

Journées

ÉQUATIONS AUX DÉRIVÉES PARTIELLES

Forges-les-Eaux, 7 juin–11 juin 2004

Emmanuel Grenier

Quelques modèles en médecine

J. É. D. P. (2004), Exposé n° VI, 23 p.

<http://jedp.cedram.org/item?id=JEDP_2004____A6_0>

cedram

Article mis en ligne dans le cadre du

Centre de diffusion des revues académiques de mathématiques

<http://www.cedram.org/>

Quelques modèles en médecine

Emmanuel Grenier

1. Introduction

L'objectif de ces quelques pages est de présenter deux essais de modélisation, un en cancérologie et l'autre en neurologie, et au passage quelques petits modèles d'échanges ioniques, de croissance tumorale ou de vascularisation. L'idée directrice est de "mettre en équations" diverses pathologies afin de pouvoir les "reproduire" par simulation numérique, et ce avec deux objectifs en vue.

D'une part le simple fait de vouloir faire un modèle cohérent amène à explorer la littérature sur le sujet avec un regard nouveau, différent de celui que portent les médecins sur leur propre discipline. Des questions inhabituelles apparaissent très rapidement (comment une cellule répartit elle l'énergie disponible ? combien y a t il de cellules d'un type donné ?) ce qui enrichit la vision du sujet. Mettre ensemble des connaissances venant de domaines différents (physiologie, anatomie, génétique) et de les rendre "quantitatives" et non plus seulement "qualitatives" amène à les discuter, à les mettre en perspective. En ce sens, le modèle obtenu contient plus de choses que l'ensemble des mécanismes de base qui le composent, puisque ces mécanismes ont été placés et étudiés les uns par rapport aux autres. Modéliser une pathologie est une bonne façon de l'étudier et de structurer précisément les connaissances afférentes.

L'autre objectif est d'aider à la décision d'essais pharmaceutiques. En effet de tels essais cliniques coûtent très chers et sont délicats à mettre en place. Toute indication *a priori* sur l'efficacité d'une nouvelle stratégie thérapeutique est bonne à prendre pour pousser ou au contraire freiner les études. Cet objectif n'est pas si utopique que cela, car des résultats préliminaires dans ce sens commencent à apparaître.

Remerciements

L'auteur tient à remercier JP Boissel, J. Bricca, MA Dronne, M. Hommel et B. Ribba pour de multiples discussions sur les sujets présentés.

2. Modèles en cancérologie

2.1. Introduction

Le déroulement d'un cancer est complexe et peut être divisé en plusieurs étapes:

- Mutations génétiques: l'ADN de quelques cellules se modifie, sous l'action de facteurs chimiques, de rayonnement, ... La plupart des cellules qui subissent une mutation ne sont pas viables très longtemps et meurent, ou du moins ne se reproduisent pas. Certaines mutations toutefois touchent la régulation du cycle cellulaire et la régulation de la mort cellulaire. Lorsque le cycle cellulaire est dérégulé, les cellules peuvent se mettre à se multiplier anarchiquement, et sans aucun contrôle. C'est une des premières étapes d'un cancer.
- Lutte contre le système immunitaire: les cellules tumorales sont repérées par le système immunitaire qui va tenter de les éliminer. Les interactions entre ces deux combattants sont beaucoup plus complexes qu'il n'y paraît. De nombreuses tumeurs sont éliminées à ce stade, mais pas toutes.
- Croissance de la tumeur: les cellules se multiplient pour former une tumeur approximativement sphérique. Cette tumeur est nourrie par diffusion de nutriments depuis les tissus sains. Plus la tumeur croît, et moins les cellules de son centre reçoivent de nutriments.... ces dernières finissent donc par mourrir de faim. Une tumeur ne peut donc pas croître indéfiniment de la sorte.
- Angiogenèse: les cellules cancéreuses émettent alors des signaux chimiques qui "attirent" les vaisseaux sanguins. La tumeur devient vascularisée, i.e. irriguée de sang par les vaisseaux nouvellement formés. Les nutriments arrivent alors en grande quantité aux cellules tumorales, qui peuvent se multiplier rapidement.
- Métastases: des cellules quittent la tumeur principale pour passer dans la circulation sanguine et ressortir à d'autres endroits du corps pour former des tumeurs secondaire, dites métastases.

