

Couplage de modèles microscopiques et macroscopiques en biologie : application à l’innovation thérapeutique en cancérologie

T. COLIN, F. DE GOURNAY, E. GRENIER, A. IOLLO, O. KAVIAN, L. MIR, C. POIGNARD, B. RIBBA, O. SAUT
EPI MC2 ; NUMED ; Unité de Vectorologie du CNRS, Institut Gustave Roussy ; Laboratoire de Mathématiques de Versailles



Introduction

Contexte

Le cancer est l'une des principales sources de mortalité dans le monde et un problème de santé publique majeur (on estime qu'une personne sur 4 mourra du cancer). Parallèlement aux expériences sur des tissus ou organismes vivants, les modèles mathématiques (et leurs simulations informatiques) ont prouvé leur utilité.

Modèles

On distingue désormais trois types de modèles expérimentaux.

- ↳ in vitro : expériences et mesures sur des tissus vivants, hors animal.
- ↳ in vivo : expériences et mesures sur un animal.
- ↳ in silico : expériences et mesures d'après des modèles mathématiques et informatiques.

Rappels biologiques sommaires

- ↳ Les tumeurs apparaissent après une mutation génétique d'une cellule saine.
- ↳ Les cellules cancéreuses ont la possibilité de produire leurs propres signaux de croissance et sont moins sensibles aux signaux d'anti-croissance. Elles peuvent même échapper à la mort cellulaire.
- ↳ Les cellules cancéreuses sont en compétition avec les cellules saines pour l'espace, les nutriments...
- ↳ Pour que les cellules puissent se diviser, l'environnement doit être favorable (assez d'oxygène...). Dans le cas contraire, les cellules ne se divisent plus mais hibernent (cellules quiescentes) voire meurent (nécrose).
- ↳ La division prend du temps. L'ensemble des étapes que doit passer une cellule avant de se diviser est appelé le *cycle cellulaire*.

Un phénomène complexe et multi-échelles

- L'évolution d'une tumeur est due à de nombreux phénomènes d'échelles (temporelles ou spatiales) caractéristiques très variables.
- ↳ Niveau génétique : changements génétiques, altération du cycle cellulaire, expression des signaux.
 - ↳ Niveau cellulaire : cycle cellulaire, interaction avec les cellules voisines, compétition avec le système immunitaire, traitements médicaux.
 - ↳ Niveau macroscopique : migration des cellules, diffusion, transition de phases.
 - ↳ Niveau de l'organisme : métastases, effets sur l'organisme.

Les phénomènes mis en jeu sont très nombreux et complexes. Nous nous intéressons particulièrement aux effets mécaniques qui influencent la croissance tumorale et aux effets du cycle cellulaire.

Intérêts

Que peut apporter la modélisation?

Chercheurs

- ↳ Production de données, développement des logiciels de diagnostic/imagerie.
- ↳ Faire des expériences avec des paramètres inaccessibles dans la réalité.
- ↳ Comprendre les interactions entre la tumeur et le tissu sain environnant et plus généralement les phénomènes biologiques en ayant la possibilité de les isoler.
- ↳ Innovation thérapeutique.

Patients

- ↳ Estimer la vitesse de croissance de la tumeur et ainsi de la survie du patient.
- ↳ Estimer l'étendue réelle de la tumeur (→ chirurgie. . .).
- ↳ Prévoir la stratégie thérapeutique à adopter (par exemple choisir des protocoles de chimiothérapie adaptés au patient).

Croissance tumorale macroscopique

Evolution des cellules

Nous utilisons un modèle macroscopique décrivant l'évolution de cellules observées à l'échelle macroscopique. La division cellulaire est contrôlée par la concentration d'oxygène notée C .

Les évolutions des densités cellulaires sont décrites par :

$$\begin{aligned}\partial_t P + \nabla \cdot (P \mathbf{v}) &= \gamma P - (1 - \gamma)P + \gamma Q, \\ \partial_t Q + \nabla \cdot (Q \mathbf{v}) &= (1 - \gamma)P - \gamma Q - \gamma_2 Q, \\ \partial_t N + \nabla \cdot (N \mathbf{v}) &= \gamma_2 Q, \\ \partial_t S + \nabla \cdot (S \mathbf{v}) &= 0.\end{aligned}$$

où
$$\gamma(C) = \frac{1 + \tanh(C - \tau_h)}{2}.$$

La vitesse $\mathbf{v}$ représente le mouvement créé par l'augmentation de volume dû à la division cellulaire. L'incompressibilité des cellules se traduit par

