H, Nygren P, Johansson M, Bergh J, Karlsson MO. Population analysis of the pharmacokinetics and the haematological toxicity of the fluorouracil-epirubicin-cyclophosphamide regimen in breast cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2006;58(2):143-156.
40. Zandvliet AS, Schellens JHM, Dittrich C, Wanders J, Beijnen JH, Huitema ADR. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis to support treatment optimization of combination chemotherapy with indisulam and carboplatin. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;66 (4):485-497.
41. Quartino AL, Karlsson MO, Lindman H, Friberg LE. Characterization of endogenous G-CSF and the inverse correlation to chemotherapy-induced neutropenia in patients with breast cancer using population modeling. *Pharm Res*. 2014;31(12):3390-3403.
42. Kathman SJ, Williams DH, Hodge JP, Dar M. A Bayesian population PK-PD model for ispinesib/docetaxel combination-induced myelosuppression. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009;63(3): 469-476.
43. Summers C, Rankin SM, Condliffe AM, Singh N, Peters AM, Chilvers ER. Neutrophil kinetics in health and disease. *Trends Immunol*. 2010;31(8):318-324.
44. Lawrence SM, Corriden R, Nizet V. The ontogeny of a neutrophil: mechanisms of Granulopoiesis and homeostasis. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2018;82(1). https://doi.org/10.1128/MMBR.00057-17
45. Shimura T, Kataoka H, Hirata Y, et al. Metastatic colorectal cancer with severe liver dysfunction successfully treated using FOLFOX therapy. *J Gastrointest Cancer*. 2011;42(1):68-72.
46. Elsoueidi R, Craig J, Mourad H, Richa EM. Safety and efficacy of FOLFOX followed by cetuximab for metastatic colorectal cancer with severe liver dysfunction. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014;12(2): 155-160.
47. Tural D, Akar E, Öztürk MA, Yıldız Ö, Turna H, Serdengeçti S. Severe liver dysfunction and safe use of 5-fluorouracil leucovorin and oxaliplatin in one patient with metastatic colorectal carcinoma. *J Cancer Res Ther*. 2014;10(3):745-748.
48. Kweekel D, Guchelaar HJ, Gelderblom H. Clinical and pharmacogenetic factors associated with irinotecan toxicity. *Cancer Treat Rev*. 2008;34(7):656-669.
49. Deyme L, Barbolosi D, Gattacceca F. Population pharmacokinetics of FOLFIRINOX: a review of studies and parameters. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019;83(1):27-42.
50. Lyman GH, Abella E, Pettengell R. Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014;90(3):190-199.
51. Li Y, Family L, Chen LH, et al. Value of incorporating newly identified risk factors into risk prediction for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Cancer Med*. 2018;7(8):4121-4131.
52. Jenkins P, Scaife J, Freeman S. Validation of a predictive model that identifies patients at high risk of developing febrile neutropaenia following chemotherapy for breast cancer. *Ann Oncol*. 2012;23(7): 1766-1771.
53. Almenar Cubells D, Bosch Roig C, Jiménez Orozco E, et al. Effectiveness of daily versus non-daily granulocyte colony-stimulating factors in patients with solid tumours undergoing chemotherapy: a multivariate analysis of data from current practice. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2013;22(3):400-412.
54. Almenar D, Mayans J, Juan O, et al. Pegfilgrastim and daily granulocyte colony-stimulating factor: patterns of use and neutropenia-related outcomes in cancer patients in Spain--results of the LEARN study. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2009;18(3):280-286.
55. Pinto L, Liu Z, Doan Q, Bernal M, Dubois R, Lyman G. Comparison of pegfilgrastim with filgrastim on febrile neutropenia, grade IV neutropenia and bone pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(9):2283-2295.
56. Pfeil AM, Allcott K, Pettengell R, von Minckwitz G, Schwenkglenks M, Szabo Z. Efficacy, effectiveness and safety of long-acting granulocyte colony-stimulating factors for prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia in patients with cancer: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2015;23(2):525-545.
57. Holmes FA, Jones SE, O'Shaughnessy J, et al. Comparable efficacy and safety profiles of once-per-cycle pegfilgrastim and daily injection filgrastim in chemotherapy-induced neutropenia: a multicenter dose-finding study in women with breast cancer. *Ann Oncol*. 2002;13(6): 903-909.
58. Vose JM, Crump M, Lazarus H, et al. Randomized, multicenter, open-label study of pegfilgrastim compared with daily filgrastim after chemotherapy for lymphoma. *J Clin Oncol*. 2003;21(3):514-519.
59. Schmitt A, Pereira MI, Desmoulins I, Isambert N, Coudert BP, Fumoleau P. G-CSF dosing schedule to prevent eribulin-induced neutropenia: can modelling and simulation help? *J Clin Oncol*. 2015;33 (15_suppl):e20673-e20673.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

How to cite this article: Macaire P, Paris J, Vincent J, Ghiringhelli F, Bengrine-Lefevre L, Schmitt A. Impact of granulocyte colony-stimulating factor on FOLFIRINOX-induced neutropenia prevention: A population pharmacokinetic/pharmacodynamic approach. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;1–13. https://doi.org/10.1111/bcp.14356

Supporting Information

MONOLIX MLXTRAN Model Code : Annexe 1

Plots of simulating neutrophils profiles for an ANC baseline of $4.4x10^9.L^{-1}$: Annexe 2

IV. Résultats complémentaires

1. Critères de sélection du modèle

Malgré des performances modérées d'estimation de certains paramètres et un rapport élevé pour les ratios « bootstrap median/final estimate » des paramètres k_{PROL}, STM_1, STM_2 et SF, le modèle final est capable de décrire adéquatement l'évolution temporelle des PNN chez les patients traités par FOLFIRINOX, que du G-CSF soit ou non administré. Par ailleurs, comme le montrent les graphiques ci-dessous, la distribution des résidus et des paramètres individuels ainsi que les shrinkages sont satisfaisants, la distribution des erreurs aléatoires et les *numerical predictive checks* (NPC) pour chaque groupe (groupe sans G-CSF exclus) sont correctement distribués.