Bien sûr il ne s'agit là que grandes lignes. Certaines tumeurs sautent des étapes, d'autres restent coincées à certains stades. Le déroulement précis dépend alors de l'organe concerné, et pour un organe donné du type précis de cancer considéré. Les quatre derniers points donnent lieu à des modèles mathématiques que nous allons maintenant présenter brièvement.

2.2. Modèles d'immunité

2.2.1. Principes

La présentation suit N. Bellomo. La compétition avec le système immunitaire est particulièrement cruciale au tout début du processus tumoral. Les cellules cancéreuses entrent en compétition avec le système immunitaire, de façon assez subtile: les cellules immunitaires tentent de tuer les cellules cancéreuses, certes, mais

les cellules cancéreuses tentent de les inactiver, sachant qu'une cellule immunitaire désactivée nourrit les cellules cancéreuses au lieu de les attaquer !

La modélisation repose sur la distinction de plusieurs populations différentes de cellules: cancéreuses, immunitaires et autres.

Une cellule cancéreuse est caractérisée par son activité, variable qui évolue entre -1 et $+1$. Elle est dite dormante si son activité est négative ou agressive (vis à vis du système immunitaire) si son activité est positive.

De façon symétrique une cellule immunitaire a une activité (toujours comprise entre -1 et $+1$). Elle sera destructrice de cellules cancéreuses si elle a une activité positive, ou au contraire coopérante (fourniture de nourriture) si son activité est négative.

Pour les cellules saines, l'activité consiste à nourrir les cellules cancéreuses.

Au cours du temps les cellules "maturent" et voient leur activité augmenter. Ainsi une cellule cancéreuse sera de plus en plus agressive avec le temps alors qu'une cellule immunitaire sera de plus en plus destructrice avec le temps.

A noter la possibilité plutôt inattendue de coopération entre cellules immunitaires et cellules cancéreuses.

L'activité d'une cellule évolue par maturation mais aussi par rencontre avec d'autres types de cellules (voir paragraphe suivant).

2.2.2. Mise en équations

On se place dans le cas homogène en espace. Chaque population de cellules est décrite par une densité $f_i(t, u)$ avec $i = 1$ pour les cellules cancéreuses, $i = 2$ pour les cellules immunitaires et $i = 3$ pour les autres cellules. D'autre part u est l'activité ($-1 \leq u \leq 1$).

Chaque densité f_i évolue suivant l'équation

$$\frac{\partial f_i}{\partial t} = I + J + P - D$$

où

- I décrit la maturation des cellules, avec une vitesse $c_i(u)$. Comme u reste entre -1 et 1 , $c_i(1) = 0$ et c_i est toujours positive.

$$I = -\partial_u(c_i(u)f)$$

Typiquement on prend

$$c_i(u) = \alpha_i(1 - u)$$

avec α_i constantes.

- J décrit les interactions conservatives entre deux types de cellules: une cellule de type i d'activité v interagit avec une cellule de type j d'activité w et voit son activité passer à u . La probabilité que ces deux types de cellules se rencontrent et interagissent est $\eta_{ij}(v, w)$. La probabilité de transition est $\psi_{ij}(v, w; u)$. On notera

$$T_{ij}(v, w; u) = \eta_{ij}(v, w)\psi_{ij}(v, w; u)$$

- P décrit les interactions prolifératives: i, v interagit avec j, w pour donner une nouvelle cellule i, w . Probabilité de prolifération $\phi_{ij}(v, w; u)$, taux de prolifération $p_{ij}(v, w)$. On note

$$P_{ij}(v, w; u) = p_{ij}(v, w)\phi_{ij}(v, w; u)$$

- D décrit la mort par des rencontres destructives: i, v meurt au contact de j, w .