$$\nabla \cdot \mathbf{v} = \gamma P.$$

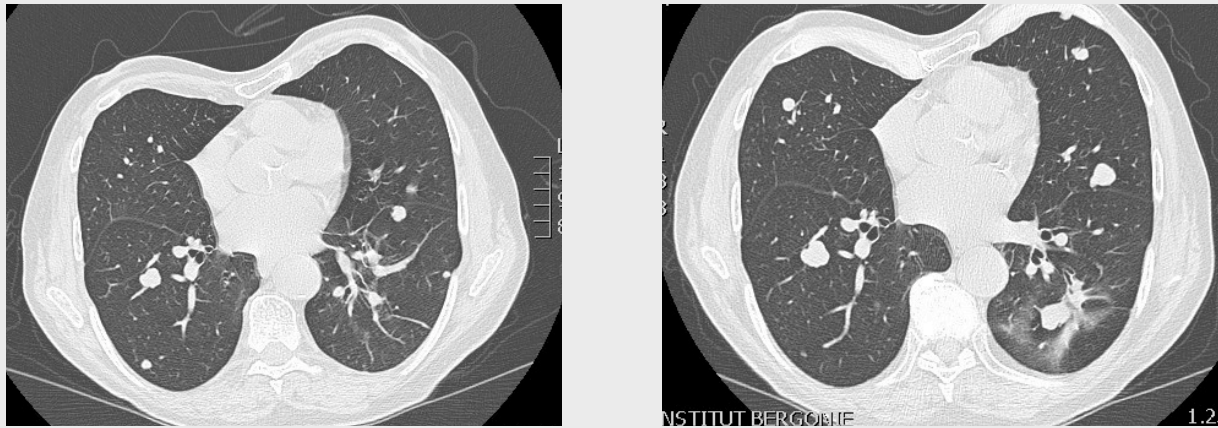
Description du mouvement

Pour pouvoir décrire le mouvement des cellules nous supposons que le mouvement est de type fluide Newtonien ou visco-élastique.

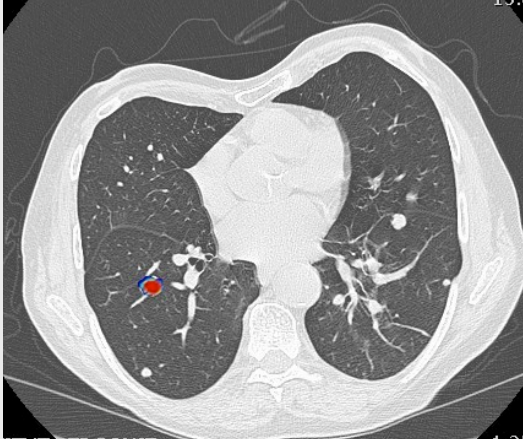
Estimation de paramètres

A l'aide de séries d'images médicales, nous récupérons les paramètres de nos modèles mathématiques. Les paramètres sont adaptés à chaque patient.

