

MODÉLISATION BIOMÉDICALE

Vers une médecine personnalisée

La recherche en mathématiques et en biologie mathématique sur le cancer et ses traitements connaît depuis dix ans un essor sans précédent. Cet essor est autant dû aux découvertes de biologie fondamentale qu'aux représentations et prédictions des processus tumoraux que permettent les moyens modernes de calcul.

Nous ne sommes pas égaux génétiquement devant la maladie et les réponses de nos organismes aux traitements médicaux. Les mécanismes cellulaires du métabolisme des médicaments, principalement enzymatiques (activation, dégradation, rejet par la cellule), varient en effet d'un sujet à l'autre. Il faut donc adapter à chaque individu les doses et moyens d'administration. A l'avenir, ces mécanismes pourront être représentés à différentes échelles par des modèles, identifiables et quantifiables individuellement par des prélèvements tissulaires chez les patients appelés à recevoir les médicaments. Mais en parallèle, il est souhaitable de tenir compte de la variabilité intraindividuelle, principalement due à l'influence des horloges circadiennes moléculaires, sur le devenir des médicaments dans l'organisme d'une même personne. C'est l'objet de notre collaboration avec l'équipe de Francis Lévi* (hôpital Paul Brousse, Villejuif), qui est engagée depuis une vingtaine d'années dans des recherches sur la chronothérapie des cancers⁽¹⁾.

Le cancer sous toutes ses formes est devenu dans plusieurs pays industrialisés, dont la France, la première cause de mortalité^(2,3)

(Fig. 1). C'est dans ce contexte préoccupant que la médecine personnalisée prend un sens : elle propose de regrouper, au sein de catégories définies par un même profil, en particulier génétique, à l'égard de la réponse à un médicament donné, des patients susceptibles de recevoir un traitement adapté. Une telle conception n'est pas entièrement nouvelle et les réalités de la clinique ont parfois imposé aux médecins une adaptation individuelle des traitements. Le cas de l'isoniazide (Rimifon®) est bien connu du corps médical.

Quand ce dernier est apparu dans la pharmacopée de la tuberculose, au lendemain de la Dernière Guerre, on s'est aperçu que les mêmes doses de ce nouveau médicament pouvaient chez certains sujets être efficaces mais très toxiques, et chez d'autres ni toxiques ni efficaces. L'explication résidait dans les variations de l'enzyme cellulaire qui se charge de la dégradation de la molécule, une acétylase. La population générale se répartit en effet à l'égard de l'isoniazide en deux catégories : les acétyleurs lents, chez qui la dégradation lente du médicament fait que l'administration de faibles doses suffit à en maintenir une concentration tissulaire efficace, et les acétyleurs rapides, chez qui sa dégradation rapide nécessite de fortes doses pour le même résultat. On dit que cette acétylase connaît un fort polymorphisme génétique. La prise en compte en clinique du polymorphisme génétique est l'un des principaux aspects de la médecine personnalisée, thème qui donne lieu à plusieurs congrès internationaux chaque année⁽⁴⁾.

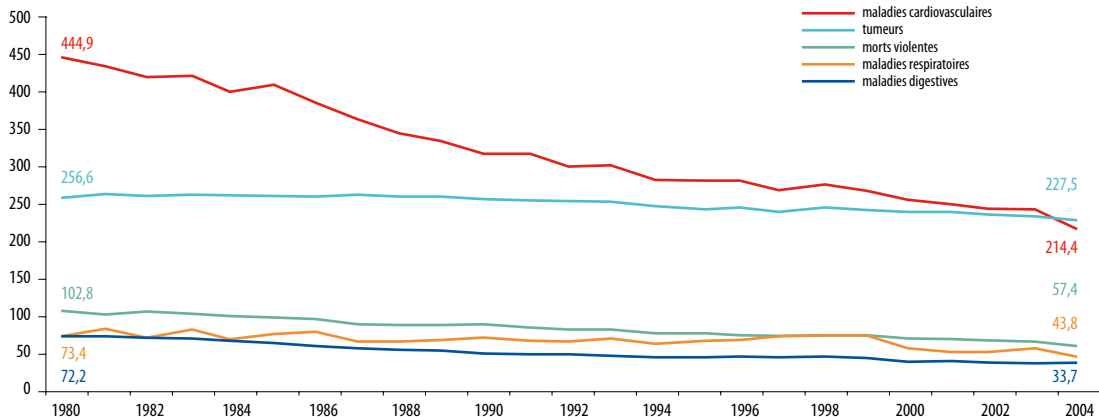
Il en va ainsi d'un certain nombre de médicaments, en particulier anticancéreux, et l'administration individualisée de ces médicaments est susceptible des mêmes adaptations, car la dégradation intracellulaire naturelle de ces molécules exogènes que sont les agents anticancéreux passe principalement par des enzymes dont un certain nombre sont connues pour leur polymorphisme génétique. En particulier des différences entre

* Francis Lévi dirige l'équipe Inserm U776 « Rythmes Biologiques et Cancers » (RBC), qui associe l'Inserm, l'université Paris-Sud et l'hôpital Paul Brousse.