L'équation complète est alors

$$\begin{aligned} \frac{\partial f_i}{\partial t}(t, u) + \frac{\partial}{\partial x} [c_i(t, u) f_i(t, u)] = \\ \sum_{j=1}^n \int_{-1}^1 \int_{-1}^1 [T_{ij}(v, w; u) + P_{ij}(v, w; u)] f_i(t, v) f_j(t, w) dv dw \\ - f_i(t, u) \sum_{j=1}^n \int_{-1}^1 [\eta_{ij}(u, w) + d_{ij}(u, w)] f_j(t, w) dw \end{aligned}$$

La quantité macroscopique la plus intéressante est

$$n_i(t) = \int_{-1}^1 f_i(t, u) du$$

nombre total de cellules de type i .

Pour définir précisément le modèle il faut maintenant définir chaque probabilité. Plutôt que de tout détailler on ne donnera ici que l'état moyen $m_{ij}(v, w)$ après interaction.

Décrivons tout d'abord les interactions conservatrices d'une cellule tumorale v lorsqu'elle rencontre une cellule immunitaire w :

- si $v > 0$ (cellule cancéreuse agressive):
 - si $w > 0$ alors $m_{12}(v, w) = v - \beta_{12}^+ wv$: la cellule cancéreuse rencontre une cellule immunitaire active qui l'attaque et fait diminuer son activité. La constante β_{12}^+ est choisie de telle sorte que l'état de sortie soit toujours supérieur à -1 .
 - si $w < 0$ alors $m_{12}(v, w) = v - \beta_{12}^- w(1-v)$. La cellule cancéreuse rencontre une cellule immunitaire coopérante qui améliore son activité.
- si $v < 0$ (cellule cancéreuse dormante):
 - si $w > 0$ alors $m_{12}(v, w) = v$: la cellule cancéreuse est inactive et n'est pas agressée par la cellule immunitaire active.
 - si $w < 0$ alors $m_{12}(v, w) = v - \beta_{12}^- w(1-v)$: la cellule cancéreuse inactive voit son activité augmentée au contact d'une cellule immunitaire coopérante.

Décrivons maintenant les interactions conservatrices d'une cellule immunitaire v avec une cellule tumorale w

- si $w > 0$ alors $m_{21}(v, w) = v - \beta_{21}w(1 + v)$: l'état d'une cellule immunitaire diminue au contact d'une cellule cancéreuse agressive.
- si $w < 0$ alors $m_{12}(v, w) = v$: l'état d'une cellule immunitaire reste inchangée au contact d'une cellule cancéreuse inactive.

Il reste à décrire les interactions destructrices et proliférantes. Soit

$$\mu_{ij}(u, w) = p_{ij}(u, w) - d_{ij}(u, w)$$

le bilan entre prolifération et destruction lors d'une rencontre. A priori lors d'une prolifération, la cellule fille est dans le même état que la cellule mère.

- Cellules tumorales
 - Si $v > 0$ et $w > 0$, $\mu_{12}(v, w) = -\delta_{12}w$: mort de cellules cancéreuses actives au contact de cellules immunitaires actives.
 - Si $v > 0$ et $w < 0$, $\mu_{12}(v, w) = -\gamma_{12}vw$: prolifération de cellules cancéreuses actives au contact de cellules immunitaires coopérantes.
 - Si $v < 0$, $\mu_{12}(v, w) = 0$: rien ne se passe quand les cellules cancéreuses sont inactives.
 - Si $v > 0$, $\mu_{13}(v, w) = \gamma_{13}vw$: prolifération de cellules cancéreuses actives au contact des autres cellules qui les nourrissent.
- Cellules immunitaires: de façon similaire:
 - Si $w > 0$, $\mu_{21}(v, w) = \gamma_{21}w$,
 - Si $w < 0$, $\mu_{12}(v, w) = 0$.

Les équations sur les f_i sont des équations de type cinétique avec collision. L'espace des "vitesses" u est borné et tous les noyaux de collision sont réguliers et bornés ... ce qui simplifie l'analyse mathématique !