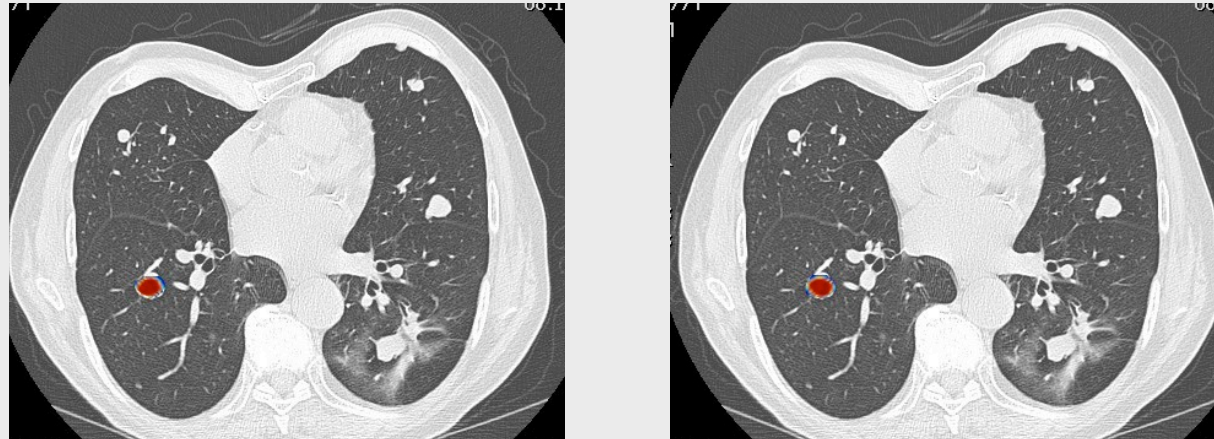
Données médicales



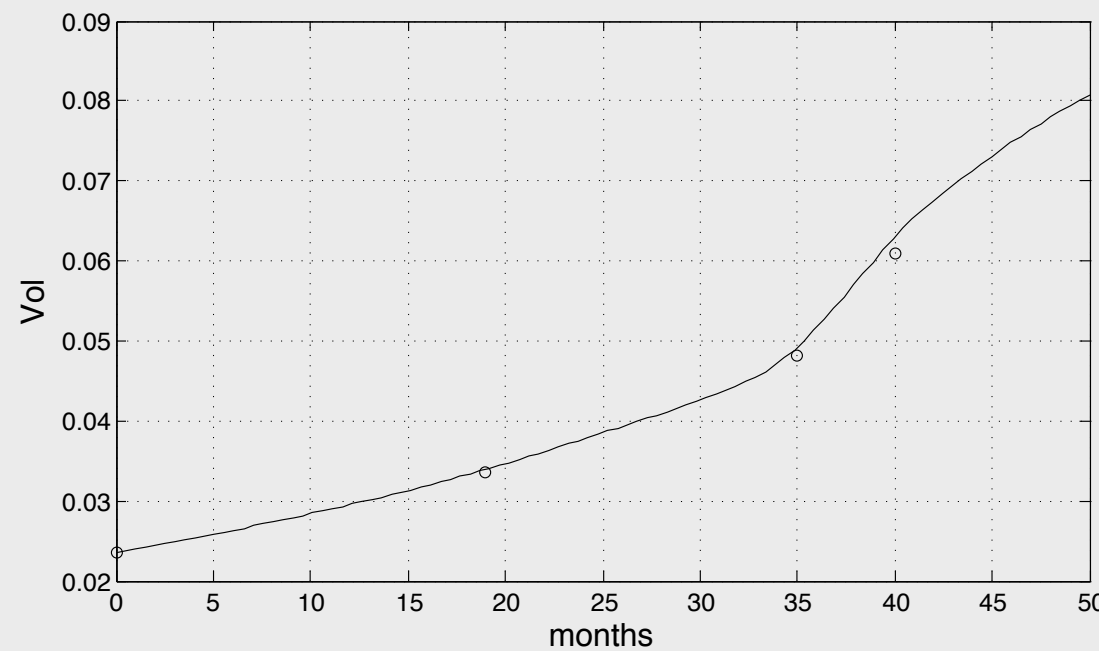
Simulations



Prédiction

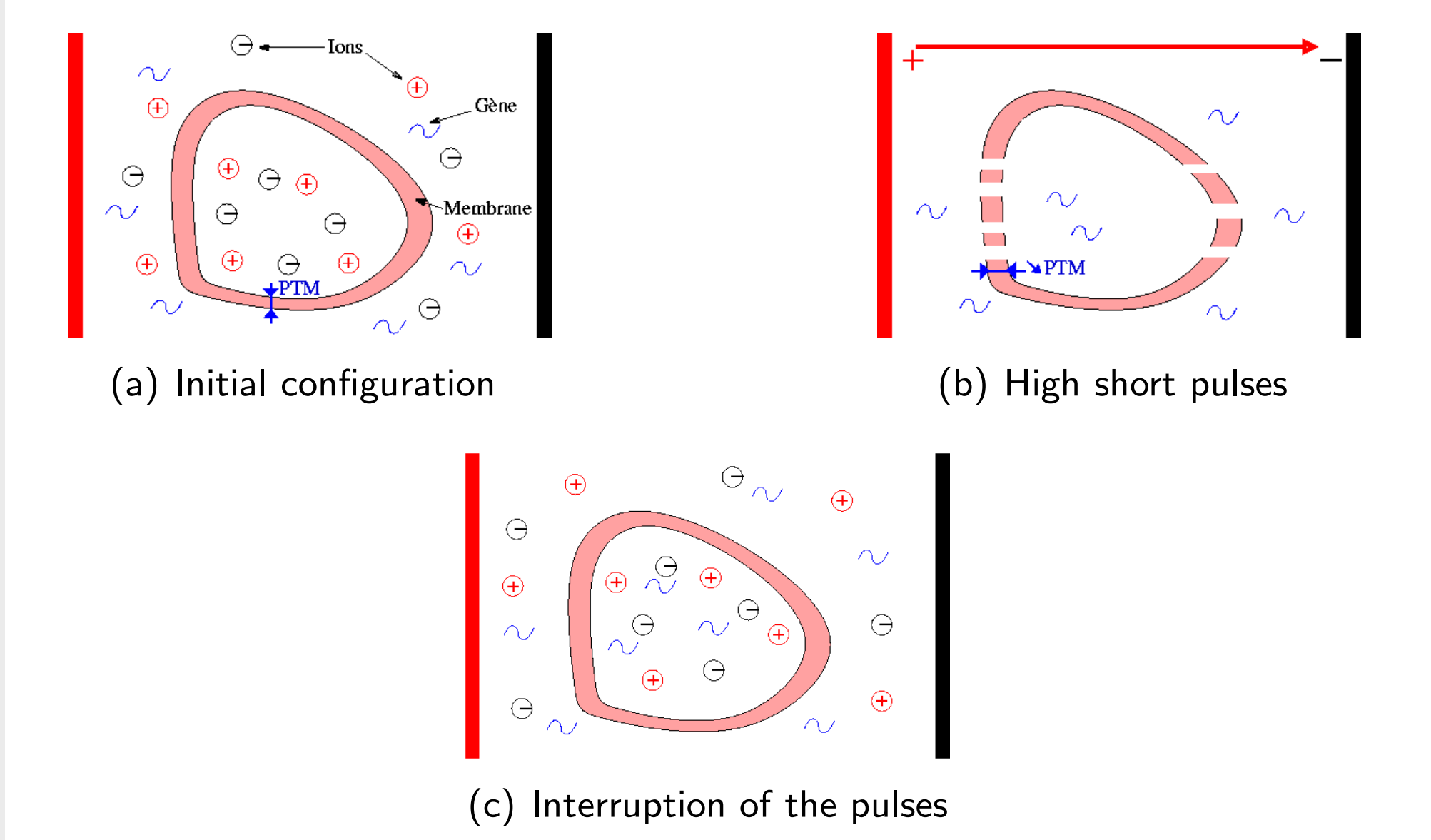


Estimation du volume



Electroporation à l'échelle cellulaire

Principe de l'électroporation



On notera h l'épaisseur relative de la membrane et les conductivités interne et externe par σ_{int} , σ_{ext} .