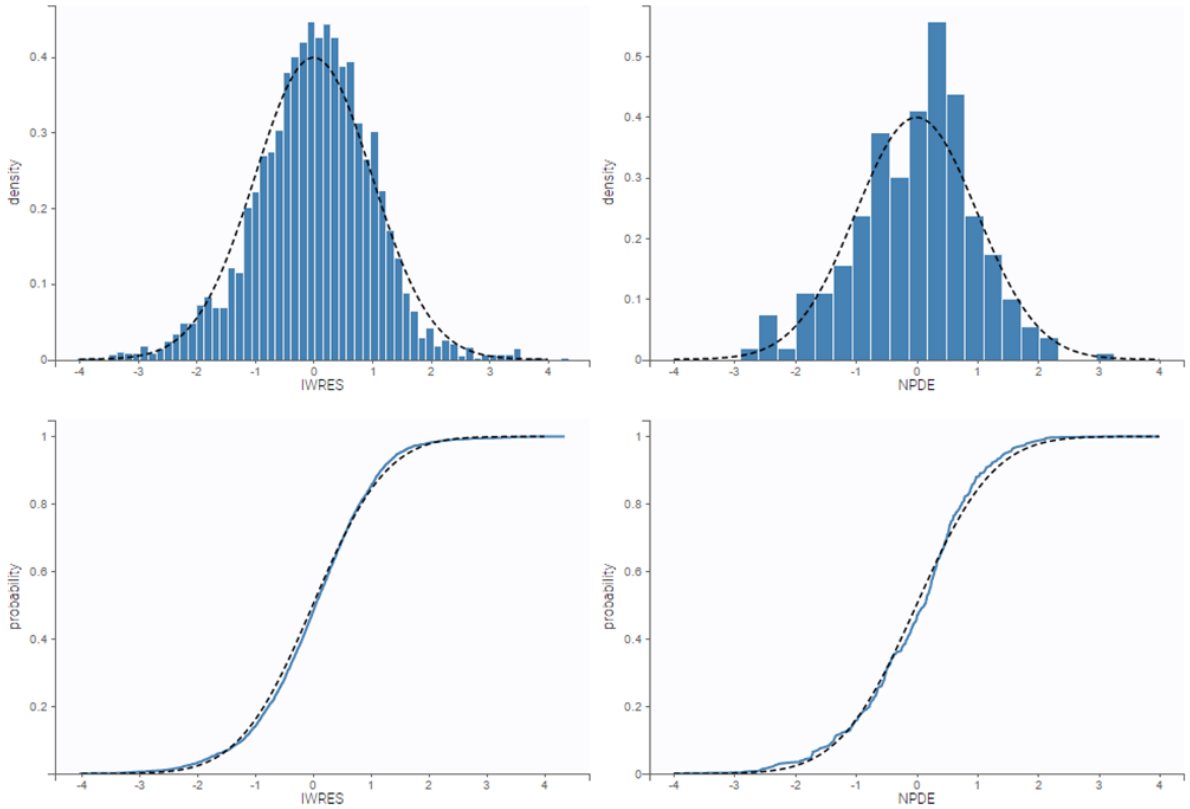


Figure 11 - Distribution des résidus

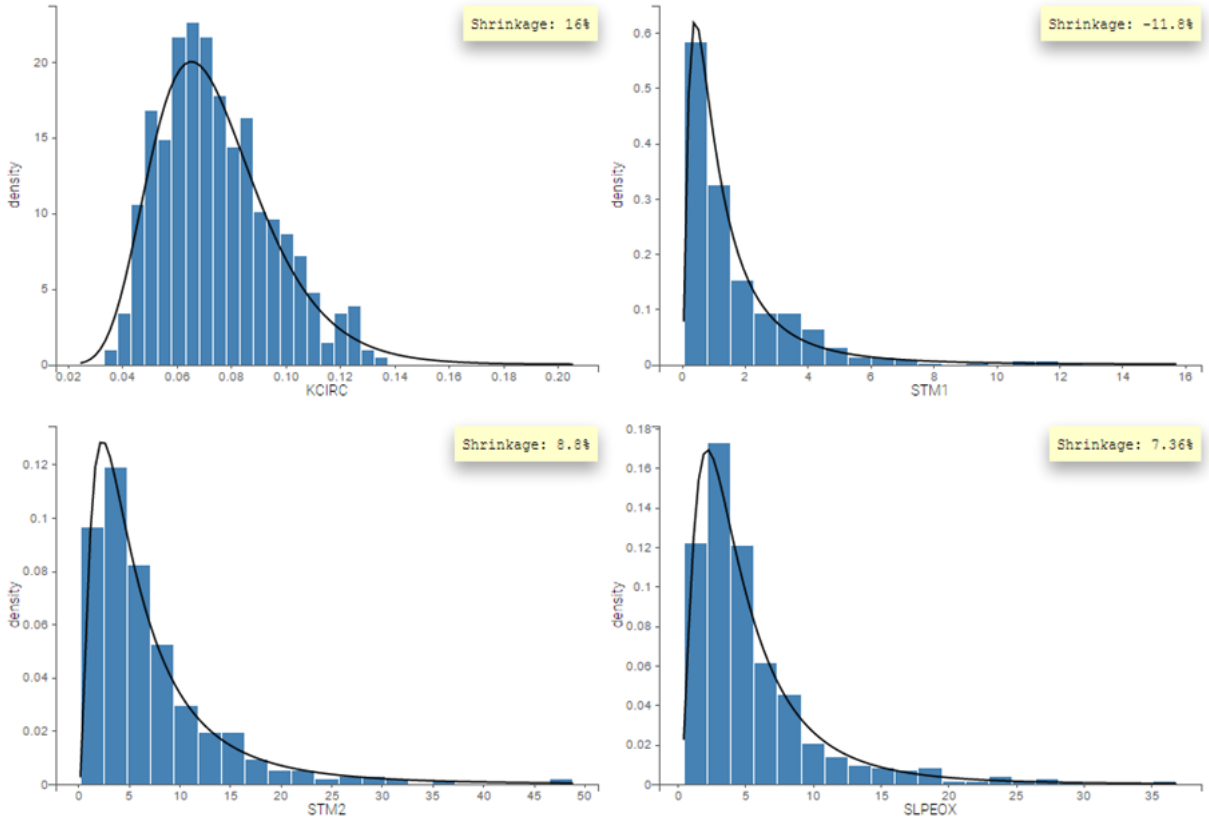


Figure 12 - Distribution des paramètres individuels et shrinkage

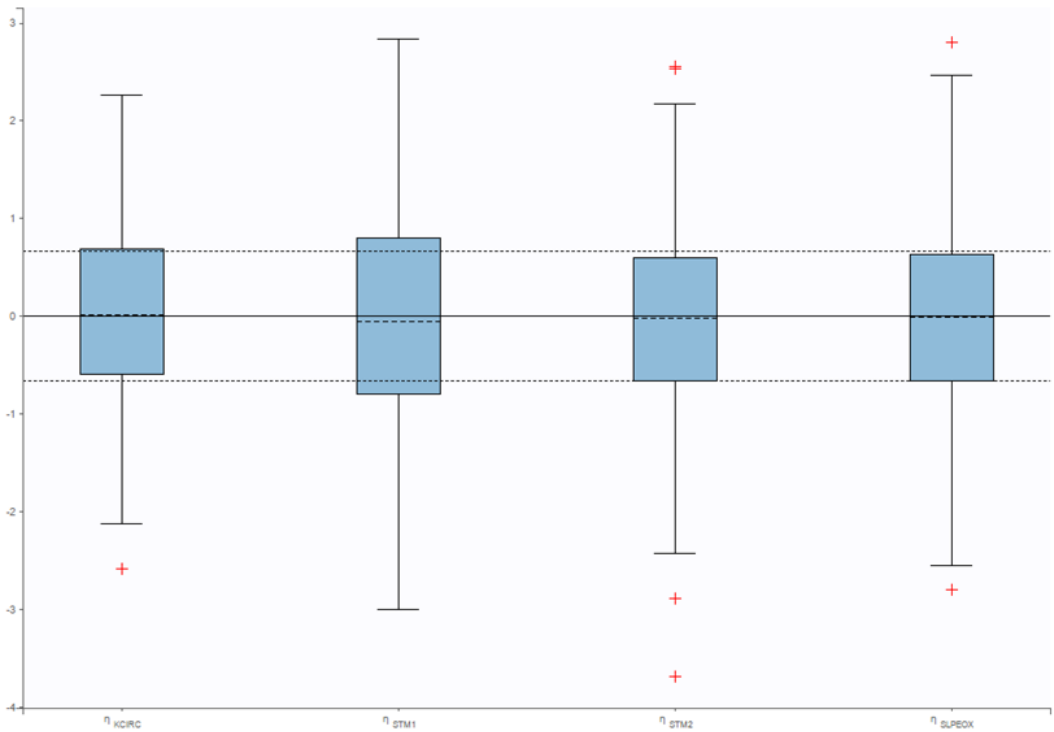


Figure 13 - Distribution des erreurs aléatoires

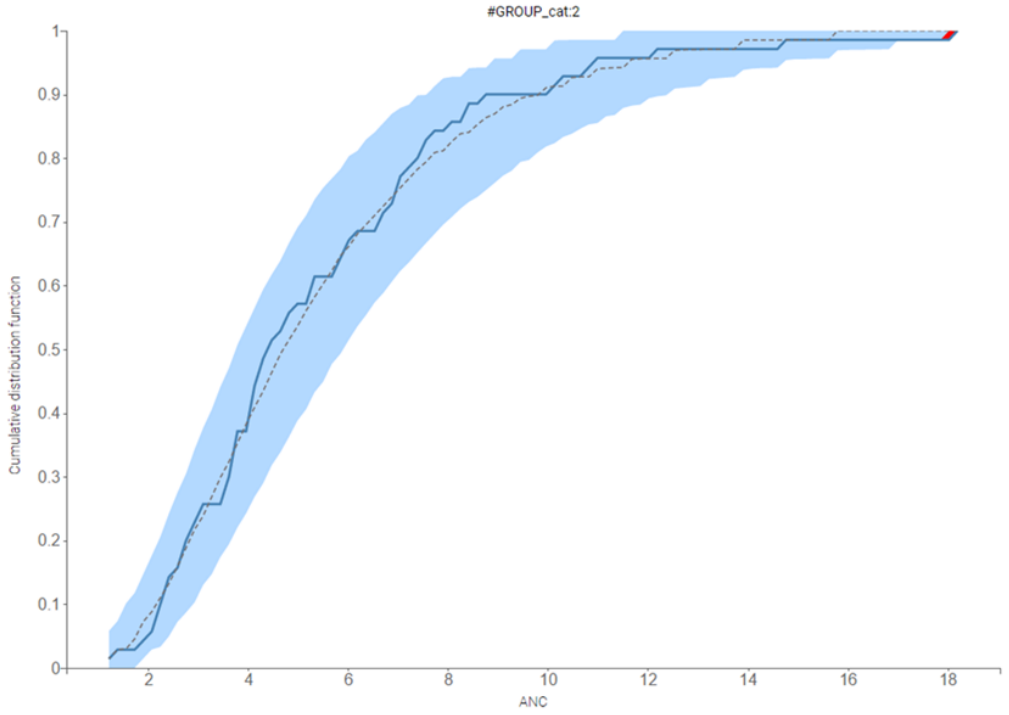


Figure 14 - NPC du groupe ayant reçu du peg-G-CSF

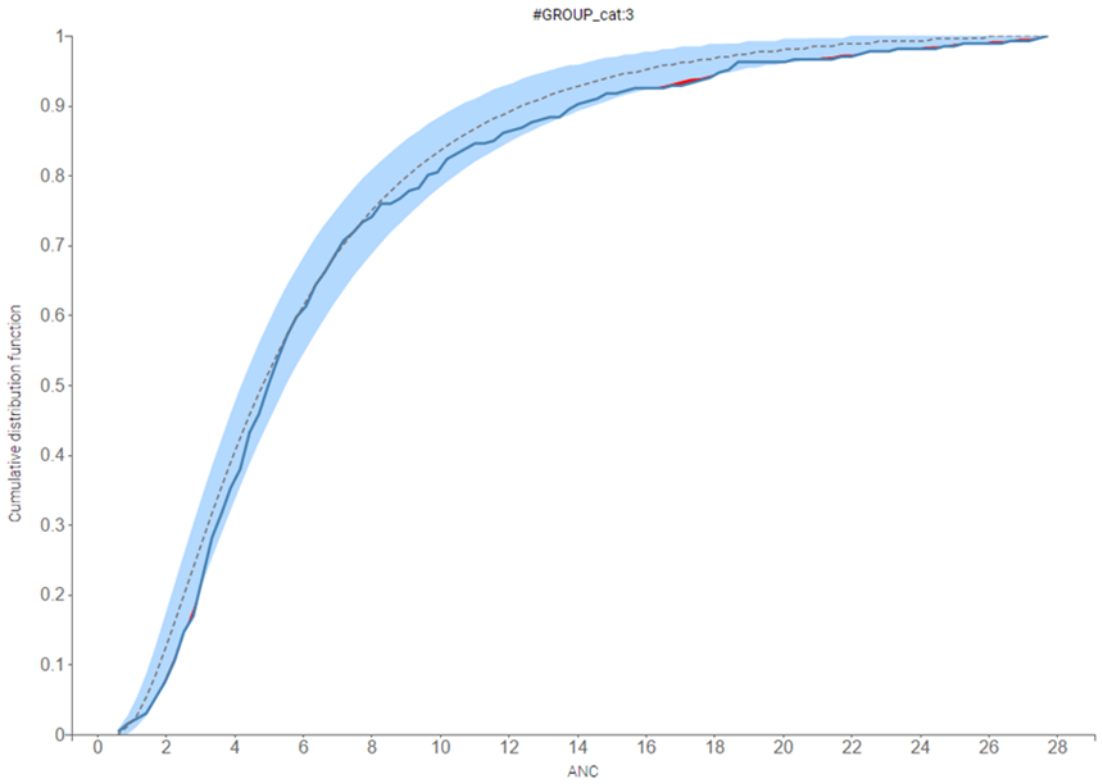


Figure 15 - NPC du groupe ayant reçu du G-CSF

Du fait de la complexité du modèle, la paramétrisation excessive était l'une de nos craintes lors de l'exécution des analyses. Nous avons donc dû trouver un juste équilibre entre l'incapacité du modèle à donner des estimations correctes et la sur-paramétrisation. Concernant notre modèle final, le *condition number*, rapport de l'*eigenvalue* la plus grande par la plus petite, est égal à 1200, ce qui montre, en effet, un conditionnement limité (> 1000). Cependant, aucun des autres modèles testés n'a conduit à une valeur inférieure. Malgré cette limitation, les résultats précédents nous laissent à penser néanmoins que le modèle est à même de clarifier l'effet stimulant de différentes formulations de G-CSF sur les neutropénies induites par le protocole FOLFIRINOX.

2. Implémentation de l'effet neutropéniant des différentes chimiothérapies

À notre connaissance, aucune publication n'a développé de modèle de myélosuppression avec un total de 3 traitements cytotoxiques concomitants. L'effet total de l'ensemble des CT a d'abord été supposé être additif ($SLOPE_{FU}$ x C_{FU} + $SLOPE_{SN-38}$ x C_{SN-38} + $SLOPE_{OX}$ x C_{OX}) comme certains modèles de myélosuppression pour les traitements combinés [74, 251-254]. Cet effet myélosuppresseur additif a été, d'une part, testé comme moyen de réduire la constante de prolifération (k_{PROL}) [69, 78, 251, 255], ou, d'autre part, d'induire une perte de cellules dans le compartiment des précurseurs [91, 256]. Tous les effets des médicaments ont été introduits en utilisant une relation linéaire ou E_{max} dépendante des concentrations en médicament. Malheureusement, cet ajout d'effets neutropéniants ne convenait pas dans notre cas, le modèle n'estimant pas correctement chaque effet médicamenteux individuel.

Pour surmonter cette difficulté, nous avons décidé dans un premier temps de mettre en œuvre de façon empirique chaque effet médicamenteux à des endroits distincts de la chaîne de différenciation et de maturation des neutrophiles. Dans notre modèle, k_{PROL} représente la constante de vitesse de différenciation et de prolifération des progéniteurs en précurseurs, tandis que k_{TR} décrit la constante de vitesse de maturation des précurseurs. Par son action cytostatique au cours de la phase S du cycle cellulaire, le 5-FU bloque la synthèse des bases pyrimidiques physiologiques indispensables à la synthèse de l'ADN. Inversement, les actions cytotoxiques du SN-38 et de l'oxaliplatine sont plus importantes au cours du cycle cellulaire

en créant directement des dommages à l'ADN par formation d'adduits covalents ou par stabilisation des cassures d'ADN, respectivement. Ainsi, outre l'aspect empirique, nous avons étudié l'effet pharmacologique des différents cytotoxiques constituant le protocole FOLFIRINOX, avec un effet cytotoxique myélosuppresseur du SN-38 et de l'oxaliplatine sur la des progéniteurs en prolifération précurseurs et la diminution de précurseurs, respectivement, et l'effet cytostatique myélosuppresseur du 5-FU sur la maturation des précurseurs.

3. Analyse des covariables

Les données collectées en routine comprenaient le sexe, la présence ou non de corticothérapie à long terme, la ligne de traitement ainsi que l'âge, le poids, la taille, la surface corporelle, la créatininémie, la clairance de la créatinine, l'hémoglobine, le nombre de leucocytes, d'éosinophiles et de basophiles, le nombre de monocytes et de plaquettes, la protéinémie, l'albuminémie, l'urémie, les transaminases hépatiques (ASAT et ALAT), les phosphatases alcalines (PAL), les gamma-GT et la bilirubinémie totale. L'ensemble de ces données ont été testées comme covariables catégorielles ou continues selon leur propriété. Les covariables continues ont été ajoutées avec un modèle multiplicatif centré.

Après avoir construit le modèle structurel, MONOLIX© calcule automatiquement les valeurs de la *p-value* de toutes les relations paramètre-covariable à l'aide des tests de corrélation ANOVA et Pearson. Les covariables ayant une influence significative ($p < 0,05$) et une cohérence physiologique ont ensuite été ajoutées au modèle selon une approche en *foward* et conservées dans le modèle si la valeur *p* du test de Wald était significative (càd $p < 0,01$; le paramètre ß est significativement différent de zéro). Tous les modèles ont été évalués et comparés par leur *p-value* relatif au paramètre ß, la diminution des IIV des paramètres et de la précision des estimations des paramètres. Initialement, les 3 covariables significatives selon le test de Pearson, ASAT, PAL et clairance de la créatinine (CL_{creat}) sur le paramètre $SLOPE_{OX}$, ont été ajoutées une à une au modèle structurel. Au final, l'effet de la covariable PAL sur $SLOPE_{OX}$ n'était pas significatif ($p = 0,0752$). En ce qui concerne l'effet de la CL_{creat} sur $SLOPE_{OX}$, le test de Wald était significatif ($p = 0,00164$) mais le RSE% de certaines estimations et de la

IIV de STM_2 ont augmenté. L'ajout de la relation $SLOPE_{OX}$/ASAT a, quant à elle, donné une valeur de *p* non significative (p = 0,017). De plus, dans cette dernière situation, $SLOPE_{OX}$ a été diminué de telle sorte que le modèle n'était plus en mesure d'estimer le paramètre. Après avoir ajouté chacune des covariables, aucune autre relation paramètre/covariable n'est apparue significative par le test de Pearson ou l'ANOVA. De ce fait, aucune covariable disponible n'a été implémentée à notre modèle structurel.

À noter également qu'avant d'inclure des covariables dans le modèle structurel, les IOV ont été testées sur tous les paramètres pertinents, à savoir les effets stimulants maximaux du G-CSF et du peg-G-CSF (STM_1 et STM_2) et la sensibilité à la myélotoxicité induite par la CT ($SLOPE_{OX}$). Chaque cycle a été défini comme une occasion. Nous avons supposé que l'IOV ne devait pas affecter les paramètres associés à la prolifération et à la maturation des neutrophiles (k_{TR}, k_{CIRC} et k_{PROL}) ainsi que le facteur de proportionnalité (SF) durant les cycles. Cependant, l'impact de cette variabilité sur les autres paramètres était trop faible pour être pris en compte dans le modèle final.

V. Discussion

Cité à de nombreuses reprises par le statisticien George Box, l'aphorisme « tous les modèles sont faux, mais certains sont utiles » illustre bien le fait qu'un modèle n'est pas conçu pour représenter parfaitement la réalité, mais pour répondre à un usage déterminé. En effet, il est impossible de décrire de manière absolue la réalité à des fins descriptives ou prédictives, sans même parler de l'intérêt de la démarche.

A ce propos, la construction de ce modèle avait pour objectif, dans un premier temps, de rechercher les facteurs pouvant influencer la réponse au G-CSF et d'identifier les caractéristiques individuelles des patients sous FOLFIRINOX chez qui un traitement par facteurs de croissance granulocytaire serait bénéfique. Comme nous l'avons déjà évoqué, ce modèle possède une limite importante qui est l'absence de données sur les concentrations des différentes CTs qui constituent le protocole FOLFIRINOX, mais également l'absence de mesure des concentrations des différentes formulations de facteurs de croissance

granulocytaire qui auraient pu expliquer une partie des variabilités élevées sur certains paramètres. Pour pallier ce manque de données PK, les doses individuelles en cytotoxiques ont été utilisées pour générer des profils de concentrations plasmatiques pour chaque patient en fonction des paramètres popPK à partir de modèles publiés auparavant. Dans ce cas de figure, l'utilisation de modèles PK avec covariables auraient permis de considérer une partie des variabilités interindividuelles observées dans notre population. En s'appuyant sur la revue de Deyme [257], divers modèles PK présentés ont été intégrés et testés à notre modèle .

Concernant la PK du 5-FU, différents modèles avec covariables étaient disponibles. Dans le modèle de Bressolle [258], les paramètres popPK du 5-FU ont été estimés en utilisant la cinétique circadienne ; seule la relation entre le sexe et la clairance du 5-FU a été conservée dans l'analyse. Néanmoins, cet ajout de covariable n'a pas permis une réduction de la IIV des paramètres (IIV Vd de 101,5% vs 105,8% et IIV Cl de 54,1% et 55,7% pour les modèles sans et avec covariables, respectivement). Dans le modèle de Mueller [259], aucune relation entre covariables et les paramètres du 5-FU n'a été trouvée, cependant, les auteurs rapportent que la clairance du 5-FUH_2 dépendait du sexe du patient et de la clairance de la créatinine. Étant donné l'inactivité de 5-FUH_2, cet élément ne semblait pas pertinent pour considérer le modèle de Mueller. De plus, un processus d'élimination linéaire du 5-FU a été utilisé pour ces deux modèles, alors qu'il est bien connu que l'élimination du 5-FU n'est pas linéaire. Enfin, Terret *et al*. décrivent la PK du 5-FU par un modèle à deux compartiments avec une élimination non linéaire à partir du compartiment central. Dans ce modèle popPK, la BSA et le pourcentage d'atteinte hépatique par maladie métastatique (META) étaient significativement et positivement corrélés avec le paramètre V_{MAX} de Michaelis-Menten. Si la covariable META n'était pas disponible, comme dans notre cas, l'auteur a proposé une estimation alternative de V_{MAX}. Ceci dit, en comparant le modèle de BSA/V_{MAX} de Terret au modèle sans covariable de Terret, nous avons obtenu une différence d'AIC égale à 1,86. Ainsi, le modèle avec covariable n'a pas été retenu.