2.3. Croissance de tumeurs avasculaires

Une tumeur avasculaire est une tumeur qui n'est pas encore vascularisée, i.e. qui n'est pas irriguée par des vaisseaux sanguins. De ce fait les nutriments arrivent par diffusion à partir de la zone saine. Présents en quantité normale en dehors de la tumeur, ils diffusent à travers elle jusqu'à son centre (en étant partiellement absorbés par les cellules tumorales). Les tumeurs avasculaires ont tendance à être sphériques. Du coup la quantité de nutriments qu'elles absorbent par diffusion est proportionnelle à leur surface de contact avec l'extérieur, c'est-à-dire au carré du rayon, alors que leurs besoins nutritionnels sont proportionnels au cube du rayon. Elles ne peuvent donc pas croître indéfiniment, et leur rayon est limité. C'est précisément ce phénomène que veulent capter les modèles de tumeurs avasculaires.

Typiquement un tumeur avasculaire est composée de trois zones concentriques:

- une zone externe en pleine croissance, composée de cellules tumorales en multiplication
- un zone intermédiaire de cellules tumorales vivantes, mais quiescentes (i.e. qui ne se multiplient pas)
- une zone centrale composée de cellules tumorales mortes par manque de nutriments. Elles meurent de nécrose (mort assez brutale, "explosion" des cellules).

Nous présenterons deux modèles de croissance avasculaire. Pour plus de détails, voir [7].

2.3.1. Un modèle à frontière libre

Le problème est naturellement à frontière libre puisque l'étendue de la tumeur est a priori inconnue (c'est précisément cela qu'il faut calculer). Soit $\Omega(t)$ la tumeur, de bord $\Gamma(t)$.

La première étape consiste à décrire la diffusion des nutriments (oxygène, glucose,...). Soit $c(t, x)$ la concentration de nutriments (sans distinction de nature pour simplifier). Les nutriments diffusent dans $\Omega(t)$ ce qui conduit à

$$\epsilon_0 \partial_t c = \Delta c - \lambda c \quad (1)$$

avec $\lambda > 0$ et $\epsilon_0 > 0$.

- λ modélise l'absorption de nutriments par les cellules cancéreuses. Pour être plus précis, λ devrait être proportionnelle au nombre de cellules vivantes ...
- ϵ_0 est le rapport entre l'échelle de temps de diffusion des nutriments et l'échelle de temps de croissance de la tumeur. Typiquement les nutriments diffusent en quelques minutes alors que la tumeur croît à l'échelle de quelques jours, donc ϵ_0 est de l'ordre de 1/10000 voire moins.

Au bord de la tumeur, la concentration en nutriments est normale et constante

$$c = c_0 \quad \text{sur} \quad \Gamma(t) \quad (2)$$

où c_0 est une constante fixe.

Dans la limite $\epsilon_0 \rightarrow 0$, les équations (1,2) deviennent

$$\Delta c - \lambda c = 0 \quad \text{dans} \quad \Omega(t), \quad (3)$$

avec condition aux limites (2).

La deuxième étape consiste à décrire la vie et la mort des cellules tumorales. Pour cela on distingue trois types de cellules

- P : les cellules proliférantes, qui se multiplient.
- Q : les cellules quiescentes, qui survivent mais ne se multiplient pas.

- D : les cellules mortes de nécrose.

Reste à décrire la dynamique entre ces diverses populations

- $P \rightarrow Q$: les cellules proliférantes deviennent quiescentes par manque de nutriments si $c < c_0$. La transition a lieu avec une probabilité

$$K - Q(c) = k_Q(c_0 - c)_+$$

où k_Q est une constante.

- $P \rightarrow D$: les cellules proliférantes meurent par manque de nutriments si $c < c_0$. Transition avec une probabilité

$$K_A(c) = k_Q(c_0 - c)_+.$$

- Multiplication de P : division cellulaire avec probabilité

$$K_B(c) = k_B C.$$

- $Q \rightarrow P$: les cellules quiescentes redeviennent proliférantes en présence de nutriments

$$K_P(c) = k_P C$$

- $Q \rightarrow D$: mort par manque de nutriments

$$K_D(c) = k_D(c_0 - c)_+$$

- disparition des cellules mortes par phagocytose (destruction par le système immunitaire et évacuation des déchets), avec une probabilité K_R .