Le potentiel électrique est alors calculé par

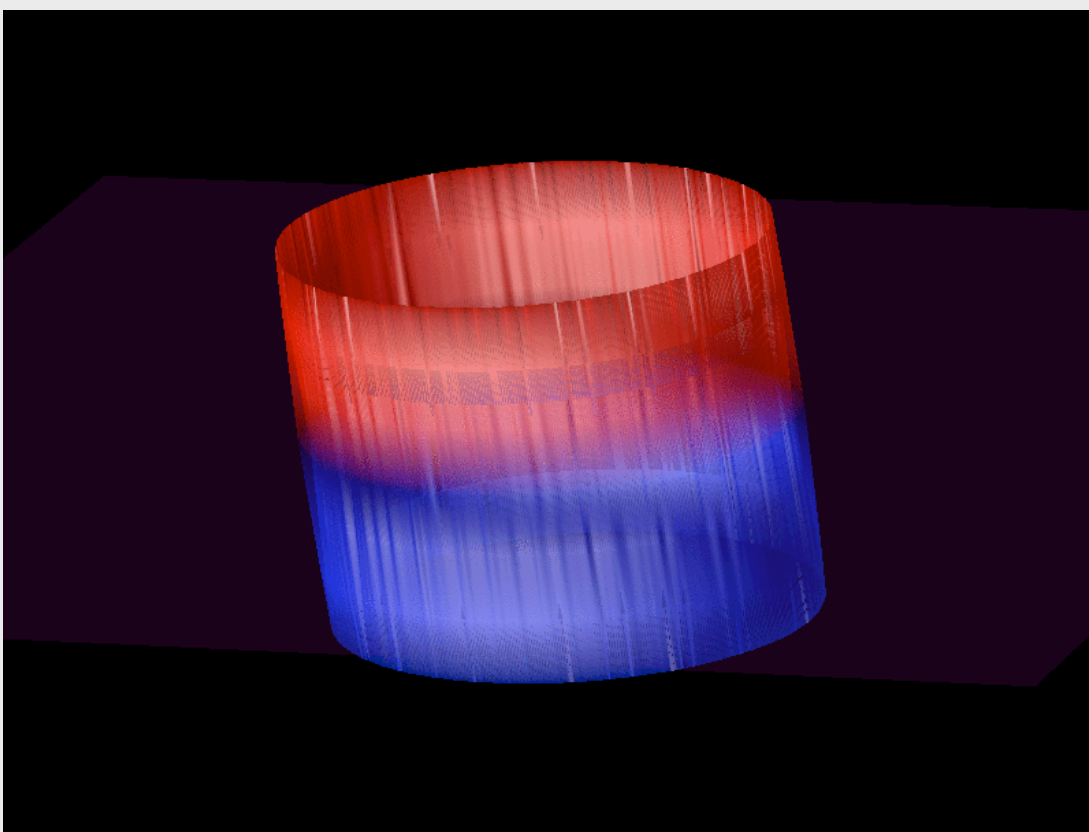
$$\begin{aligned}\Delta u &= 0, \text{ dans } O_{\text{ext}} \cup O_{\text{int}}, \\ [\sigma \partial_n u] &= 0, \\ C_m \partial_t [u] + S_m [u] &= h \sigma_{\text{int}} \partial_n u, \\ &+ \text{b.c.}\end{aligned}$$