Pour la PK de l'oxaliplatine, deux modèles ont été développés dans la population pédiatrique et chez les adultes insuffisants rénaux/hépatiques [260, 261] et n'étaient donc pas adaptés à notre situation. Deux autres modèles avaient retenu notre attention : Delord *et al.* qui ont publié un modèle popPK incluant l'âge, le sexe, la BSA et la créatininémie comme covariables sur la clairance de l'oxaliplatine [262] et Bastian *et al.* qui ont décrit un effet du sexe et de la

créatininémie sur la clairance de l'oxaliplatine et une influence positive du poids corporel sur la clairance, le volume et la clairance inter-compartimentale [263]. Ces deux modèles de covariables ont été testés alternativement au lieu du modèle de Kho sélectionné. Néanmoins, le modèle de Delord n'a pas atteint un AIC/BIC nettement inférieur et entraine, en outre, une augmentation de l'IIV de k_{CIRC} et $SLOPE_{OX}$. Lorsque le modèle de Bastian a été utilisé, le paramètre de sensibilité à la myélotoxicité liée à l'oxaliplatine était très faible et la IIV élevée. Cela pourrait s'expliquer en partie par l'importante C_{max} estimée avec le modèle de Bastian. En effet, lorsque nous comparons les concentrations dans le temps de l'oxaliplatine simulées pour le même dosage avec différents modèles PK, nous observons que la C_{max} est plus élevée avec les modèles de Delord et Bastian (1,6 - 2,4 mg/L) qu'avec le modèle Kho (0,85 mg/L). Cette différence peut s'expliquer par le fait que les patients inclus dans les analyses Delord ou Bastian peuvent avoir reçu des doses plus importantes (80 - 130 mg/m² et 50 - 130 mg/m² respectivement) que l'analyse de Kho (85 mg/m²). Dans le protocole FOLFIRINOX, l'oxaliplatine est administré à la dose de 85 mg/m² et, selon le RCP de l'oxaliplatine, la C_{max} moyenne est égale à 0,814 mg/L pour cette posologie (contre 1,21 mg/L pour une dose de 130 mg/m²). Ces données nous ont donc incitées à utiliser le modèle de Kho (c'est-à-dire sans covariable) plutôt que des modèles avec covariables moins adapté aux doses utilisées dans l'étude.

Concernant la PK du SN-38, ni le modèle de Thompson [264] ni le modèle de Kimura [265] ne peuvent être utilisés en raison de l'analyse de données issues de pédiatrie uniquement. Les deux autres modèles avec covariables ne peuvent pas être testés étant donné que certaines informations n'étaient pas disponibles dans notre base de données, telles que le statut de performance [266], le grade de la maladie et l'utilisation concomitante d'un médicament antiépileptique [267].

Les fortes variabilités sur les paramètres du modèle structural ainsi observées n'ont pas pu être, ni réduites en utilisant des covariables inclues dans des modèles popPK, ni expliquées par les covariables que nous avions à disposition, du fait, probablement, d'un nombre trop faible de patients inclus dans l'étude. Malgré l'absence de facteurs pouvant expliquer des réponses multiples à l'injection de G-CSF à l'échelle individuelle, à travers les différentes méthodes d'évaluation et de validation, les prédictions obtenues grâce à ce modèle semblent raisonnables et tout à fait refléter la dynamique temporale de nos données. De plus, ce

modèle nous a permis de démontrer l'intérêt certain de prendre en compte la concentration initiale de PNN avant chaque cycle comme facteur individuel de risque de neutropénie chimio-induite et, qui plus est, de FN. A l'heure actuelle, les recommandations européennes pour l'utilisation de facteurs de croissance granulocytaire en prévention primaire ou secondaire en oncologie ne prennent pas en compte ce paramètre, mais de multiples facteurs tels que l'âge, le sexe, les antécédents de FN, l'état général… et même le taux d'hémoglobine. Il parait pourtant capital de considérer la concentration même de neutrophiles avant tout traitement pour en déduire la probabilité que ceux-ci descendent ou non en dessous d'un certain seuil après l'administration de la CT. Cette constatation a d'ailleurs déjà été exposée dans certaines études [268-271], mais n'est que très peu considérée en pratique clinique.

Ce travail avait également pour objectif, de déterminer le schéma optimal d'administration de G-CSF lors de CTs bimensuelles. A l'aide de nos simulations, nous avons pu mettre en évidence l'intérêt de l'utilisation prophylactique de peg-G-CSF pour prévenir des neutropénies induites par le protocole FOLFIRINOX. En effet, l'administration de pegfilgrastim 24 heures après l'arrêt de la pompe de 5-FU semble être le schéma d'administration de choix, car il permet non seulement de réduire l'incidence des neutropénies tous grades confondus et sévères, mais également la durée de celles-ci, et ce, quel que soit la concentration de PNN avant le cycle. A l'heure actuelle, très peu de données existent sur l'utilisation du peg-G-CSF lors des CTs toutes les deux semaines. Plusieurs études ont évoqué une nette réduction des neutropénies et FN lors de l'administration de pegfilgrastim comparé à l'administration d'un placebo [272] ou à la non-administration de facteurs de croissance granulocytaire [273], en revanche, à notre connaissance, aucune étude n'a encore réalisé de comparaison d'efficacité entre le peg-G-CSF et le G-CSF en prévention des neutropénies induites par les CTs intégrant une perfusion de 5-FU sur 46 heures. D'une façon générale, des études comparatives entre ces deux formulations ont rapportés une efficacité supérieure du pegfilgrastim par rapport au filgrastim administré sur 10-14 jours, avec des coûts de traitement plus faibles [274-276]. En revanche, comparé à une utilisation prophylactique de filgrastim de 6 jours ou moins, la formulation à action prolongée s'avère légèrement plus coûteuse, mais présenterait malgré tout un gain en termes de bénéfices cliniques, avec un profil de tolérance similaire à la formulation quotidienne [30, 31, 277]. Outre un aspect médico-économique favorable, il est à noter qu'il existe dorénavant sur le marché, tout comme le filgrastim, des biosimilaires du

pegfilgrastim permettant de réduire les coûts du traitement à libération prolongée. De plus, nous pouvons penser que l'injection unique du pegfilgrastim à dose fixe permet également de favoriser l'observance et de simplifier la prise en charge des patients en oncologie tout en améliorant leur qualité de vie.

Enfin, si l'efficacité des traitements pour prévenir les neutropénies chimio-induites par facteurs de croissance granulocytaire n'est plus à démontrer, au travers de ce travail, nous avons parallèlement mis en évidence que l'injection tardive de G-CSF, quel que soit le type de formulation, s'avère plus délétère en termes d'incidence des neutropénies et de report de cycles qu'en l'absence de prophylaxie. Ce constat s'explique notamment par la baisse des neutrophiles déjà engagée avant l'injection de facteurs de croissance, mais également du fait du rebond de la neutropénie et du délai de régénération après l'administration de G-CSF journalier ; durant les CTs bimensuelles, et contrairement aux CT toutes les 3 semaines, ce délai ne permet pas aux PNN de remonter suffisamment avant le cycle ultérieur du fait de la déplétion transitoire des précurseurs.

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

La principale toxicité dose-limitante des protocoles cytotoxiques est la diminution des PNN qui représentent la première ligne de défense du système immunitaire. C'est pourquoi, en cas de neutropénie, les patients sont plus sensibles aux infections opportunistes. De plus, pour ces patients, la dose aux cycles suivants est souvent réduite ou l'intervalle des cycles est allongé réduisant l'efficacité du traitement et donc potentiellement le pronostic de la maladie. Afin de prévenir ces neutropénies, les patients se voient prescrire du G-CSF qui permet de diminuer l'ampleur de la neutropénie, voire de l'éviter.

Actuellement, l'utilisation de nouveaux outils, tels que la modélisation et la simulation PK/PD, apparaît comme bénéfique à toutes les différentes étapes du développement de médicaments, de sa conception jusqu'à sa commercialisation et même après sa mise sur le marché. Dans le but d'améliorer la tolérance des traitements, l'utilisation de ces modèles comme guide d'adaptation des doses et/ou des schémas posologiques semble dorénavant indispensable pour palier la forte variabilité interindividuelle de réponse aux thérapeutiques. Dans le cadre des modèles PK/PD de myélosuppression, l'ensemble des phénomènes régulant la dynamique des neutrophiles, peuvent se représenter graphiquement, mais également se décrire à l'aide d'équations différentielles constituées de paramètres propres au système de granulopoïèse neutrophiles, mais également aux cytotoxiques.

C'est donc dans ce contexte que s'inscrit ce travail de thèse. Pour ce faire, nous avons construit un modèle PK/PD afin décrire les données observées issues d'une étude de suivi de cohorte chez des patients traités par le protocole FOLFIRINOX ayant reçu ou non du G-CSF sous différentes formulations. Une fois le modèle défini, nous avons souhaité déterminer le schéma optimal d'administration de G-CSF lors de CTs bimensuelles comprenant une perfusion de 5-FU sur 46 heures.

Bien que les recommandations actuelles à propos de l'utilisation des G-CSF exogènes en prophylaxie primaire ou secondaire soient bien définies, les facteurs de risque avérés à prendre en compte pour leur administration ne sont pas ressortis comme ayant un impact

significatif sur les neutropénies chimio-induites observées dans notre population. Par ailleurs, selon nos travaux, le taux initial de PNN avant l'administration de la CT apparaît comme une caractéristique essentielle à prendre en compte avant tout traitement pour prédire une potentielle neutropénie et, de ce fait, mettre en place un traitement par G-CSF en prophylactique. Dans le cadre de la CT par FOLFIRINOX, l'utilisation préférentielle du G-CSF à action prolongée semble d'ailleurs la formulation adéquate pour limiter le risque de neutropénie. Cependant, l'injection unique de cette spécialité doit être réalisée très tôt après la fin de la CT, principalement dans les 24 à 48 heures qui suivent l'arrêt de la pompe de 5-FU, au risque d'être plus préjudiciable pour le patient, en termes d'incidence de neutropénies tous grades confondus et neutropénies sévères, que s'il n'en avait pas reçu.

Seules les concentrations de PNN des patients étaient disponibles dans notre étude, la modélisation des concentrations en CT et en G-CSF reposent donc sur des données issues de la littérature. Par conséquent, d'autres études, de type prospectif, sont bien évidemment nécessaires pour confirmer et affiner les différentes conclusions résultant de ce travail. Ces résultats permettraient notamment de n'étudier que les schémas optimaux d'administration de G-CSF et limiter ainsi la « perte de chance thérapeutique » pour les patients inclus. Aussi, à l'aide de ces éventuels essais, d'autres types de covariables ou facteurs de risque non disponibles pour cette étude pourraient également être explorés.