La troisième étape consiste à décrire l'évolution de $\Gamma(t)$. Pour cela on remarque que la prolifération des cellules de type P et la destruction de cellules D conduit à une variation du nombre total de cellules tumorales. En faisant l'hypothèse que la densité de cellule est constante

$$P + Q + D = \text{constante} = N,$$

on est amené à considérer la tumeur comme incompressible. Les cellules se déplacent avec une vitesse v qu'il faut modéliser.

Une approche classique consiste à utiliser la loi de Darcy qui décrit les écoulements dans un milieu poreux. Ceci conduit à supposer que le champ de vitesse v découle d'un potentiel σ

$$v = \nabla \sigma$$

où σ est la pression. Le bord $\Gamma(t)$ de la tumeur se déplace avec la vitesse v . Il reste à prescrire σ sur $\Gamma(t)$ pour clôturer le système.

Une hypothèse classique est d'écrire que la pression est proportionnelle à la tension de surface sur le bord, soit

$$\sigma = \gamma\kappa \quad \text{sur} \quad \Gamma(t),$$

γ étant une constante positive.

Ceci conduit au système d'équations suivant

$$\frac{\partial P}{\partial t} + \operatorname{div} (Pv) = (K_B(C) - K_Q(C) - K_A(C))P + K_P(C)Q,$$

$$\frac{\partial Q}{\partial t} + \operatorname{div} (Qv) = K_Q(C)P - (K_P(C) + K_D(C))Q,$$

$$\frac{\partial D}{\partial t} + \operatorname{div} (Dv) = K_A(C)P + K_D(C)Q - K_R D.$$

avec

$$v = \nabla\sigma,$$

$$N\Delta\sigma = K_B(C)P - K_R D,$$

$$\sigma = \gamma\kappa \quad \text{sur} \quad \Gamma(t),$$

en gardant en mémoire que l'interface $\Gamma(t)$ se déplace avec la vitesse v (l'approximation $\epsilon_0 = 0$ a été faite ici).

2.3.2. Un modèle simplifié

Une grande partie des difficultés mathématiques du modèle précédent persiste sous les deux hypothèses simplificatrices suivantes

- Les cellules mortes sont immédiatement déblayées par le système immunitaire: $K_R \gg 1$, ce qui donne $D = 0$.
- Il n'y a pas de cellules quiescentes: $Q =$ (tout simplement en supposant que soit toute cellule tumorale vivante se multiplie).

Bien sûr dans ce cas $P = 1$ et toute la dynamique repose sur c et sur $\Gamma(t)$. Le système simplifié est le suivant

$$\epsilon_0 \frac{\partial c}{\partial t} = \Delta c - \lambda c \quad \text{dans} \quad \Omega(t),$$

$$c = \bar{c} \quad \text{sur} \quad \partial\Omega(t),$$

$$\Delta\sigma = \mu(c - \tilde{c}) \quad \text{dans} \quad \Omega(t),$$

$$\sigma = \gamma\kappa \quad \text{sur} \quad \partial\Omega(t),$$

$$\frac{\partial\sigma}{\partial n} = V_n \quad \text{sur} \quad \partial\Omega(t).$$

la dernière équation décrivant le mouvement de l'interface (V_n vitesse normale de l'interface $\Gamma(t)$).

Il est aussi possible de considérer la limite $\epsilon_0 = 0$. Nous sommes en présence d'une équation parabolique (ou elliptique) dans un domaine variable, avec frontière libre, la dynamique de cette frontière étant régie par la solution de cette équation elliptique, avec condition au bord liée à la courbure.

Présentons maintenant quelques résultats numériques sur ce système réduit, résultats obtenus par A. Friedman et coauteurs [7].

- Existence pour toute donnée initiale (voir [7] pour un énoncé précis)
- Unicité de la solution stationnaire radiale, de rayon R , de profil $c(r)$ si $\bar{c} < \bar{c}$: pour cette solution il y a équilibre entre les naissances de cellules et la mortalité par manque de nutriments.
- Convergence exponentielle de toute solution vers la solution stationnaire si ϵ_0 est assez petit: une tumeur initialement petite croit jusqu'à atteindre un équilibre entre apport en nutriments par diffusion / mort par nécrose. Une tumeur initialement trop grande diminue en "mourant de faim".
- Si ϵ_0 est assez grand, le rayon de la tumeur peut tendre vers l'infini: si la tumeur prolifère extrêmement rapidement elle n'a pas besoin de se vasculariser pour atteindre des grandes tailles, éventuellement léthales.