L'épaisseur relative satisfait au modèle LLG

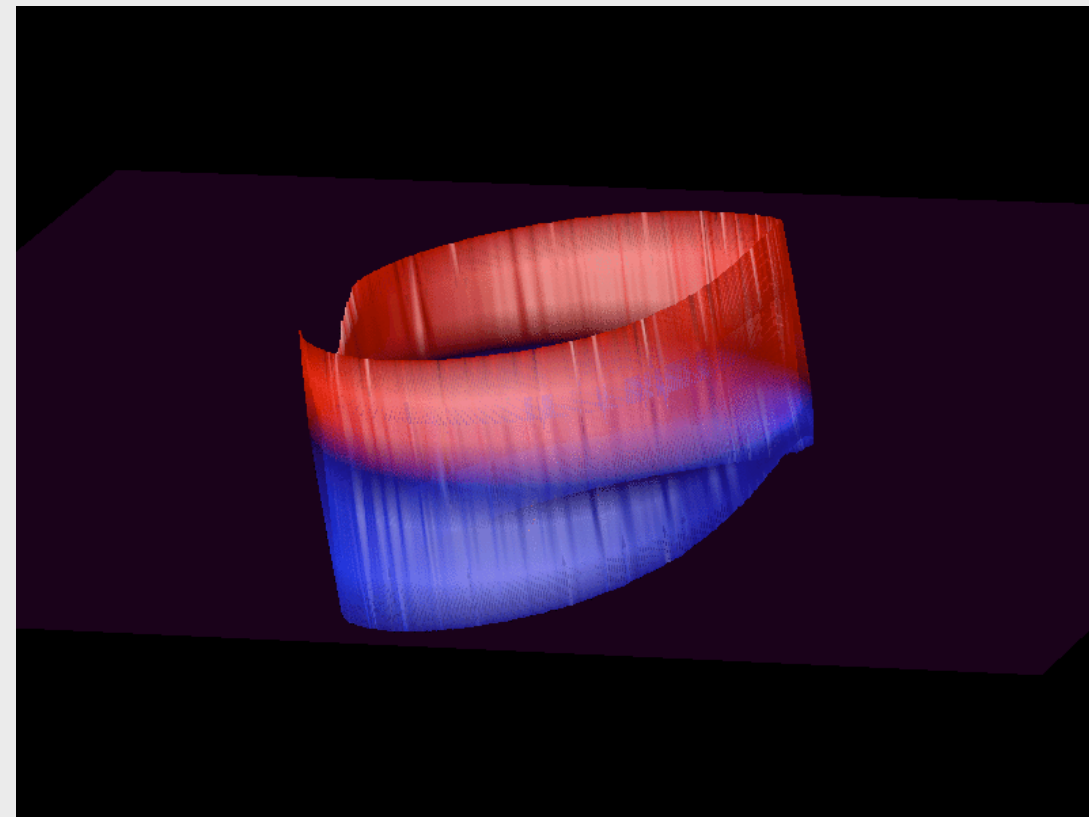
$$h = h_{\text{ext}} + h_{\text{int}} = \max(0, \nabla u^+ \cdot \mathbf{n}_{\text{ext}}) + \max(0, \nabla u^- \cdot \mathbf{n}_{\text{int}}).$$