* Le cancer n'est jamais la maladie d'une seule cellule, mais toujours d'une population de cellules. C'est ce qui motive ce niveau choisi de description du cycle de division cellulaire, que visent à bloquer les médicaments anticancéreux dans les tissus tumoraux.

* La pharmacocinétique (PK) se propose de décrire le parcours (l'évolution des concentrations au cours du temps) des médicaments dans l'organisme jusqu'à leurs cibles (désirées ou non). La pharmacodynamie (PD) décrit les effets des médicaments sur leurs cibles. On dit parfois que la pharmacocinétique décrit ce que l'organisme fait au médicament et la pharmacodynamie ce que le médicament fait à l'organisme.

Fig. 1 : Le cancer est devenu la première cause de mortalité dans plusieurs pays industrialisés. C'est notamment le cas en France, comme le montre ce schéma où est représentée l'évolution des taux de décès par grande catégorie de causes en France métropolitaine, entre 1980 et 2004. (Source : Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire de l'INVS, 18-09-2007).



hommes et femmes, peu considérées jusque récemment, peuvent expliquer des différences de réponse aux traitements, en termes de toxicité pour les cellules saines. La pharmacogénomique fonctionnelle, par des screenings de gènes effectués sur des prélèvements biologiques de sujets aux phénotypes pharmacologiques différents, a précisément pour but d'identifier des gènes candidats à ce polymorphisme. D'autres paramètres, génétiquement déterminés ou non, tels que la concentration intracellulaire basale des molécules cibles des médicaments et le fonctionnement des transporteurs d'efflux actif, sont aussi susceptibles de variabilité interindividuelle, ce qui conduit à une adaptation personnalisée des traitements.

En ce qui concerne l'étude de la variabilité intraindividuelle de la réponse à des traitements médicamenteux, et plus particulièrement la prise en compte des horloges circadiennes moléculaires, elle a déjà permis de mettre en œuvre des chronothérapies des cancers. De tels traitements sont développés dans plusieurs services de cancérologie dans le monde, et notamment dans l'Unité de chronothérapie des cancers de l'hôpital Paul-Brousse de Villejuif, avec Francis Lévi (fig. 2). Depuis une dizaine d'années, la collaboration de notre équipe avec ces médecins et chercheurs développe la recherche en modélisation mathématique selon trois axes principaux⁽⁵⁾.

Le premier porte sur la représentation de la prolifération cellulaire (fig. 3), normale et cancéreuse, à l'échelle d'une population de cellules*, par des équations aux dérivées partielles

(EDP) dites physiologiquement structurées : l'évolution de la population n'y dépend pas seulement du temps, mais aussi d'une variable telle que l'âge physiologique dans les phases du cycle de division cellulaire. Le second vise à représenter le devenir dans l'organisme des molécules thérapeutiques utilisées en cancérologie par des équations différentielles ordinaires (EDO) décrivant la pharmacocinétique-pharmacodynamie (PK-PD)* moléculaire des médicaments. Enfin, le but du troisième axe est d'optimiser l'administration des médicaments anticancéreux par des algorithmes de contrôle optimal, sous contrainte de limitation de toxicité non désirée dans les populations de cellules saines.

Nos travaux selon le premier axe, essentiellement mathématiques, reposent sur un ensemble d'observations expérimentales réalisées par l'équipe de Francis Lévi. Des expériences répétées dans un groupe de souris au rythme circadien perturbé ont en effet montré que la progression tumorale y était beaucoup plus rapide que dans un groupe témoin de souris aux horloges circadiennes préservées⁽⁶⁾. Nous avons alors analysé le contrôle du cycle de division cellulaire par des fonctions périodiques représentant l'impact de l'horloge circadienne (présente dans chaque cellule pourvue d'un noyau). Cette analyse en termes d'un exposant de Malthus (exposant de croissance gouvernant la prolifération d'une population de cellules) a permis de trouver plusieurs explications possibles à ces observations. Elle a également conduit à proposer des pistes complémentaires de