ANNEXE 1

MONOLIX MLXTRAN Model Code

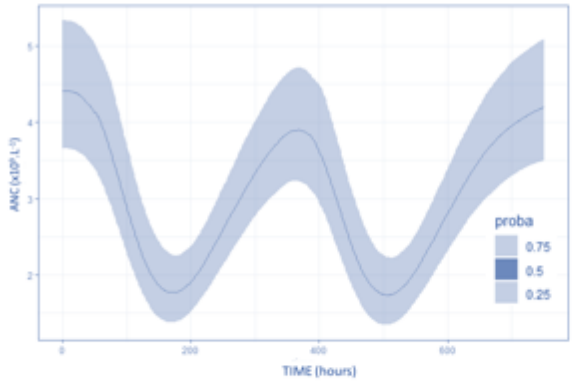
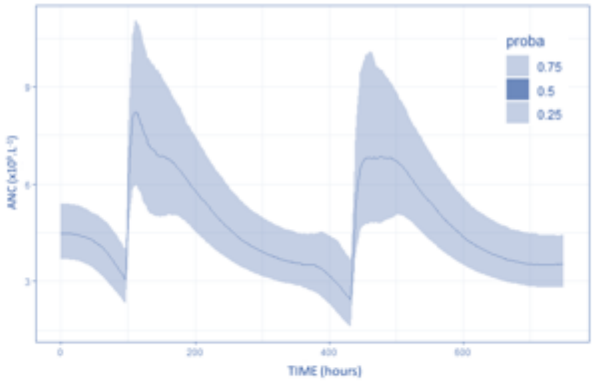
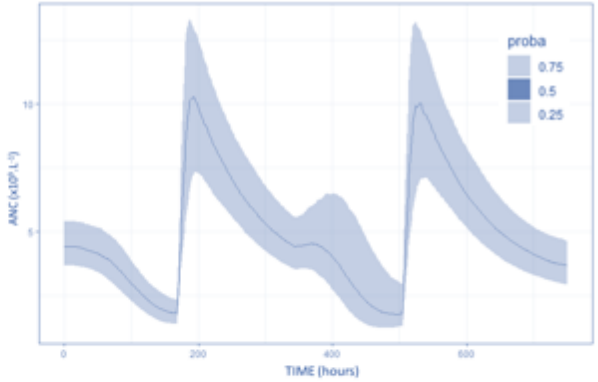
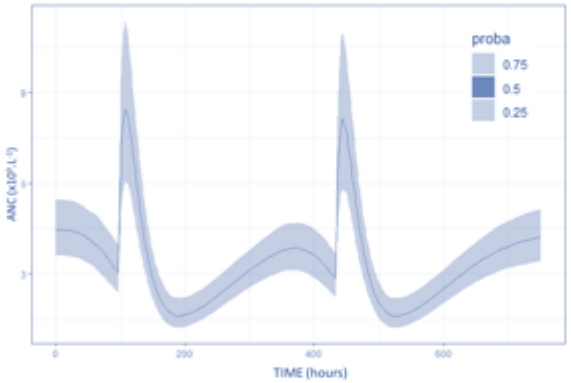
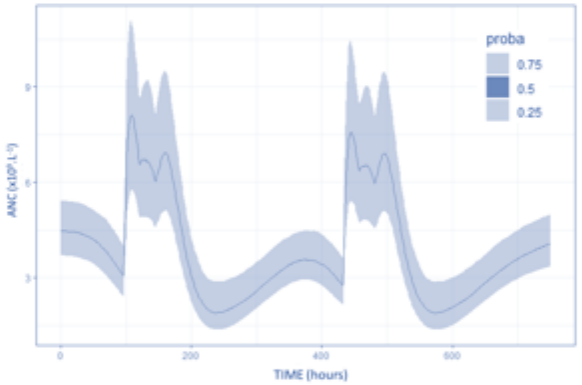
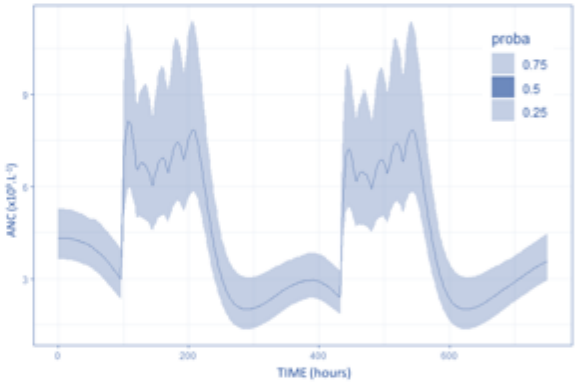
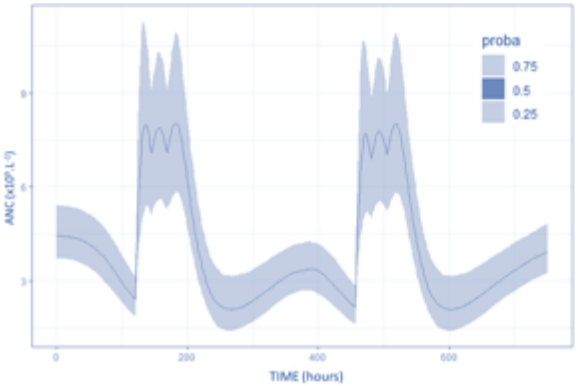
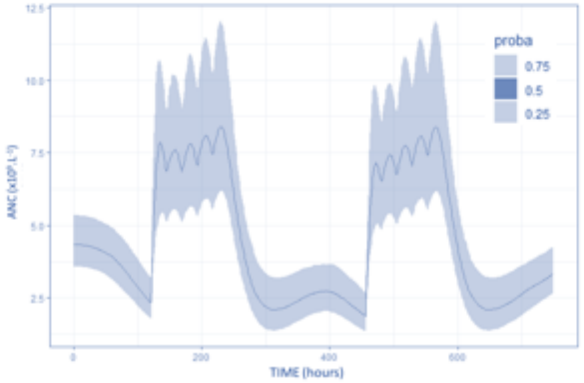
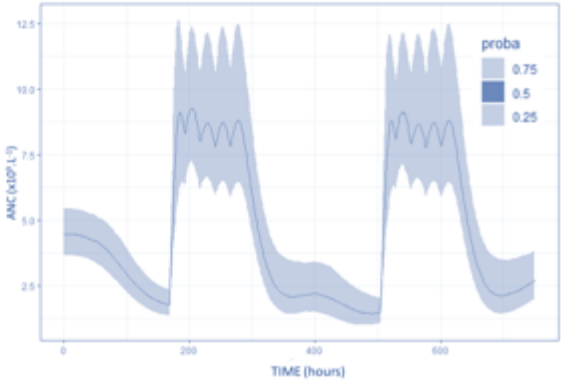
```
DESCRIPTION:
(Peg-)Filgrastim in subjects on FOLFIRINOX chemotherapy

[LONGITUDINAL]
input=KPROL,KTR,KCIRC,STM1,STM2,SF,SLPEIRI,SLPEFU,SLPEOX

; KTR: transit rate between the receptor compartments in the bone marrow
; KCIRC: elimination rate of neutrophils from the blood into the tissues
; STM1: stimulation of the receptor production rate
; STM2: stimulation of the transit rate between the receptor compartments
; SF: scaling factor between receptors and CIRC
; SLPEIRI: Slope IRINO relating with the first-order elimination rate constant in KPROL
; SLPEFU: Slope 5-FU relating with the first-order elimination rate constant in KTR
; SLPEOX: Slope OXALI relating with the first-order elimination rate constant in PROL

PK:
FSC=1           ; Bioavailability after subcutaneous administration (filgrastim)
FSC2=0.646      ; Bioavailability after subcutaneous administration (pegfilgrastim)
KGCSF=0.123     ; Absorption rate after subcutaneous administration (filgrastim)
KGCSF2=0.0188   ; Absorption rate after subcutaneous administration (pegfilgrastim)
VD=3.12         ; Volume of distribution of filgrastim
VD2=5.76        ; Volume of distribution of pegfilgrastim
CLD=0.833       ; Clearance of filgrastim
CLD2=0.362      ; Clearance of pegfilgrastim
KINT=0.113      ; Rate constant of internalization
KD=0.0237       ; Dissociation constant of the complex filgrastim-receptor
KD2=0.0959      ; Dissociation constant of the complex peg-filgrastim-receptor
VFU=12.7        ; Volume of the 5-FU central compartment
VM=1390         ; Michaelis-Menten parameters of 5-FU
KM=5.57         ; Michaelis-Menten parameters of 5-FU
K89=5.35        ; Rate constant from central 5-FU to periph compartment
K98=5.69        ; Rate constant from periph to 5-FU central compartment
K10=0.195       ; Rate constant of IRINO non-metabolic elimination
K14=2.38        ; Rate constant of IRINO elimination by formation of SN-38
K12=0.698       ; Rate constant from central IRINO to periph1 compartment
K21=0.0842      ; Rate constant from periph1 to IRINO central compartment
K13=15.7        ; Rate constant from central IRINO to periph2 compartment
K31=1.26        ; Rate constant from periph2 to IRINO central compartment
VSN=349         ; Volume of the SN-38 central compartment
K40=2.52        ; Rate constant of SN-38 elimination from the central compartment
K45=2.58        ; Rate constant from central SN-38 to periph compartment
K54=0.0426      ; Rate constant from periph to SN-38 central compartment
VOX=41.6        ; Volume of the OXALI central compartment
VOX2=452.5      ; Volume of the OXALI periph compartment
CLOX=25.2       ; Clearance of the OXALI central compartment
Q=68            ; Intercompartmental clearance of OXALI

KE=CLD/VD
KE2=CLD2/VD2
K60=CLOX/VOX
K67=Q/VOX
K76=Q/VOX2
```

```
compartment(cmt=1,amount=SC)    ; Subcutaneous compartment (filgrastim)
compartment(cmt=2,amount=GCSF)  ; Total drug compartment (filgrastim)

compartment(cmt=3,amount=PROL)  ; Stem cell receptors
compartment(cmt=4,amount=TR1)   ; Mitosis cell receptors
compartment(cmt=5,amount=TR2)   ; first post-mitosis cells receptors
compartment(cmt=6,amount=TR3)   ; second post-mitosis cell receptors
compartment(cmt=7,amount=RCIRC) ; Blood receptors

compartment(cmt=8,amount=AIRI)  ; PK central compartment IRINO
compartment(cmt=9,amount=AFU)   ; PK central compartment 5-FU
compartment(cmt=10,amount=AOX)  ; PK central compartment OXALI

compartment(cmt=11,amount=SC2)   ; Subcutaneous compartment (pegfilgrastim)
compartment(cmt=12,amount=GCSF2) ; Total drug compartment (pegfilgrastim)

compartment(cmt=13,amount=AIRI2) ; PK periph1 compartment IRINO
compartment(cmt=14,amount=AIRI3) ; PK periph2 compartment IRINO
compartment(cmt=15,amount=ASN)   ; PK central compartment SN-38
compartment(cmt=16,amount=ASN2)  ; PK periph compartment SN-38
compartment(cmt=17,amount=AFU2)  ; PK periph compartment 5-FU
compartment(cmt=18,amount=AOX2)  ; PK periph compartment OXALI

depot(adm=1,target=SC,p=FSC)     ; Subcutaneous administration of filgrastim
depot(adm=8,target=AIRI)         ; Intraveneous administration of IRINO
depot(adm=9,target=AFU)          ; Intraveneous administration of 5-FU
depot(adm=10,target=AOX)         ; Intraveneous administration of OXALI
depot(adm=11,target=SC2,p=FSC2)  ; Subcutaneous administration of pegfilgrastim

EQUATION:
odeType = stiff

SC_0=0              ; initial amount of filgrastim in subcutaneous compartment
GCSF_0=0            ; initial amount of filgrastim in total drug compartment
SC2_0=0             ; initial amount of pegfilgrastim in subcutaneous compartment
GCSF2_0=0           ; initial amount of pegfilgrastim in total drug compartment
PROL_0=KPROL/KTR    ; initial concentration of stem cell receptors
TR1_0=KPROL/KTR     ; initial concentration of mitosis cell receptors
TR2_0=KPROL/KTR     ; initial concentration of first post-mitosis cells receptors
TR3_0=KPROL/KTR     ; initial concentration of second post-mitosis cell receptors
RCIRC_0=KPROL/KCIRC ; initial concentration of Blood receptors
AIRI_0=0            ; initial amount of IRINO in PK central compartment
AFU_0=0             ; initial amount of 5-FU in PK central compartment
AOX_0=0             ; initial amount of OXALI in PK central compartment
AIRI2_0=0           ; initial amount of IRINO in PK periph1 compartment
AIRI3_0=0           ; initial amount of IRINO in PK periph2 compartment
ASN_0=0             ; initial amount of SN-38 in PK central compartment
ASN2_0=0            ; initial amount of SN-38 in PK periph compartment
AFU2_0=0            ; initial amount of 5-FU in PK periph compartment
AOX2_0=0            ; initial amount of OXALI in PK periph compartment

TRC=RCIRC           ; total receptor concentration
TDC=GCSF/VD         ; total drug concentration (filgrastim)
TDC2=GCSF2/VD2      ; total drug concentration (pegfilgrastim)
FDC=0.5*(TDC-TRC-KD+sqrt((TDC-TRC-KD)^2+4*KD*TDC)    ; free drug concentration (filgrastim)
FDC2=0.5*(TDC2-TRC-KD2+sqrt((TDC2-TRC-KD2)^2+4*KD2*TDC2)); free drug concentration (pegfil)
RDC=TDC-FDC         ; complex concentration (filgrastim)
RDC2=TDC2-FDC2      ; complex concentration (pegfilgrastim)
```

```
DCTOT=RDC+RDC2      ; total complex concentration

CIRI = ASN/VSN      ; SN-38 concentration
CFU = AFU/VFU       ; 5-FU concentration
COX = AOX/VOX       ; OXALI concentration

EDRUGIRI=SLPEIRI*CIRI    ; first-order rate for SN-38 effect
EDRUGFU=SLPEFU*CFU       ; first-order rate for 5-FU effect
EDRUGOX=SLPEOX*COX       ; first-order rate for OXALI effect

ST1=1+(STM1*(RDCTOT/TRC)); stimulation of the stem cell receptor production rate
ST2=1+(STM2*(RDCTOT/TRC)); stimulation of the receptor transit rate

ddt_SC=-KGCSF*SC                                  ; Subcutaneous compartment (filgrastim)
ddt_GCSF=KGCSF*SC-KE*(FDC*VD)-KINT*(RDC*VD)       ; Total drug compartment (filgrastim)
ddt_SC2=-KGCSF2*SC2                               ; Subcutaneous compartment (pegfiltragtim)
ddt_GCSF2=KGCSF2*SC2-KE2*(FDC2*VD2)-KINT*(RDC2*VD2); Total drug compartment (pegfilgrastim)

ddt_PROL=KPROL*ST1*(1-EDRUGIRI)-EDRUGOX*PROL-KTR*ST2*(1-EDRUGFU)*PROL; Stem cell receptors
ddt_TR1=KTR*ST2*(1-EDRUGFU)*PROL-KTR*ST2*TR1 ; Mitosis cell receptors
ddt_TR2=KTR*ST2*TR1-KTR*ST2*TR2              ; First post-mitosis cells receptors
ddt_TR3=KTR*ST2*TR2-KTR*ST2*TR3              ; Second post-mitosis cell receptors
ddt_RCIRC=KTR*ST2*TR3-KCIRC*RCIRC            ; Blood receptors

ddt_AIRI=K31*AIRI3+K21*AIRI2-K12*AIRI-K13*AIRI-K10*AIRI-K14*AIRI; PK central compartment IRINO
ddt_AIRI2=K12*AIRI-K21*AIRI2               ; PK periph1 compartment IRINO
ddt_AIRI3=K13*AIRI-K31*AIRI3               ; PK periph2 compartment IRINO
ddt_ASN=K14*AIRI+K54*ASN2-K45*ASN-K40*ASN  ; PK central compartment SN-38
ddt_ASN2=K45*ASN-K54*ASN2                  ; PK periph compartment SN-38

ddt_AFU=K98*AFU2-K89*AFU-VM*CFU/(KM+CFU)   ; PK central compartment 5-FU
ddt_AFU2= K89*AFU-K98*AFU2                 ; PK periph compartment 5-FU

ddt_AOX=K76*AOX2-K67*AOX-K60*AOX           ; PK central compartment OXALI
ddt_AOX2=K67*AOX-K76*AOX2                  ; PK periph compartment OXALI

CIRC=RCIRC/SF  ; CIRC in blood

OUTPUT:
output=CIRC
```

Annexe 2

Plots of simulating neutrophils profiles for an ANC baseline of $4.4 \times 10^9.L^{-1}$

No G-CSF	Peg-G-CSF J4	Peg-G-CSF J7
		
G-CSF J4	**G-CSF J4-J6**	**G-CSF J4-J8**
		
G-CSF J5-J7	**G-CSF J5-J9**	**G-CSF J7-J11**
		

BIBLIOGRAPHIE

1. Bydlowski, S. and F. Janz, *Hematopoietic Stem Cell in Acute Myeloid Leukemia Development*. 2012.
2. Wenisch, C., et al., *Effect of preoperative prophylaxis with filgrastim in cancer neck dissection.* Eur J Clin Invest, 2000. **30**(5): p. 460-6.
3. Gerber, A., et al., *Effect of granulocyte colony-stimulating factor treatment on ex vivo neutrophil functions in nonneutropenic surgical intensive care patients.* J Interferon Cytokine Res, 2000. **20**(12): p. 1083-90.
4. Okuda, K., R. Foster, and J.D. Griffin, *Signaling domains of the beta c chain of the GM-CSF/IL-3/IL-5 receptor.* Ann N Y Acad Sci, 1999. **872**: p. 305-12; discussion 312-3.
5. Blalock, W.L., et al., *Signal transduction, cell cycle regulatory, and anti-apoptotic pathways regulated by IL-3 in hematopoietic cells: possible sites for intervention with anti-neoplastic drugs.* Leukemia, 1999. **13**(8): p. 1109-66.
6. Schulz, G., D. Krumwieh, and W. Oster, *Adjuvant therapy with recombinant interleukin-3 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor.* Pharmacol Ther, 1991. **52**(1): p. 85-94.
7. Kamana, M., et al., *Bacterial infections in low-risk, febrile neutropenic patients.* Cancer, 2005. **104**(2): p. 422-6.
8. de Naurois, J., et al., *Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines.* Ann Oncol, 2010. **21 Suppl 5**: p. v252-6.
9. Kuderer, N.M., et al., *Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients.* Cancer, 2006. **106**(10): p. 2258-66.
10. Saillard, C., et al., *[Febrile neutropenia in onco-hematology patients hospitalized in Intensive Care Unit].* Bulletin du cancer, 2015. **102**(4): p. 349-359.
11. Hughes, W.T., et al., *2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer.* Clin Infect Dis, 2002. **34**(6): p. 730-51.
12. Badertscher, L., et al., *Prise en chargede la neutropénie fébrile.* Rev Med Suisse 2016. **volume 12**: p. 1321-1325.
13. Klastersky, J., et al., *The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients.* J Clin Oncol, 2000. **18**(16): p. 3038-51.
14. Krell, D. and A.L. Jones, *Impact of effective prevention and management of febrile neutropenia.* Br J Cancer, 2009. **101 Suppl 1**: p. S23-6.
15. Cameron, D., *Management of chemotherapy-associated febrile neutropenia.* Br J Cancer, 2009. **101 Suppl 1**: p. S18-22.
16. Scholz, M., et al., *Pharmacokinetic and -dynamic modelling of G-CSF derivatives in humans.* Theor Biol Med Model, 2012. **9**: p. 32.
17. Price, T.H., G.S. Chatta, and D.C. Dale, *Effect of recombinant granulocyte colony-stimulating factor on neutrophil kinetics in normal young and elderly humans.* Blood, 1996. **88**(1): p. 335-40.
18. Hareng, L. and T. Hartung, *Induction and regulation of endogenous granulocyte colony-stimulating factor formation.* Biol Chem, 2002. **383**(10): p. 1501-17.