Simulations numériques

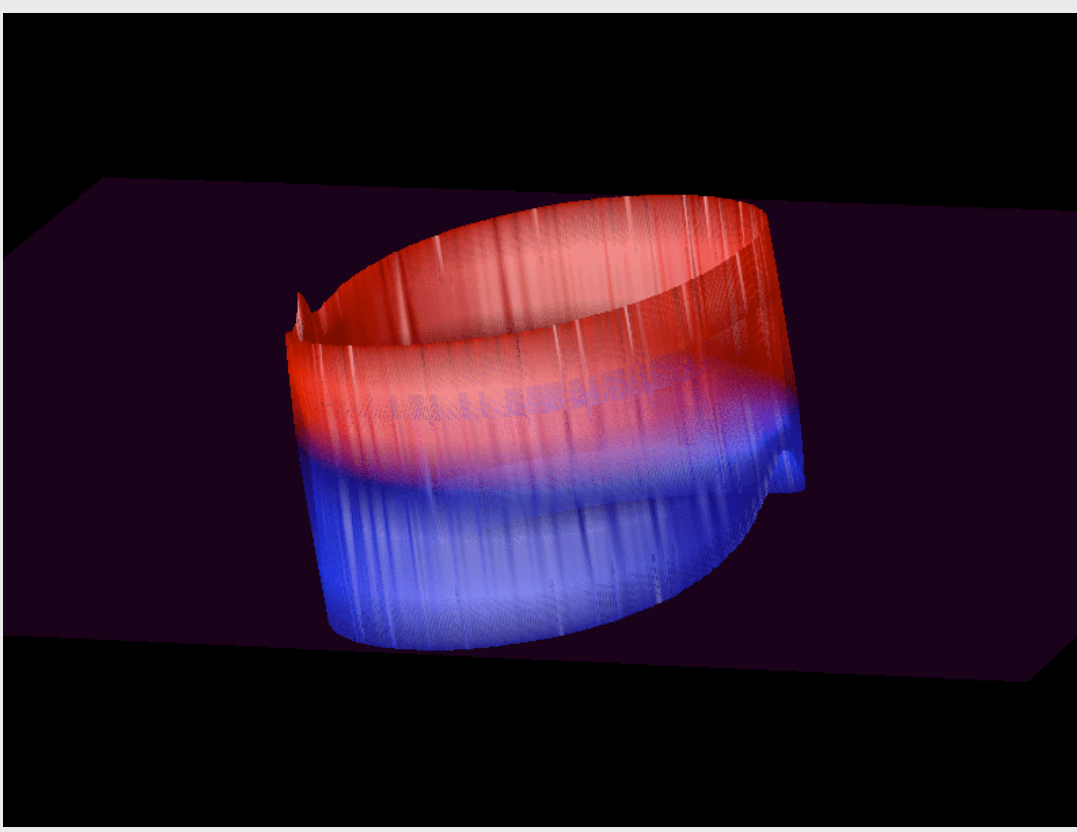
On applique le potentiel au temps initial et on observe l'évolution de la membrane cellulaire.