Fig. 2 : La chronothérapie des cancers consiste à régler le débit des perfusions selon un schéma temporel individualisé : la concentration maximale des médicaments est administrée aux moments où ces substances sont les moins toxiques pour les cellules saines du patient traité. L'ensemble du traitement peut parfaitement se faire en ambulatoire.



modélisation et d'expérimentation pour préciser leur validité biologique. On peut noter au passage que des résultats théoriques proches d'autres résultats mathématiques, trouvés dans d'autres contextes (par exemple en écologie), ont été démontrés dans ce contexte également⁽⁷⁾.

Ces travaux se poursuivent au plan théorique à l'Inria mais aussi au plan expérimental dans un réseau européen de biologie des

systèmes (*Cell cycle and circadian clock systems in cancer, C5 Sys*) que coordonne Francis Lévi. L'un de ses objectifs est de tester une hypothèse de travail selon laquelle les différences de comportement, à l'égard des médicaments cytotoxiques, entre populations de cellules saines proliférantes et populations de cellules tumorales peuvent s'expliquer par une synchronisation plus ou moins bonne des cellules d'une population à l'égard des phases du cycle de division cellulaire : plus les cellules seraient saines, et meilleure serait leur synchronisation. L'horloge circadienne centrale des noyaux suprachiasmatiques (NSC) de l'hypothalamus, fréquemment perturbée en cas de cancer, peut jouer un rôle essentiel dans cette synchronisation. De ce fait, l'étude du couplage des rythmes circadiens au cycle cellulaire à l'échelle d'une population de cellules est l'un des aspects de ces travaux.

Dans la seconde direction de recherche (PK-PD moléculaire), la modélisation est guidée par les connaissances en physiologie et en pharmacologie cellulaires. Elle conduit à des équations d'évolution (EDO) des concentrations cellulaires et tissulaires en molécules actives : l'entrée est un débit de perfusion dans la circulation générale et la sortie est un nombre de cellules, cancéreuses ou saines, affectées par les médicaments, ou encore un paramètre (exposant de Malthus) décrivant la prolifération dans chacune des populations cellulaires d'intérêt. Pour être applicables en clinique, ces travaux nécessitent à terme une identification expérimentale des paramètres des modèles, d'abord sur des cultures de cellules, puis sur des prélèvements d'animaux de laboratoire, et enfin sur des prélèvements effectués sur des patients ou des volontaires sains.

Une collaboration entre notre équipe et celle de l'hôpital Paul-Brousse a déjà permis d'identifier sur des cultures de cellules certains des paramètres d'un modèle PK-PD moléculaire d'action d'un médicament anticancéreux, l'Irinotécan. Une proposition de schémas chronothérapeutiques optimaux pour ce médicament, adaptés à des lignées distinctes de souris, préfigurant des profils génétiques de patients dans des applications cliniques futures, en a été déduite dans un réseau de recherche européen (*Temporal Genomics for Tailored Chronotherapeutics, TEMPO*, coordonné par Francis Lévi).

Le troisième axe de recherche, à savoir l'optimisation thérapeutique théorique par des méthodes de contrôle optimal, a permis de proposer un schéma chronothérapeutique optimal à partir de données de croissance tumorale chez des animaux de laboratoire (8). Nous avons pour ce faire mis en œuvre un simple modèle EDO de dynamique de deux types de populations de cellules, l'une saine et l'autre tumorale, avec une chronopharmacodynamie circadienne du médicament considéré (l'Oxaliplatine) et en appliquant une contrainte de limitation de toxicité sur la population saine.

Cette étude va être poursuivie sur ces mêmes bases de contrôle optimal. Mais elle devra être affinée et validée en prenant en compte le cycle de division cellulaire et une représentation PK-PD moléculaire d'une polychimiothérapie anticancéreuse. Cela nécessite encore de nombreuses expérimentations biologiques d'identification des paramètres et de validation des schémas théoriques optimaux sur cultures de cellules, en expérimentation animale puis en essais cliniques.