19. Aapro, M.S., et al., *EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours.* Eur J Cancer, 2006. **42**(15): p. 2433-53.
20. Crawford, J., et al., *Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications.* Ann Oncol, 2010. **21 Suppl 5**: p. v248-51.
21. Baden, L.R., et al., *Prevention and treatment of cancer-related infections.* J Natl Compr Canc Netw, 2012. **10**(11): p. 1412-45.
22. Kuwabara, T., S. Kobayashi, and Y. Sugiyama, *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a recombinant human granulocyte colony-stimulating factor.* Drug Metab Rev, 1996. **28**(4): p. 625-58.
23. Sari, N., K. Dalva, and I.E. Ilhan, *Comparison of filgrastim and lenograstim in pediatric solid tumors.* Pediatr Hematol Oncol, 2013. **30**(7): p. 655-61.
24. Ria, R., et al., *Comparison between filgrastim and lenograstim plus chemotherapy for mobilization of PBPCs.* Bone Marrow Transplant, 2010. **45**(2): p. 277-81.
25. Harris, J.M., N.E. Martin, and M. Modi, *Pegylation: a novel process for modifying pharmacokinetics.* Clin Pharmacokinet, 2001. **40**(7): p. 539-51.
26. Caliceti, P. and F.M. Veronese, *Pharmacokinetic and biodistribution properties of poly(ethylene glycol)-protein conjugates.* Adv Drug Deliv Rev, 2003. **55**(10): p. 1261-77.
27. Fishburn, C.S., *The pharmacology of PEGylation: balancing PD with PK to generate novel therapeutics.* J Pharm Sci, 2008. **97**(10): p. 4167-83.
28. Yang, B.B., et al., *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegfilgrastim in subjects with various degrees of renal function.* J Clin Pharmacol, 2008. **48**(9): p. 1025-31.
29. Molineux, G., *The design and development of pegfilgrastim (PEG-rmetHuG-CSF, Neulasta).* Curr Pharm Des, 2004. **10**(11): p. 1235-44.
30. Holmes, F.A., et al., *Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer.* J Clin Oncol, 2002. **20**(3): p. 727-31.
31. Green, M.D., et al., *A randomized double-blind multicenter phase III study offixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy.* Annals of Oncology, 2003. **14**(1): p. 29-35.
32. Crawford, J., C. Caserta, and F. Roila, *Hematopoietic growth factors: ESMO recommendations for the applications.* Ann Oncol, 2009. **20 Suppl 4**: p. 162-5.
33. Lambertini, M., et al., *The five "Ws" for bone pain due to the administration of granulocyte-colony stimulating factors (G-CSFs).* Crit Rev Oncol Hematol, 2014. **89**(1): p. 112-28.
34. Moore, D.C. and A.E. Pellegrino, *Pegfilgrastim-Induced Bone Pain: A Review on Incidence, Risk Factors, and Evidence-Based Management.* Ann Pharmacother, 2017. **51**(9): p. 797-803.
35. Metcalf, D., *The colony-stimulating factors and cancer.* Cancer Immunol Res, 2013. **1**(6): p. 351-6.
36. Bennett, A., *The role of biochemical mediators in peripheral nociception and bone pain.* Cancer Surv, 1988. **7**(1): p. 55-67.
37. Pfeilschifter, J., et al., *Interleukin-1 and tumor necrosis factor stimulate the formation of human osteoclastlike cells in vitro.* J Bone Miner Res, 1989. **4**(1): p. 113-8.
38. Froberg, M.K., et al., *Changes in serum osteocalcin and bone-specific alkaline phosphatase are associated with bone pain in donors receiving granulocyte-colony-*

stimulating factor for peripheral blood stem and progenitor cell collection. Transfusion, 1999. **39**(4): p. 410-4.

39. Bazzoli, C., J. Bertrand, and E. Comets, *La pharmacométrie.* Techniques de l'Ingenieur, 2014. **base documentaire : TIB386DUO**(ref. article : pha1010): p. 56 pages.
40. Sheiner, L.B., B. Rosenberg, and K.L. Melmon, *Modelling of individual pharmacokinetics for computer-aided drug dosage.* Comput Biomed Res, 1972. **5**(5): p. 411-59.
41. Sheiner, L.B. and S.L. Beal, *Evaluation of methods for estimating population pharmacokinetics parameters. I. Michaelis-Menten model: routine clinical pharmacokinetic data.* J Pharmacokinet Biopharm, 1980. **8**(6): p. 553-71.
42. Chaikin, P., et al., *Pharmacokinetics/pharmacodynamics in drug development: an industrial perspective.* J Clin Pharmacol, 2000. **40**(12 Pt 2): p. 1428-38.
43. Gieschke, R. and J.L. Steimer, *Pharmacometrics: modelling and simulation tools to improve decision making in clinical drug development.* Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 2000. **25**(1): p. 49-58.
44. Ette, E.I., *Stability and performance of a population pharmacokinetic model.* J Clin Pharmacol, 1997. **37**(6): p. 486-95.
45. Thai, H.T., et al., *Evaluation of bootstrap methods for estimating uncertainty of parameters in nonlinear mixed-effects models: a simulation study in population pharmacokinetics.* J Pharmacokinet Pharmacodyn, 2014. **41**(1): p. 15-33.
46. Bodey, G.P., et al., *Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia.* Ann Intern Med, 1966. **64**(2): p. 328-40.
47. Bruera, G., et al., *Dose-finding study of intensive weekly alternating schedule of docetaxel, 5-fluorouracil, and oxaliplatin, FD/FOx regimen, in metastatic gastric cancer.* Oncotarget, 2018. **9**(29): p. 20339-20350.
48. Kasi, P.M. and A. Grothey, *Chemotherapy-Induced Neutropenia as a Prognostic and Predictive Marker of Outcomes in Solid-Tumor Patients.* Drugs, 2018.
49. Joerger, M., et al., *Integrative population pharmacokinetic and pharmacodynamic dose finding approach of the new camptothecin compound namitecan (ST1968).* Br J Clin Pharmacol, 2015. **80**(1): p. 128-38.
50. Pierrillas, P.B., et al., *Model-Based Adaptive Optimal Design (MBAOD) Improves Combination Dose Finding Designs: an Example in Oncology.* AAPS J, 2018. **20**(2): p. 39.
51. Chiang, N.J., et al., *A phase I dose-escalation study of PEP02 (irinotecan liposome injection) in combination with 5-fluorouracil and leucovorin in advanced solid tumors.* BMC Cancer, 2016. **16**(1): p. 907.
52. Minami, H., et al., *Clinical and pharmacologic analysis of hyperfractionated daily oral etoposide.* J Clin Oncol, 1995. **13**(1): p. 191-9.
53. Jacobson, P.D. and J. Wasserman, *The implementation and enforcement of tobacco control laws: policy implications for activists and the industry.* J Health Polit Policy Law, 1999. **24**(3): p. 567-98.
54. van Groeningen, C.J., et al., *Pharmacokinetics of 5-Fluorouracil Assessed with a Sensitive Mass Spectrometric Method in Patients on a Dose Escalation Schedule.* Cancer Research, 1988. **48**(23): p. 6956-6961.
55. Egorin, M.J., et al., *Human Pharmacokinetics, Excretion, and Metabolism of the Anthracycline Antibiotic Menogaril (7-OMEN, NSC 269148) and Their Correlation with Clinical Toxicities.* Cancer Research, 1986. **46**(3): p. 1513-1520.

56. Zhou, H., et al., *Population pharmacokinetics/toxicodynamics (PK/TD) relationship of SAM486A in phase I studies in patients with advanced cancers.* J Clin Pharmacol, 2000. **40**(3): p. 275-83.
57. Karlsson, M.O., et al., *A population model for the leukopenic effect of etoposide.* Clin Pharmacol Ther, 1995. **57**(3): p. 325-34.
58. Rosner, G.L. and P. Muller, *Pharmacodynamic analysis of hematologic profiles.* J Pharmacokinet Biopharm, 1994. **22**(6): p. 499-524.
59. Hearn, T., C. Haurie, and M.C. Mackey, *Cyclical neutropenia and the peripheral control of white blood cell production.* J Theor Biol, 1998. **192**(2): p. 167-81.
60. Rubinow, S.I. and J.L. Lebowitz, *A mathematical model of neutrophil production and control in normal man.* J Math Biol, 1975. **1**(3): p. 187-225.
61. Lajtha, L.G., R. Oliver, and C.W. Gurney, *Kinetic model of a bone-marrow stem-cell population.* Br J Haematol, 1962. **8**: p. 442-60.
62. Wheldon, T.E., *Mathematical models of oscillatory blood cell production.* Mathematical Biosciences, 1975. **24**(3): p. 289-305.
63. Adimy, M. and F. Crauste, *Mathematical model of hematopoiesis dynamics with growth factor-dependent apoptosis and proliferation regulations.* Mathematical and Computer Modelling, 2009. **49**(11): p. 2128-2137.
64. Minami, H., et al., *Indirect-response model for the time course of leukopenia with anticancer drugs.* Clin Pharmacol Ther, 1998. **64**(5): p. 511-21.
65. Zamboni, W.C., et al., *Pharmacodynamic model of topotecan-induced time course of neutropenia.* Clin Cancer Res, 2001. **7**(8): p. 2301-8.
66. Fetterly, G.J., J.M. Tamburlin, and R.M. Straubinger, *Paclitaxel pharmacodynamics: application of a mechanism-based neutropenia model.* Biopharm Drug Dispos, 2001. **22**(6): p. 251-61.
67. Krzyzanski, W. and W.J. Jusko, *Multiple-pool cell lifespan model of hematologic effects of anticancer agents.* J Pharmacokinet Pharmacodyn, 2002. **29**(4): p. 311-37.
68. Ane, C. and D. Concordet, *Population pharmacokinetics/pharmacodynamics relationships of an anticancer drug.* Stat Med, 2003. **22**(6): p. 833-46.
69. Friberg, L.E., et al., *Model of chemotherapy-induced myelosuppression with parameter consistency across drugs.* J Clin Oncol, 2002. **20**(24): p. 4713-21.
70. Friberg, L.E., et al., *Semiphysiological model for the time course of leukocytes after varying schedules of 5-fluorouracil in rats.* J Pharmacol Exp Ther, 2000. **295**(2): p. 734-40.
71. Clemons, M., et al., *A multicentre, randomised trial comparing schedules of G-CSF (filgrastim) administration for primary prophylaxis of chemotherapy-induced febrile neutropenia in early stage breast cancer.* Ann Oncol, 2020. **31**(7): p. 951-957.
72. Ibrahim, M.F.K., et al., *A multi-center pragmatic, randomized, feasibility trial comparing standard of care schedules of filgrastim administration for primary febrile neutropenia prophylaxis in early-stage breast cancer.* Breast Cancer Res Treat, 2018. **168**(2): p. 371-379.
73. Li, L., et al., *The prophylactic effects of long-acting granulocyte colony-stimulating factor for febrile neutropenia in newly diagnosed patients with epithelial ovarian cancer: a randomised controlled study.* BMJ Support Palliat Care, 2019. **9**(4): p. 373-380.