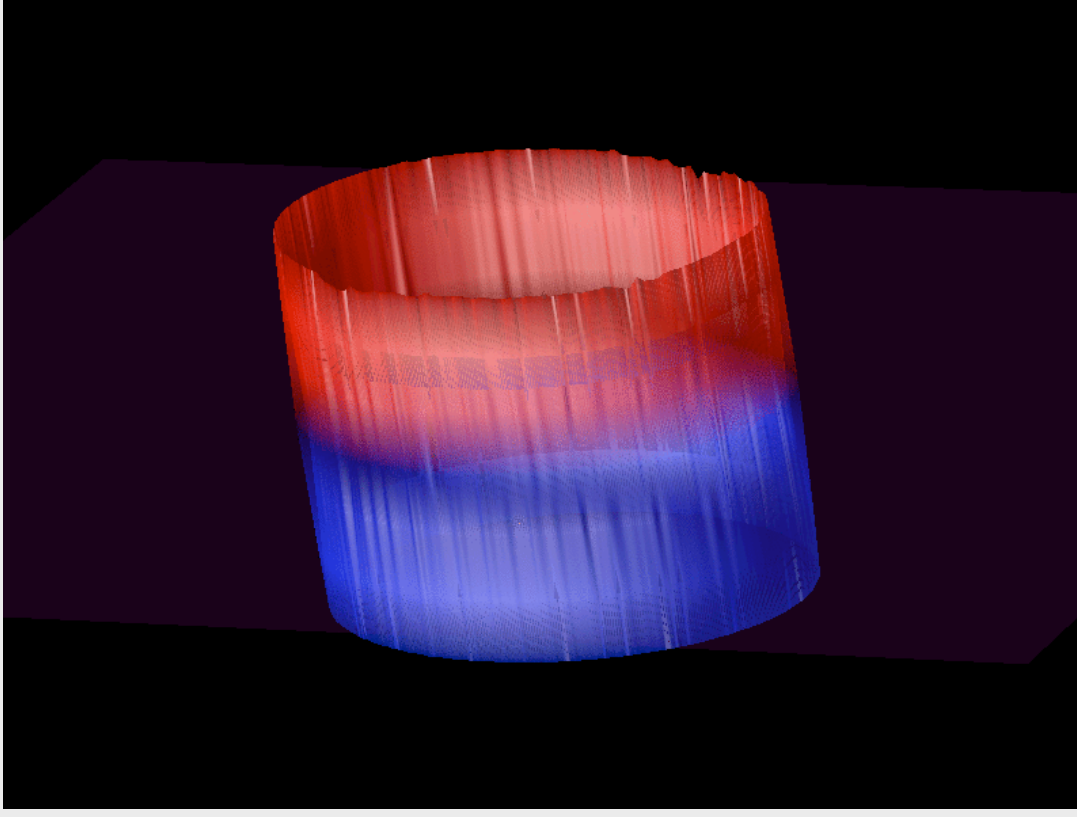
Temps initial



Electroporation



Orientation des dipoles

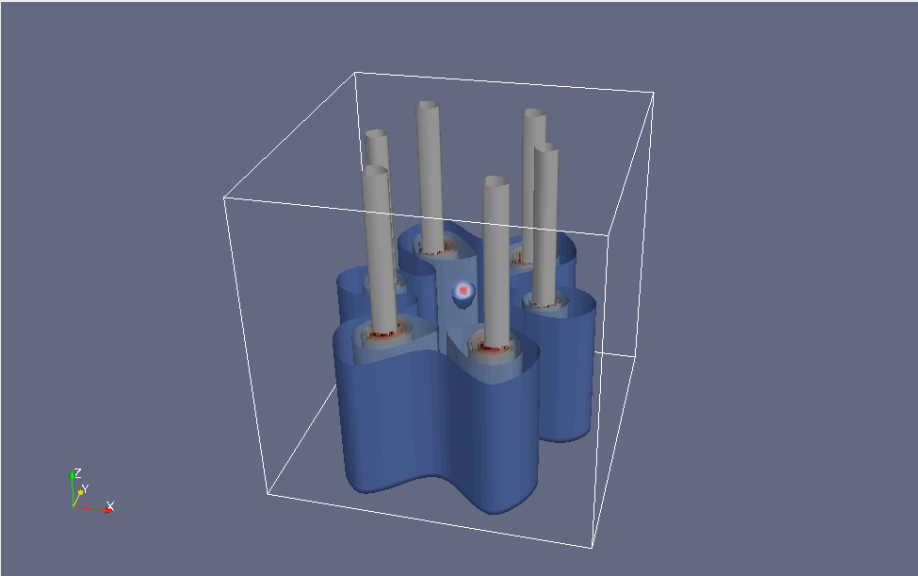


Retour à l'équilibre

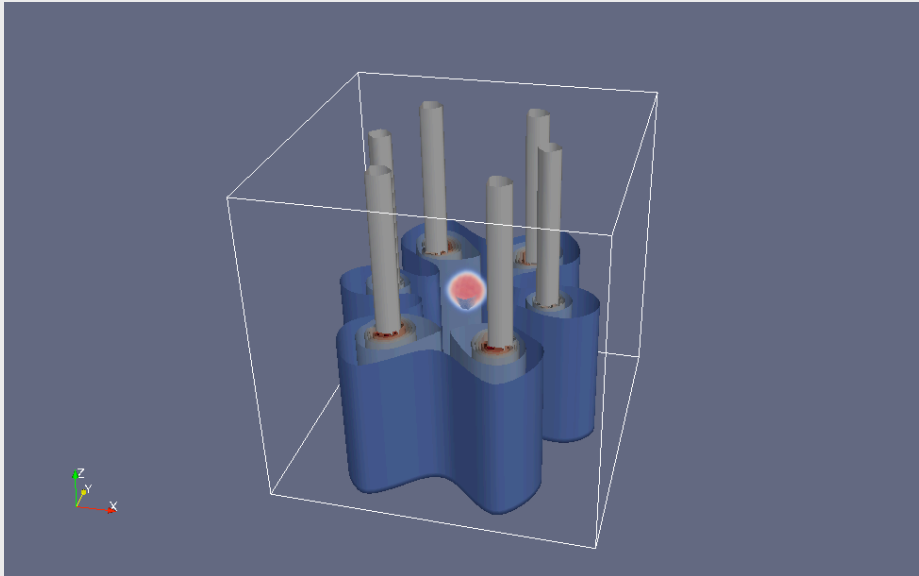
Application

Avec ce modèle, on peut déjà évaluer l'effet de l'électrochimiothérapie sur la croissance tumorale et la reprise de cette croissance après traitement. Eventuellement, nous pourrions utiliser ces modèles pour optimiser l'électrochimiothérapie.