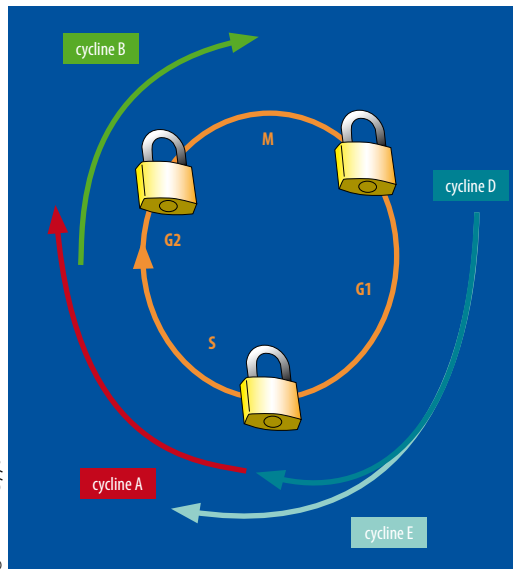


Fig. 3 : Le cycle de division cellulaire tel qu'il est schématisé sur cette figure est identique dans les cellules saines et dans les cellules tumorales. Toutefois, dans les cellules saines, un contrôle de l'intégrité du génome est exercé de manière très efficace aux différentes étapes clés du cycle (les « points de contrôle » ici symbolisées par une grille fermée à double tour). Les cellules tumorales échappent en revanche très largement à ce mécanisme, ce qui conduit à une prolifération non contrôlée de cellules pathologiques.

Nombre d'autres pistes doivent être explorées à l'avenir. L'une d'entre elles concerne la modélisation du système immunitaire : ce dernier, facteur de traitement anticancéreux naturel, se trouve en effet être une cible de toxicité non désirée des médicaments anticancéreux (d'où un autre problème de contrôle optimal sous contrainte). Une autre piste concerne la prise en compte de résistances des populations de cellules tumorales aux traitements, en particulier induites par les médicaments eux-mêmes (nouvelle contrainte pour un problème de contrôle optimal).

Enfin, il faut développer la recherche de traitements non tueurs de cellules qui, plutôt que détruire les cellules tumorales, viseraient à les laisser stagner puis disparaître naturellement au bénéfice des cellules saines par une modification de l'environnement tumoral (dans une perspective de darwinisme cellulaire). De tels traitements existent déjà au moins dans le cas d'un type de leucémie aiguë (la promyélocytaire) : l'association à un traitement cytotoxique classique d'un traitement de redifférenciation permet d'obtenir 80 % de guérisons

En conclusion, même si l'applicabilité en routine de ces recherches fondamentales est un travail de longue haleine, des chercheurs en mathématiques appliquées et en biologie des systèmes font actuellement de la modélisation du cancer, de ses traitements et de leur personnalisation, leur principal sujet de travail. Ils travaillent de concert avec des cancérologues et des biologistes du cancer, mettant en commun leurs méthodes et leurs résultats au niveau mondial. Ces efforts seront poursuivis et amplifiés dans les années à venir, si l'on en juge par la floraison outre-Atlantique de centres de recherche intégrés sur le cancer et de centres de médecine personnalisée. Souhaitons que cette voie soit aussi suivie en Europe, par la création de centres de recherche pluridisciplinaires sur le cancer adossés aux hôpitaux.

Jean Clairambault, agrégé et docteur en mathématiques ainsi que docteur en médecine, est directeur de recherche Inria. Il est responsable permanent de l'équipe-projet BANG (Inria Paris-Rocquencourt).

(1) F. Lévi et al., Circadian Timing in Cancer Treatments, *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* (vol. 50), pp. 377-421, 2010.
 (2) BEH de l'INVS, en ligne à : http://www.invs.sante.fr/beh/2007/35_36/index.htm
 (3) A. Jemal, et al., Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J. Cl.*, 2007.
 (4) Voir le récent congrès de Biologie Prospective de Santorin, *Functional Genomics towards Personalized Health Care*: <http://www.santorini2010.org/>
 (5) J. Clairambault, Modelling physiological and pharmacological control on cell proliferation to optimise cancer treatments, *Mathematical Modelling of Natural Phenomena*, 4 (3), pp. 12-67, 2009.
 (6) E. Filipinski et al., Effects of chronic jet lag on tumor progression in mice, *Cancer Research* 64 (21), pp. 7879-7885, 2004.
 (7) J. Clairambault, S. Gaubert, T. Lepoutre, Circadian Rhythm and cell population growth, *Mathematical and Computer Modelling*, sous presse, 2010, doi: 10.1016/j.mcm.2010.05.034.
 (8) J. Clairambault, Modelling oxaliplatin drug delivery to circadian rhythm in drug metabolism and host tolerance, *Advanced Drug Delivery Reviews*, (vol. 59), pp. 1054-1068, 2007.