74. Sandstrom, M., et al., *Population analysis of the pharmacokinetics and the haematological toxicity of the fluorouracil-epirubicin-cyclophosphamide regimen in breast cancer patients.* Cancer Chemother Pharmacol, 2006. **58**(2): p. 143-56.
75. Ramon-Lopez, A., et al., *Semi-mechanistic model for neutropenia after high dose of chemotherapy in breast cancer patients.* Pharm Res, 2009. **26**(8): p. 1952-62.
76. Zandvliet, A.S., et al., *Covariate-based dose individualization of the cytotoxic drug indisulam to reduce the risk of severe myelosuppression.* J Pharmacokinet Pharmacodyn, 2009. **36**(1): p. 39-62.
77. Ozawa, K., H. Minami, and H. Sato, *Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis for time courses of docetaxel-induced neutropenia in Japanese cancer patients.* Cancer Science, 2007. **98**(12): p. 1985-1992.
78. Cho, Y.K., et al., *Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Model of Neutropenia in Patients With Myeloma Receiving High-Dose Melphalan for Autologous Stem Cell Transplant.* CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol, 2018. **7**(11): p. 748-758.
79. Engel, C., M. Scholz, and M. Loeffler, *A computational model of human granulopoiesis to simulate the hematotoxic effects of multicycle polychemotherapy.* Blood, 2004. **104**(8): p. 2323-31.
80. Scholz, M., C. Engel, and M. Loeffler, *Modelling human granulopoiesis under poly-chemotherapy with G-CSF support.* J Math Biol, 2005. **50**(4): p. 397-439.
81. Sugiura, M., et al., *Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of neutrophil proliferation induced by recombinant granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF): comparison between intravenous and subcutaneous administration.* Biol Pharm Bull, 1997. **20**(6): p. 684-9.
82. Hayashi, N., et al., *Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of subcutaneous recombinant human granulocyte colony stimulating factor (lenograstim) administration.* J Clin Pharmacol, 1999. **39**(6): p. 583-92.
83. Wang, B., et al., *Population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of filgrastim (r-metHuG-CSF) in healthy volunteers.* J Pharmacokinet Pharmacodyn, 2001. **28**(4): p. 321-42.
84. Vainstein, V., et al., *The complex effect of granulocyte colony-stimulating factor on human granulopoiesis analyzed by a new physiologically-based mathematical model.* J Theor Biol, 2005. **234**(3): p. 311-27.
85. Roskos, L.K., et al., *Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of pegfilgrastim in healthy subjects.* J Clin Pharmacol, 2006. **46**(7): p. 747-57.
86. Krzyzanski, W., et al., *Population modeling of filgrastim PK-PD in healthy adults following intravenous and subcutaneous administrations.* J Clin Pharmacol, 2010. **50**(9 Suppl): p. 101S-112S.
87. Sugiura, M., et al., *Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of neutrophil proliferation induced by rhG-CSF in patients receiving antineoplastic drugs.* Yakugaku Zasshi, 2004. **124**(9): p. 599-604.
88. Foley, C. and M.C. Mackey, *Mathematical model for G-CSF administration after chemotherapy.* J Theor Biol, 2009. **257**(1): p. 27-44.
89. Shochat, E., V. Rom-Kedar, and L.A. Segel, *G-CSF control of neutrophils dynamics in the blood.* Bull Math Biol, 2007. **69**(7): p. 2299-338.
90. Shochat, E. and V. Rom-Kedar, *Novel strategies for granulocyte colony-stimulating factor treatment of severe prolonged neutropenia suggested by mathematical modeling.* Clin Cancer Res, 2008. **14**(20): p. 6354-63.

91. Pastor, M.L., et al., *Model-based approach to describe G-CSF effects in carboplatin-treated cancer patients.* Pharm Res, 2013. **30**(11): p. 2795-807.
92. Rutman, R.J., A. Cantarow, and K.E. Paschkis, *The catabolism of uracil in vivo and in vitro.* J Biol Chem, 1954. **210**(1): p. 321-9.
93. Heidelberger, C., et al., *Fluorinated pyrimidines, a new class of tumour-inhibitory compounds.* Nature, 1957. **179**(4561): p. 663-6.
94. Cappelaere, P., J. Chauvergne, and J.-P. Armand, *Manuel pratique de chimiothérapie anticancéreuse*, ed. Springer-Verlag. 1992.
95. Ministères des Soldarités et de la santé, *Base de données publique des médicaments - FLUOROURACILE PFIZER 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion - Notice patient.* 2019.
96. AFSSAPS, *Avis de la Comission de la Transparence - FLUOROURACILE ARROW 50 mg/ml, solution pour perfusion.* 2003.
97. National Center for Biotechnology Information, *PubChem Database. 5-Fluorouracil, CID=3385, https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3385*. (accessed on May 6, 2019).
98. Goirand, F., et al., *How can we best monitor 5-FU administration to maximize benefit to risk ratio?* Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2018. **14**(12): p. 1303-1313.
99. Diasio, R.B. and B.E. Harris, *Clinical pharmacology of 5-fluorouracil.* Clin Pharmacokinet, 1989. **16**(4): p. 215-37.
100. Eurofins Biomnis, *Adaptation des traitements par fluoropyrimidines (5 Fluoro-uracile) : vers une médecine personnalisée.* 2018.
101. Wohlhueter, R.M., R.S. McIvor, and P.G. Plagemann, *Facilitated transport of uracil and 5-fluorouracil, and permeation of orotic acid into cultured mammalian cells.* J Cell Physiol, 1980. **104**(3): p. 309-19.
102. Heggie, G.D., et al., *Clinical pharmacokinetics of 5-fluorouracil and its metabolites in plasma, urine, and bile.* Cancer Res, 1987. **47**(8): p. 2203-6.
103. Amstutz, U., T.K. Froehlich, and C.R. Largiader, *Dihydropyrimidine dehydrogenase gene as a major predictor of severe 5-fluorouracil toxicity.* Pharmacogenomics, 2011. **12**(9): p. 1321-36.
104. Matsusaka, S. and H.J. Lenz, *Pharmacogenomics of fluorouracil -based chemotherapy toxicity.* Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2015. **11**(5): p. 811-21.
105. Naguib, F.N.M., M.H. el Kouni, and S. Cha, *Enzymes of Uracil Catabolism in Normal and Neoplastic Human Tissues.* Cancer Research, 1985. **45**(11 Part 1): p. 5405-5412.
106. Brown, J.M., M.P. Mehta, and C. Nieder, *Multimodal Concepts for Integration of Cytotoxic Drugs*. 2006.
107. Duncan, A.J., et al., *Quantitative and regiocontrolled cross-photocycloaddition of the anticancer drug 5-fluorouracil achieved in a cocrystal.* Chem Commun (Camb), 2016. **52**(89): p. 13109-13111.
108. Gamelin, E. and M. Boisdron-Celle, *Dose monitoring of 5-fluorouracil in patients with colorectal or head and neck cancer--status of the art.* Crit Rev Oncol Hematol, 1999. **30**(1): p. 71-9.
109. Chau, I., et al., *A randomised comparison between 6 months of bolus fluorouracil/leucovorin and 12 weeks of protracted venous infusion fluorouracil as adjuvant treatment in colorectal cancer.* Ann Oncol, 2005. **16**(4): p. 549-57.

110. Poon, M.A., et al., *Biochemical modulation of fluorouracil with leucovorin: confirmatory evidence of improved therapeutic efficacy in advanced colorectal cancer.* J Clin Oncol, 1991. **9**(11): p. 1967-72.
111. Forbes, J.E., D.J. Brazier, and M. Spittle, *5-Fluorouracil and ocular toxicity.* Br J Ophthalmol, 1993. **77**(7): p. 465-6.
112. Christophidis, N., et al., *Ocular side effects with 5-fluorouracil.* Aust N Z J Med, 1979. **9**(2): p. 143-4.
113. Pirzada, N.A., Ali, II, and R.M. Dafer, *Fluorouracil-induced neurotoxicity.* Ann Pharmacother, 2000. **34**(1): p. 35-8.
114. Kim, S.R., et al., *Genetic polymorphisms associated with 5-Fluorouracil-induced neurotoxicity.* Chemotherapy, 2010. **56**(4): p. 313-7.
115. Sara, J.D., et al., *5-fluorouracil and cardiotoxicity: a review.* Ther Adv Med Oncol, 2018. **10**: p. 1758835918780140.
116. de Gramont, A., et al., *Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study.* J Clin Oncol, 1997. **15**(2): p. 808-15.
117. van Kuilenburg, A.B., *Dihydropyrimidine dehydrogenase and the efficacy and toxicity of 5-fluorouracil.* Eur J Cancer, 2004. **40**(7): p. 939-50.
118. Liu, X.Q., et al., *Correlation between dihydropyrimidine dehydrogenase and efficacy and toxicity of fluoropyrimidine drugs.* Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2014. **18**(18): p. 2772-6.
119. van Kuilenburg, A.B., et al., *Clinical implications of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency in patients with severe 5-fluorouracil-associated toxicity: identification of new mutations in the DPD gene.* Clin Cancer Res, 2000. **6**(12): p. 4705-12.
120. Bocci, G., et al., *A pharmacokinetic-based test to prevent severe 5-fluorouracil toxicity.* Clin Pharmacol Ther, 2006. **80**(4): p. 384-95.
121. Boisdron-Celle, M., et al., *5-Fluorouracil-related severe toxicity: a comparison of different methods for the pretherapeutic detection of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency.* Cancer Lett, 2007. **249**(2): p. 271-82.
122. Saif, M.W., et al., *DPYD*2A mutation: the most common mutation associated with DPD deficiency.* Cancer Chemother Pharmacol, 2007. **60**(4): p. 503-7.
123. Saif, M.W., et al., *Dihydropyrimidine Dehydrogenase Deficiency (Dpd) in Gi Malignancies: Experience of 4-Years.* Pak J Med Sci, 2007. **23**(6): p. 832-839.
124. Meulendijks, D., et al., *Clinical relevance of DPYD variants c.1679T>G, c.1236G>A/HapB3, and c.1601G>A as predictors of severe fluoropyrimidine-associated toxicity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data.* Lancet Oncol, 2015. **16**(16): p. 1639-50.
125. Ezzeldin, H., et al., *Denaturing high performance liquid chromatography analysis of the DPYD gene in patients with lethal 5-fluorouracil toxicity.* Clin Cancer Res, 2003. **9**(8): p. 3021-8.
126. Cai, X., et al., *The role of IVS14+1 G > A genotype detection in the dihydropyrimidine dehydrogenase gene and pharmacokinetic monitoring of 5-fluorouracil in the individualized adjustment of 5-fluorouracil for patients with local advanced and metastatic colorectal cancer: a preliminary report.* Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2014. **18**(8): p. 1247-58.

127. Ciccolini, J., et al., *A rapid and inexpensive method for anticipating severe toxicity to fluorouracil and fluorouracil-based chemotherapy.* Ther Drug Monit, 2006. **28**(5): p. 678-85.
128. EMA. *Fluorouracil and fluorouracil related substances (capecitabine, tegafur and flucytosine) containing medicinal products*. EMEA/H/A-31/1481 2020; Available from: *https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/fluorouracil-fluorouracil-related-substances-capecitabine-tegafur-flucytosine-containing-medicinal*.
129. Wall, M.E., et al., *Plant Antitumor Agents. I. The Isolation and Structure of Camptothecin, a Novel Alkaloidal Leukemia and Tumor Inhibitor from Camptotheca acuminata1,2.* Journal of the American Chemical Society, 1966. **88**(16): p. 3888-3890.
130. Muggia, F.M., et al., *Phase I clinical trial of weekly and daily treatment with camptothecin (NSC-100880): correlation with preclinical studies.* Cancer Chemother Rep, 1972. **56**(4): p. 515-21.
131. Moertel, C.G., et al., *Phase II study of camptothecin (NSC-100880) in the treatment of advanced gastrointestinal cancer.* Cancer Chemother Rep, 1972. **56**(1): p. 95-101.
132. Hsiang, Y.H., et al., *Camptothecin induces protein-linked DNA breaks via mammalian DNA topoisomerase I.* J Biol Chem, 1985. **260**(27): p. 14873-8.
133. Wall, M.E. and M.C. Wani, *Camptothecin. Discovery to clinic.* Ann N Y Acad Sci, 1996. **803**: p. 1-12.
134. Conroy, T., et al., *FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer.* New England Journal of Medicine, 2011. **364**(19): p. 1817-1825.
135. Thiesen, J. and I. Krämer, *Physicochemical stability of irinotecan injection concentrate and diluted infusion solutions in PVC bags.* Journal of Oncology Pharmacy Practice, 2000. **6**(3): p. 115-121.
136. Chabot, G.G., et al., *Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of irinotecan (CPT-11) and active metabolite SN-38 during phase I trials.* Ann Oncol, 1995. **6**(2): p. 141-51.
137. Catimel, G., et al., *Phase I and pharmacokinetic study of irinotecan (CPT-11) administered daily for three consecutive days every three weeks in patients with advanced solid tumors.* Ann Oncol, 1995. **6**(2): p. 133-40.
138. Younis, I.R., et al., *Enterohepatic recirculation model of irinotecan (CPT-11) and metabolite pharmacokinetics in patients with glioma.* Cancer Chemother Pharmacol, 2009. **63**(3): p. 517-24.
139. Gupta, E., et al., *Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of the topoisomerase inhibitor irinotecan in cancer patients.* J Clin Oncol, 1997. **15**(4): p. 1502-10.
140. Rothenberg, M.L., et al., *Phase I and pharmacokinetic trial of weekly CPT-11.* J Clin Oncol, 1993. **11**(11): p. 2194-204.
141. Slatter, J.G., et al., *Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of irinotecan (CPT-11) following I.V. infusion of [(14)C]CPT-11 in cancer patients.* Drug Metab Dispos, 2000. **28**(4): p. 423-33.
142. Combes, O., et al., *In vitro binding and partitioning of irinotecan (CPT-11) and its metabolite, SN-38, in human blood.* Invest New Drugs, 2000. **18**(1): p. 1-5.
143. Chabot, G.G., *Clinical pharmacokinetics of irinotecan.* Clin Pharmacokinet, 1997. **33**(4): p. 245-59.