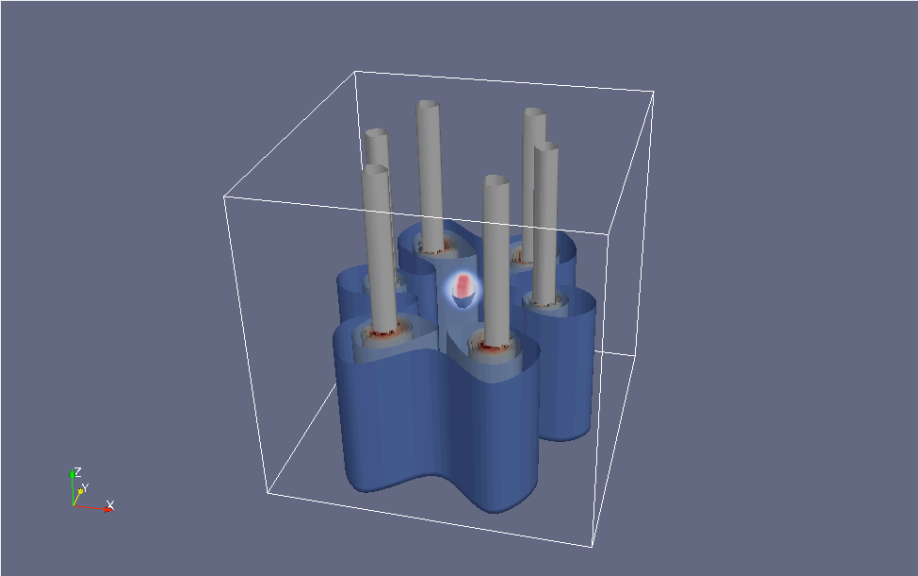
Tumeur initiale



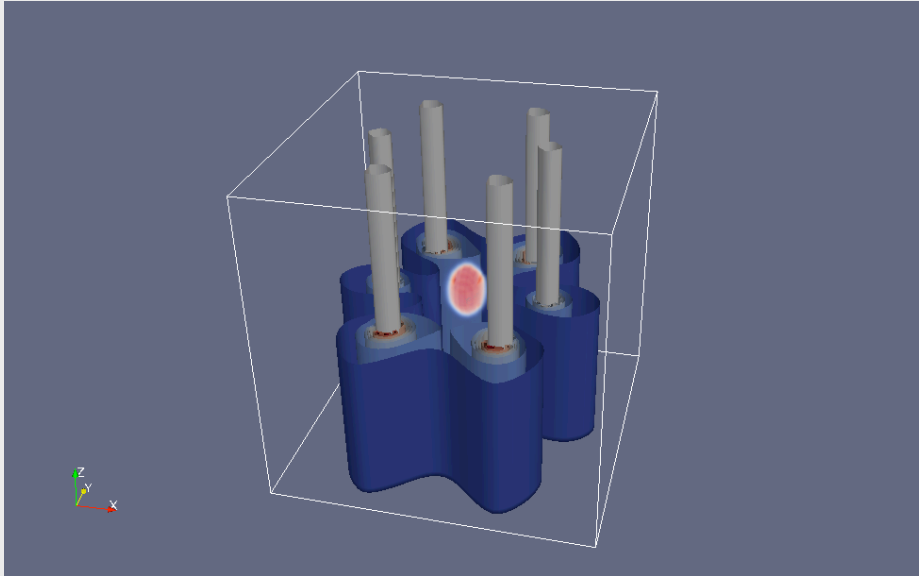
Croissance



Electrochimiothérapie



Tumeur finale



Perspectives

Nous avons développé un modèle mathématique de la croissance tumorale qui rend compte de nombreux effets biologiques (effets mécaniques, cycle cellulaire, toxicité...) et un modèle cellulaire d'électroporation.

Plusieurs directions de développement sont explorées.

Complexification des modèles

- ↳ Apoptose, nécrose.
- ↳ Régulation génétique.
- ↳ Ajout d'autres facteurs extérieurs ou signaux.
- ↳ Modélisation plus fine du mouvement.
- ↳ Couplage avec le processus d'angiogénèse.

Modèle macro

- ↳ Prise en compte des courants ioniques.
- ↳ Augmentation du volume cellulaire.
- ↳ Electroporation de cellules connectées.

Modèle micro

Validation des modèles

- ↳ Données expérimentales.
- ↳ Modèles animaux et cliniques.

Références

Site web de l'ARC : <http://www.math.u-bordeaux1.fr/ArcC3MB/>

Site web de l'EPI MC2 : <http://www.math.u-bordeaux1.fr/MAB/mc2/>

Site web de l'UMR 8121 (IGR) : http://www.igr.fr/?p_id=365

Site web du laboratoire de Versailles : <http://www.math.uvsq.fr/laboratoire/presang.html>