144. Chabot, G.G., et al., *[Irinotecan pharmacokinetics].* Bull Cancer, 1998. **Spec No**: p. 11-20.
145. Kawato, Y., et al., *Intracellular roles of SN-38, a metabolite of the camptothecin derivative CPT-11, in the antitumor effect of CPT-11.* Cancer Res, 1991. **51**(16): p. 4187-91.
146. van Ark-Otte, J., et al., *Determinants of CPT-11 and SN-38 activities in human lung cancer cells.* Br J Cancer, 1998. **77**(12): p. 2171-6.
147. Wu, M.H., et al., *Irinotecan activation by human carboxylesterases in colorectal adenocarcinoma cells.* Clin Cancer Res, 2002. **8**(8): p. 2696-700.
148. Oosterhoff, D., et al., *Secreted and tumour targeted human carboxylesterase for activation of irinotecan.* Br J Cancer, 2002. **87**(6): p. 659-64.
149. Innocenti, F., et al., *Comprehensive pharmacogenetic analysis of irinotecan neutropenia and pharmacokinetics.* J Clin Oncol, 2009. **27**(16): p. 2604-14.
150. Hecht, J.R., *Gastrointestinal toxicity or irinotecan.* Oncology (Williston Park), 1998. **12**(8 Suppl 6): p. 72-8.
151. Takasuna, K., et al., *Optimal antidiarrhea treatment for antitumor agent irinotecan hydrochloride (CPT-11)-induced delayed diarrhea.* Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 2006. **58**(4): p. 494-503.
152. Sparreboom, A., et al., *Irinotecan (CPT-11) metabolism and disposition in cancer patients.* Clin Cancer Res, 1998. **4**(11): p. 2747-54.
153. Rivory, L.P., et al., *Kinetics of the in vivo interconversion of the carboxylate and lactone forms of irinotecan (CPT-11) and of its metabolite SN-38 in patients.* Cancer Res, 1994. **54**(24): p. 6330-3.
154. Waterhouse, D.N., et al., *Lipid-based nanoformulation of irinotecan: dual mechanism of action allows for combination chemo/angiogenic therapy.* Nanomedicine (Lond), 2011. **6**(9): p. 1645-54.
155. Mathijssen, R.H., et al., *Clinical pharmacokinetics and metabolism of irinotecan (CPT-11).* Clin Cancer Res, 2001. **7**(8): p. 2182-94.
156. Anthony, L., *Irinotecan toxicity.* Curr Opin Support Palliat Care, 2007. **1**(1): p. 35-9.
157. ANSM, *Résumé des caractéristiques du produits - IRINOTECAN ACCORD 20 mg/mL, solution à diluer pour perfusion*. 2018.
158. Stein, A., W. Voigt, and K. Jordan, *Chemotherapy-induced diarrhea: pathophysiology, frequency and guideline-based management.* Ther Adv Med Oncol, 2010. **2**(1): p. 51-63.
159. Abigerges, D., et al., *Irinotecan (CPT-11) high-dose escalation using intensive high-dose loperamide to control diarrhea.* J Natl Cancer Inst, 1994. **86**(6): p. 446-9.
160. Ando, Y. and Y. Hasegawa, *Clinical pharmacogenetics of irinotecan (CPT-11).* Drug Metab Rev, 2005. **37**(3): p. 565-74.
161. Iyer, L., et al., *UGT1A1*28 polymorphism as a determinant of irinotecan disposition and toxicity.* Pharmacogenomics J, 2002. **2**(1): p. 43-7.
162. Innocenti, F., et al., *Genetic variants in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan.* J Clin Oncol, 2004. **22**(8): p. 1382-8.
163. Bleiberg, H., *CPT-11 in gastrointestinal cancer.* Eur J Cancer, 1999. **35**(3): p. 371-9.
164. Rowinsky, E.K., et al., *Phase I and pharmacological study of the novel topoisomerase I inhibitor 7-ethyl-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carbonyloxycamptothecin (CPT-11)*

administered as a ninety-minute infusion every 3 weeks. Cancer Res, 1994. **54**(2): p. 427-36.

165. Bleiberg, H. and E. Cvitkovic, *Characterisation and clinical management of CPT-11 (irinotecan)-induced adverse events: the European perspective.* Eur J Cancer, 1996. **32A Suppl 3**: p. S18-23.
166. Prados, M.D., et al., *Phase 1 trial of irinotecan (CPT-11) in patients with recurrent malignant glioma: a North American Brain Tumor Consortium study.* Neuro Oncol, 2004. **6**(1): p. 44-54.
167. Marsh, S. and J.M. Hoskins, *Irinotecan pharmacogenomics.* Pharmacogenomics, 2010. **11**(7): p. 1003-10.
168. Boyer, J.C., et al., *[Interest of UGT1A1 genotyping within digestive cancers treatment by irinotecan].* Bull Cancer, 2014. **101**(6): p. 533-53.
169. Bosma, P.J., et al., *The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome.* N Engl J Med, 1995. **333**(18): p. 1171-5.
170. Gil, J. and M.M. Sasiadek, *Gilbert syndrome: the UGT1A1*28 promoter polymorphism as a biomarker of multifactorial diseases and drug metabolism.* Biomark Med, 2012. **6**(2): p. 223-30.
171. Rouits, E., et al., *Relevance of different UGT1A1 polymorphisms in irinotecan-induced toxicity: a molecular and clinical study of 75 patients.* Clin Cancer Res, 2004. **10**(15): p. 5151-9.
172. Hu, Z.Y., et al., *Dose-dependent association between UGT1A1*28 genotype and irinotecan-induced neutropenia: low doses also increase risk.* Clin Cancer Res, 2010. **16**(15): p. 3832-42.
173. Hoskins, J.M., et al., *UGT1A1*28 genotype and irinotecan-induced neutropenia: dose matters.* J Natl Cancer Inst, 2007. **99**(17): p. 1290-5.
174. Etienne-Grimaldi, M.C., et al., *UGT1A1 genotype and irinotecan therapy: general review and implementation in routine practice.* Fundam Clin Pharmacol, 2015. **29**(3): p. 219-37.
175. Quaranta, S. and F. Thomas, *Pharmacogenetics of anti-cancer drugs: State of the art and implementation - recommendations of the French National Network of Pharmacogenetics.* Therapie, 2017. **72**(2): p. 205-215.
176. Peyrone, M., *Ueber die Einwirkung des Ammoniaks auf Platinchlorür.* Justus Liebigs Annalen der Chemie, 1844. **51**(1): p. 1-29.
177. Werner, A., *Beitrag zur Konstitution anorganischer Verbindungen.* Zeitschrift für anorganische Chemie, 1893. **3**(1): p. 267-330.
178. Rosenberg, B., L. Vancamp, and T. Krigas, *Inhibition of Cell Division in Escherichia Coli by Electrolysis Products from a Platinum Electrode.* Nature, 1965. **205**: p. 698-9.
179. Kidani, Y., M. Noji, and T. Tashiro, *Antitumor activity of platinum(II) complexes of 1,2-diamino-cyclohexane isomers.* Gan, 1980. **71**(5): p. 637-43.
180. de Gramont, A., et al., *716 Oxaliplatin with high-dose folinic acid and 5-fluorouracil 48 H infusion in pretreated metastatic colorectal cancer (CRC).* European Journal of Cancer, 1995. **31**: p. S149-S150.
181. Levi, F., et al., *A chronopharmacologic phase II clinical trial with 5-fluorouracil, folinic acid, and oxaliplatin using an ambulatory multichannel programmable pump. High antitumor effectiveness against metastatic colorectal cancer.* Cancer, 1992. **69**(4): p. 893-900.

182. de Gramont, A., et al., *Oxaliplatin with high-dose leucovorin and 5-fluorouracil 48-hour continuous infusion in pretreated metastatic colorectal cancer.* Eur J Cancer, 1997. **33**(2): p. 214-9.
183. Ibrahim, A., et al., *FDA drug approval summaries: oxaliplatin.* The oncologist, 2004. **9**: p. 8-12.
184. Sanofi-adventis Group. *FDA Approves New Eloxatin (Oxaliplatin) Formulation*. 2005; Available from: http://www.news.sanofi.us/press-releases?item=118476.
185. Jerremalm, E., et al., *Oxaliplatin degradation in the presence of chloride: identification and cytotoxicity of the monochloro monooxalato complex.* Pharm Res, 2004. **21**(5): p. 891-4.
186. Chatelut, E., *[Pharmacology of platinum compounds: differences between the three molecules and factors of interpatient variability].* Bull Cancer, 2011. **98**(11): p. 1253-61.
187. Nuhrich, A., *Médicaments antitumoraux dérivés du Platine.* 2015.
188. Kho, Y., et al., *Population pharmacokinetics of oxaliplatin (85 mg/m2) in combination with 5-fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer.* Ther Drug Monit, 2006. **28**(2): p. 206-11.
189. Graham, M.A., et al., *Clinical Pharmacokinetics of Oxaliplatin: A Critical Review.* Clinical Cancer Research, 2000. **6**(4): p. 1205.
190. ANSM, *Résumé des caractéristiques du produits - OXALIPLATINE KABI 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion*. 2019.
191. Lévi, F., et al., *Oxaliplatin : pharmacokinetics and chronopharmacological aspects.* Clinical Pharmacokinetics, 2000. **38**(1): p. 1-21.
192. Cho, H.K., et al., *Clinical pharmacokinetics of oxaliplatin and 5-fluorouracil administered in combination with leucovorin in Korean patients with advanced colorectal cancer.* J Cancer Res Clin Oncol, 2006. **132**(5): p. 320-6.
193. Graham, M.A., et al., *Pharmacokinetics of oxaliplatin given in repeated doses of 130 mg/m2 by 2 h infusion every three weeks to cancer patients.* Sanofi Research Report No. VAR3149, 1998.
194. Massari, C., et al., *Pharmacokinetics of oxaliplatin in patients with normal versus impaired renal function.* Cancer Chemother Pharmacol, 2000. **45**(2): p. 157-64.
195. Allen, J., et al., *Biotransformation and pharmacokinetic analysis of oxaliplatin in patients with advanced gastrointestinal cancer.* Proc. Am. Assoc. Cancer Res, 1998. **39: 159**.
196. Luo, F.R., S.D. Wyrick, and S.G. Chaney, *Cytotoxicity, cellular uptake, and cellular biotransformations of oxaliplatin in human colon carcinoma cells.* Oncol Res, 1998. **10**(11-12): p. 595-603.
197. Misset, J.L. and P. Allain, *Pharmacokinetics, urinary, and fecal excretion of oxaliplatin in cancer patients*, in *Debiopharm/Sanofi Report No. TDR3500*. 1995.
198. Graham, M.A., *A clinical metabolism and pharmacokinetic study of oxaliplatin plus 5-fluorouracil in patients with advanced gastrointestinal cancer.* Sanofi Research Report No. PKM2983 (part 2), 1998.
199. Graham, M.A., et al., *Pharmacokinetics of oxaliplatin in special patient populations*, in *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. Annu. Meet.* 1999.
200. Gamelin, E., et al., *Cumulative pharmacokinetic study of oxaliplatin, administered every three weeks, combined with 5-fluorouracil in colorectal cancer patients.* Clin Cancer Res, 1997. **3**(6): p. 891-9.

201. Mamenta, E.L., et al., *Enhanced replicative bypass of platinum-DNA adducts in cisplatin-resistant human ovarian carcinoma cell lines.* Cancer Res, 1994. **54**(13): p. 3500-5.
202. Kraker, A.J. and C.W. Moore, *Accumulation of cis-diamminedichloroplatinum(II) and platinum analogues by platinum-resistant murine leukemia cells in vitro.* Cancer Res, 1988. **48**(1): p. 9-13.
203. Riccardi, A., et al., *Antitumour activity of oxaliplatin in neuroblastoma cell lines.* Eur J Cancer, 1999. **35**(1): p. 86-90.
204. Dunn, T.A., et al., *Comparative cytotoxicity of oxaliplatin and cisplatin in non-seminomatous germ cell cancer cell lines.* Invest New Drugs, 1997. **15**(2): p. 109-14.
205. Scheeff, E.D., J.M. Briggs, and S.B. Howell, *Molecular Modeling of the Intrastrand Guanine-Guanine DNA Adducts Produced by Cisplatin and Oxaliplatin.* Molecular Pharmacology, 1999. **56**(3): p. 633-643.
206. Damia, G., G. Guidi, and M. D'Incalci, *Expression of genes involved in nucleotide excision repair and sensitivity to cisplatin and melphalan in human cancer cell lines.* European journal of cancer (Oxford, England : 1990), 1998. **34**(11): p. 1783-1788.
207. Aebi, S., et al., *Loss of DNA mismatch repair in acquired resistance to cisplatin.* Cancer research, 1996. **56**(13): p. 3087-3090.
208. Fink, D., S. Aebi, and S.B. Howell, *The role of DNA mismatch repair in drug resistance.* Clin Cancer Res, 1998. **4**(1): p. 1-6.
209. Fink, D., et al., *In Vitro and in Vivo Resistance to Cisplatin in Cells That Have Lost DNA Mismatch Repair.* Cancer Research, 1997. **57**(10): p. 1841-1845.
210. Nebel, S., et al., *Role of the DNA mismatch repair proteins in the recognition of platinum DNA adducts.* Proc. Am. Assoc. Cancer Res. , , 1997. **38:359**.
211. Levi, F., 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): p. 1280-4.
212. Machover, D., et al., *Two consecutive phase II studies of oxaliplatin (L-OHP) for treatment of patients with advanced colorectal carcinoma who were resistant to previous treatment with fluoropyrimidines.* Ann Oncol, 1996. **7**(1): p. 95-8.
213. Bertheault-Cvitkovic, F., et al., *Biweekly intensified ambulatory chronomodulated chemotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer.* J Clin Oncol, 1996. **14**(11): p. 2950-8.
214. de Gramont, A., et al., *Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer.* J Clin Oncol, 2000. **18**(16): p. 2938-47.
215. Fischel, J.L., et al., *Impact of the oxaliplatin-5 fluorouracil-folinic acid combination on respective intracellular determinants of drug activity.* British journal of cancer, 2002. **86**(7): p. 1162-1168.
216. Argyriou, A.A., et al., *Clinical pattern and associations of oxaliplatin acute neurotoxicity: a prospective study in 170 patients with colorectal cancer.* Cancer, 2013. **119**(2): p. 438-44.
217. Argyriou, A.A., et al., *Toxic peripheral neuropathy associated with commonly used chemotherapeutic agents.* J BUON, 2010. **15**(3): p. 435-46.
218. Grothey, A., *Oxaliplatin-safety profile: neurotoxicity.* Semin Oncol, 2003. **30**(4 Suppl 15): p. 5-13.
219. Perez, R.P., *Cellular and molecular determinants of cisplatin resistance.* European journal of cancer (Oxford, England : 1990), 1998. **34**(10): p. 1535-1542.

220. Agarwal, R. and S.B. Kaye, *Ovarian cancer: strategies for overcoming resistance to chemotherapy.* Nature reviews. Cancer, 2003. **3**(7): p. 502-516.
221. Shahnam, A., et al., *Pharmacogenetic and ethnicity influence on oxaliplatin therapy for colorectal cancer: a meta-analysis.* Pharmacogenomics, 2016. **17**(15): p. 1725-1732.
222. Funke, S., H. Brenner, and J. Chang-Claude, *Pharmacogenetics in colorectal cancer: a systematic review.* Pharmacogenomics, 2008. **9**(8): p. 1079-1099.
223. Lu, X., et al., *ERCC1 and XPD/ERCC2 polymorphisms' predictive value of oxaliplatin-based chemotherapies in advanced colorectal cancer has an ethnic discrepancy: a meta-analysis.* Journal of clinical laboratory analysis, 2012. **26**(1): p. 10-15.
224. Yin, M., et al., *ERCC1 and ERCC2 polymorphisms predict clinical outcomes of oxaliplatin-based chemotherapies in gastric and colorectal cancer: a systemic review and meta-analysis.* Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research, 2011. **17**(6): p. 1632-1640.
225. Thirion, P., et al., *Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: an updated meta-analysis.* J Clin Oncol, 2004. **22**(18): p. 3766-75.
226. Hryniuk, W.M., *The importance of dose intensity in the outcome of chemotherapy.* Important Adv Oncol, 1988: p. 121-41.
227. Seifert, P., et al., *Comparison of continuously infused 5-fluorouracil with bolus injection in treatment of patients with colorectal adenocarcinoma.* Cancer, 1975. **36**(1): p. 123-8.
228. Lokich, J.J., *Optimal schedule for 5-fluorouracil chemotherapy. Intermittent bolus or continuous infusion?* Am J Clin Oncol, 1985. **8**(5): p. 445-8.
229. Lokich, J.J., et al., *A prospective randomized comparison of continuous infusion fluorouracil with a conventional bolus schedule in metastatic colorectal carcinoma: a Mid-Atlantic Oncology Program Study.* J Clin Oncol, 1989. **7**(4): p. 425-32.
230. Rougier, P., et al., *5-Fluorouracil (5-FU) continuous intravenous infusion compared with bolus administration. Final results of a randomised trial in metastatic colorectal cancer.* Eur J Cancer, 1997. **33**(11): p. 1789-93.
231. Beerblock, K., et al., *Bimonthly high dose leucovorin and 5-fluorouracil 48-hour continuous infusion in patients with advanced colorectal carcinoma. Groupe d'Etude et de Recherche sur les Cancers de l'Ovaire et Digestifs (GERCOD).* Cancer, 1997. **79**(6): p. 1100-5.
232. Andre, T., et al., *Multicenter phase II study of bimonthly high-dose leucovorin, fluorouracil infusion, and oxaliplatin for metastatic colorectal cancer resistant to the same leucovorin and fluorouracil regimen.* J Clin Oncol, 1999. **17**(11): p. 3560-8.
233. Andre, T., et al., *CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. GERCOR.* Eur J Cancer, 1999. **35**(9): p. 1343-7.
234. Zeghari-Squalli, N., et al., *Cellular pharmacology of the combination of the DNA topoisomerase I inhibitor SN-38 and the diaminocyclohexane platinum derivative oxaliplatin.* Clin Cancer Res, 1999. **5**(5): p. 1189-96.
235. Scheithauer, W., et al., *Combined irinotecan and oxaliplatin plus granulocyte colony-stimulating factor in patients with advanced fluoropyrimidine/leucovorin-pretreated colorectal cancer.* J Clin Oncol, 1999. **17**(3): p. 902-6.
236. Wasserman, E., et al., *Combination of oxaliplatin plus irinotecan in patients with gastrointestinal tumors: results of two independent phase I studies with pharmacokinetics.* J Clin Oncol, 1999. **17**(6): p. 1751-9.

237. Wasserman, E., W. Sutherland, and E. Cvitkovic, *Irinotecan plus oxaliplatin: a promising combination for advanced colorectal cancer.* Clin Colorectal Cancer, 2001. **1**(3): p. 149-53.
238. Souglakos, J., et al., *Triplet combination with irinotecan plus oxaliplatin plus continuous-infusion fluorouracil and leucovorin as first-line treatment in metastatic colorectal cancer: a multicenter phase II trial.* J Clin Oncol, 2002. **20**(11): p. 2651-7.
239. Falcone, A., et al., *Biweekly chemotherapy with oxaliplatin, irinotecan, infusional Fluorouracil, and leucovorin: a pilot study in patients with metastatic colorectal cancer.* J Clin Oncol, 2002. **20**(19): p. 4006-14.
240. Masi, G., et al., *First-line treatment of metastatic colorectal cancer with irinotecan, oxaliplatin and 5-fluorouracil/leucovorin (FOLFOXIRI): results of a phase II study with a simplified biweekly schedule.* Ann Oncol, 2004. **15**(12): p. 1766-72.
241. Falcone, A., et al., *Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest.* J Clin Oncol, 2007. **25**(13): p. 1670-6.
242. Souglakos, J., et al., *FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG).* Br J Cancer, 2006. **94**(6): p. 798-805.
243. Cremolini, C., et al., *FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study.* Lancet Oncol, 2015. **16**(13): p. 1306-15.
244. Ueno, H., et al., *A phase II study of weekly irinotecan as first-line therapy for patients with metastatic pancreatic cancer.* Cancer Chemother Pharmacol, 2007. **59**(4): p. 447-54.
245. Wagener, D.J., et al., *Phase II trial of CPT-11 in patients with advanced pancreatic cancer, an EORTC early clinical trials group study.* Ann Oncol, 1995. **6**(2): p. 129-32.
246. Ducreux, M., et al., *Randomized phase II study evaluating oxaliplatin alone, oxaliplatin combined with infusional 5-FU, and infusional 5-FU alone in advanced pancreatic carcinoma patients.* Ann Oncol, 2004. **15**(3): p. 467-73.
247. Conroy, T., et al., *Irinotecan plus oxaliplatin and leucovorin-modulated fluorouracil in advanced pancreatic cancer--a Groupe Tumeurs Digestives of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer study.* J Clin Oncol, 2005. **23**(6): p. 1228-36.
248. Conroy, T., et al., *FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer.* New England Journal of Medicine, 2018. **379**(25): p. 2395-2406.
249. Conroy, T., et al., *Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer: Final results of PRODIGE 23 phase III trial, a UNICANCER GI trial.* Journal of Clinical Oncology, 2020. **38**(15_suppl): p. 4007-4007.
250. Vienot, A., et al., *716P - FOLFOXIRI versus FOLFIRINOX in first-line chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer: A propensity score analysis.* Annals of Oncology, 2019. **30**: p. v274.
251. Quartino, A.L., et al., *Characterization of endogenous G-CSF and the inverse correlation to chemotherapy-induced neutropenia in patients with breast cancer using population modeling.* Pharm Res, 2014. **31**(12): p. 3390-403.

252. Sandstrom, M., et al., *Model describing the relationship between pharmacokinetics and hematologic toxicity of the epirubicin-docetaxel regimen in breast cancer patients.* J Clin Oncol, 2005. **23**(3): p. 413-21.
253. Zandvliet, A.S., et al., *Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis to support treatment optimization of combination chemotherapy with indisulam and carboplatin.* Br J Clin Pharmacol, 2008. **66**(4): p. 485-97.
254. Kathman, S.J., et al., *A Bayesian population PK-PD model for ispinesib/docetaxel combination-induced myelosuppression.* Cancer Chemother Pharmacol, 2009. **63**(3): p. 469-76.
255. van Hasselt, J.G., et al., *Population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis for eribulin mesilate-associated neutropenia.* Br J Clin Pharmacol, 2013. **76**(3): p. 412-24.
256. Melhem, M., et al., *Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of neutrophil response to G-CSF in healthy subjects and patients with chemotherapy-induced neutropenia.* Br J Clin Pharmacol, 2018. **84**(5): p. 911-925.
257. Deyme, L., D. Barbolosi, and F. Gattacceca, *Population pharmacokinetics of FOLFIRINOX: a review of studies and parameters.* 2019. **83**(1): p. 27-42.
258. Bressolle, F., et al., *Circadian rhythm of 5-fluorouracil population pharmacokinetics in patients with metastatic colorectal cancer.* Cancer Chemother Pharmacol, 1999. **44**(4): p. 295-302.
259. Mueller, F., et al., *Gender-specific elimination of continuous-infusional 5-fluorouracil in patients with gastrointestinal malignancies: results from a prospective population pharmacokinetic study.* Cancer Chemother Pharmacol, 2013. **71**(2): p. 361-70.
260. Fouladi, M., et al., *Phase II study of oxaliplatin in children with recurrent or refractory medulloblastoma, supratentorial primitive neuroectodermal tumors, and atypical teratoid rhabdoid tumors: a pediatric brain tumor consortium study.* Cancer, 2006. **107**(9): p. 2291-7.
261. Nikanjam, M., et al., *Population pharmacokinetic analysis of oxaliplatin in adults and children identifies important covariates for dosing.* Cancer Chemother Pharmacol, 2015. **75**(3): p. 495-503.
262. Delord, J.P., et al., *Population pharmacokinetics of oxaliplatin.* Cancer Chemother Pharmacol, 2003. **51**(2): p. 127-31.
263. Bastian, G., A. Barrail, and S. Urien, *Population pharmacokinetics of oxaliplatin in patients with metastatic cancer.* Anticancer Drugs, 2003. **14**(10): p. 817-24.
264. Thompson, P.A., et al., *Pharmacokinetics of irinotecan and its metabolites in pediatric cancer patients: a report from the children's oncology group.* Cancer Chemother Pharmacol, 2008. **62**(6): p. 1027-37.
265. Kimura, T., et al., *Pharmacokinetic and pharmacodynamic investigation of irinotecan hydrochloride in pediatric patients with recurrent or progressive solid tumors.* Int J Clin Pharmacol Ther, 2010. **48**(5): p. 327-34.
266. Klein, C.E., et al., *Population pharmacokinetic model for irinotecan and two of its metabolites, SN-38 and SN-38 glucuronide.* Clin Pharmacol Ther, 2002. **72**(6): p. 638-47.
267. Berg, A.K., et al., *Quantification of the impact of enzyme-inducing antiepileptic drugs on irinotecan pharmacokinetics and SN-38 exposure.* J Clin Pharmacol, 2015. **55**(11): p. 1303-12.

268. Jenkins, P., J. Scaife, and S. Freeman, *Validation of a predictive model that identifies patients at high risk of developing febrile neutropaenia following chemotherapy for breast cancer.* Ann Oncol, 2012. **23**(7): p. 1766-71.
269. Schwenkglenks, M., et al., *Risk factors for chemotherapy-induced neutropenia occurrence in breast cancer patients: data from the INC-EU Prospective Observational European Neutropenia Study.* Support Care Cancer, 2011. **19**(4): p. 483-90.
270. Lyman, G.H., et al., *Predicting individual risk of neutropenic complications in patients receiving cancer chemotherapy.* Cancer, 2011. **117**(9): p. 1917-27.
271. Jenkins, P. and S. Freeman, *Pretreatment haematological laboratory values predict for excessive myelosuppression in patients receiving adjuvant FEC chemotherapy for breast cancer.* Ann Oncol, 2009. **20**(1): p. 34-40.
272. Hecht, J.R., et al., *A randomized, placebo-controlled phase ii study evaluating the reduction of neutropenia and febrile neutropenia in patients with colorectal cancer receiving pegfilgrastim with every-2-week chemotherapy.* Clin Colorectal Cancer, 2010. **9**(2): p. 95-101.
273. Yamao, K., et al., *Clinical Safety and Efficacy of Secondary Prophylactic Pegylated G-CSF in Advanced Pancreatic Cancer Patients Treated with mFOLFIRINOX: A Single-center Retrospective Study.* Intern Med, 2019. **58**(14): p. 1993-2002.
274. Bogillot, O., et al., *Comparaison médico-économique du pegfilgrastim et du filgrastim.* Santé Décision Management, 2008. **11**.
275. Siena, S., et al., *A combined analysis of two pivotal randomized trials of a single dose of pegfilgrastim per chemotherapy cycle and daily Filgrastim in patients with stage II-IV breast cancer.* Oncol Rep, 2003. **10**(3): p. 715-24.
276. Vose, J.M., et al., *Randomized, multicenter, open-label study of pegfilgrastim compared with daily filgrastim after chemotherapy for lymphoma.* J Clin Oncol, 2003. **21**(3): p. 514-9.
277. Danova, M., et al., *Cost-effectiveness of pegfilgrastim versus six days of filgrastim for preventing febrile neutropenia in breast cancer patients.* Tumori, 2009. **95**(2): p. 219-26.

Titre : Modélisation par une approche de population de l'effet des facteurs de croissance granulocytaire lors de neutropénies chimio-induites

Mots clés : Modélisation PK/PD, Cancers digestifs, Neutropénies, Monolix

Résumé : Les travaux de cette thèse s'appuient sur les résultats d'une étude de cohorte ayant pour objectif principal de définir le schéma optimal d'administration prophylactique des facteurs de croissance granulocytaire (G-CSF) dans le cadre d'un traitement par FOLFIRINOX. Pour ce faire, un modèle pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) a été construit pour décrire l'évolution des polynucléaires neutrophiles (PNN) en fonction du temps dans notre population en tenant compte de l'effet neutropéniant des trois chimiothérapies administrées mais également de l'effet stimulant des G-CSF exogènes sur la prolifération et la maturation des neutrophiles. Sur la base des estimations des paramètres du modèle obtenus, des simulations ont été réalisées afin de déterminer l'incidence et la durée des neutropénies pour chaque schéma prophylactique de G-CSF selon le début, la durée mais également la nature du traitement (formulation pegylée ou non). Pour réaliser ces simulations, la valeur initiale en PNN avant le début du cycle de chimiothérapie a été considérée; en cas de concentration initiale élevée (> 6,5 G/L), l'utilisation d'un traitement prophylactique ne semble pas nécessaire du fait d'un risque de neutropénie limitée. Par ailleurs, pour les patients dont la concentration initiale en PNN se situe en dessous de 6,5 G/L, au vu de nos résultats, une administration unique de peg-G-CSF 24 heures après la fin de la perfusion de 5-FU de 46 heures semble le schéma prophylactique le plus approprié pour réduire l'incidence et la durée des neutropénies induites par le FOLFIRINOX. Néanmoins, contrairement aux idées reçues, l'augmentation de la durée d'injections quotidiennes de G-CSF ou une administration tardive des facteurs de croissance granulocytaire n'est pas forcément profitable pour les patients du fait de l'augmentation de l'incidence des neutropénies sévères par rapport à la non-administration de traitement prophylactique.

Title: A modelling population-based approach to the effect of granulocyte growth factors during chemotherapy-induced neutropenia

Keywords: PK/PD modelling, Digestive cancer, Neutropenia, Monolix

Abstract: The work of this thesis is based on results of a cohort study whose main objective was to define the optimal schedule of prophylactic administration of granulocyte growth factors (G-CSF) in the context of FOLFIRINOX treatment. For this purpose, a pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) model was built to describe the absolute neutrophil counts (ANC) time course in our population, including the three chemotherapies neutropenic effect, but also the stimulating effect of exogenous G-CSF on the proliferation and maturation of neutrophils. Based on the estimates of the model parameters, simulations were performed to determine the incidence and duration of neutropenia for each prophylactic G-CSF schedule depending on the begining, the duration but also the nature of the treatment (pegylated formulation or not). The pre-therapeutic ANC value was considered; in case of high initial ANC (> 6.5 G/L), the use of prophylactic treatment does not seems necessary due to the limited risk of neutropenia. Furthermore, for patients whose initial ANC is below 6.5 G/L, based on our results, a single administration of peg-G-CSF 24 hours after the end of the 46 hours 5-FU infusion seems to be the most appropriate prophylactic schedule to reduce the incidence and the duration of FOLFIRINOX-induced neutropenia. However, contrary to popular belief, increasing the number of daily G-CSF injections or late administration of G-CSF is not necessarily beneficial for patients due to the increased incidence of severe neutropenia compared to the absence of treatment.

UBFC
UNIVERSITE BOURGOGNE FRANCHE-COMTE