Les tumeurs non vascularisées ont tendance à être à symétrie sphérique. La rupture éventuelle de leur symétrie est bien sûr un point à étudier, aussi bien théoriquement qu'expérimentalement.

A. Friedman [7] et coauteurs ont obtenu le résultat suivant

- Existence de solutions stationnaires non symétriques par bifurcation:

$$r = R + \epsilon \cos(l\theta) + \sum_{n \geq 2} \epsilon^n \lambda_n(\theta),$$

avec paramètre de bifurcation

$$\gamma = \gamma_0 + \sum_{n \geq 1} \epsilon^n \gamma_n.$$

Valeur du paramètre de bifurcation explicite (fonctions de Bessel).

- Existence locale de solutions autour de cette bifurcation.
- Stabilité asymptotique de la solution symétrique pour ϵ assez petit.

2.3.3. Modèle à plusieurs frontières libres

En suivant toujours A. Friedman [7] on sépare la tumeur en deux zones, ce qui conduit, en se plaçant en symétrie radiale pour simplifier, à

- une zone nécrotique: $\tilde{D} = \{r < \sigma(t)\}$
- une zone proliférante: $\tilde{P} = \{\sigma(t) < r < R(t)\}$,

ce qui conduit à deux frontières libres. Les résultats sont alors les suivants [7]

- Existence d'une solution stationnaire.
- Solution stationnaire stable par petites perturbations.
- Multiplicité de la solution stationnaire possible en présence d'inhibiteurs.

2.4. Angiogenèse

La présentation suit les travaux de Chaplain.

2.4.1. Principe

Au début une tumeur n'est pas vascularisée et reçoit ses nutriments uniquement par diffusion depuis les cellules voisines. Ainsi alimentée la tumeur peut croître, jusqu'à regrouper environ 10^6 cellules, soit une taille de l'ordre du millimètre. Au delà, la diffusion est insuffisante pour la nourrir, car sa consommation est proportionnelle au volume alors que le flot de nutriments est proportionnel à sa surface et qu'elle est essentiellement sphérique.

La tumeur peut rester dans cet état fort longtemps (tumeurs dites "dormantes"). Pour continuer à croître la tumeur doit créer son propre réseau artériel et sanguin pour que du sang arrive directement en son cœur. Cette étape est appelée vascularisation. Son déroulement est alors le suivant:

- La tumeur sécrète un facteur angiogénique tumoral (TAF en anglais) qui diffuse dans les tissus environnants.
- En présence de TAF, les cellules endothéliales dégradent les parois des vaisseaux sanguins et migrent vers la tumeur.
- Ces cellules forment des petits canaux, des boucles, des branches, ... tout un réseau de capillaires qui s'approchent de la tumeur pour finalement la rejoindre et l'irriguer.
- Les nutriments sont alors transportés par le flot sanguin jusqu'à la tumeur qui peut continuer à croître.
- Le système vasculaire se remodèle en permanence.

2.4.2. Modèles mathématiques

Deux types de modèles:

- Modèles continus déterministes: en dimension 1 (Liotta et al., 1977; Zawicki et al., 1981; Balding et McElwain, 1985; Chaplain et Stuart, 1993; Byrne et Chaplain, 1995; Orme et Chaplain, 1996), en dimension 2 (Chaplain (1995), Orme et Chaplain (1996)). Ces modèles décrivent correctement la densité des filaments et la vitesse d'expansion du réseau. Ils sont toutefois incapables de décrire la structure et la morphologie du réseau capillaire, et tout aussi incapables de décrire la formation de boucles.
- Modèles probabilistes: voir par exemple Stokes et Lauffenburger (1991). Ces modèles probabilistes discrets à base d'équations différentielles stochastiques décrivent des réseaux capillaires réalistes (branchements, anastomoses).

2.4.3. Un exemple de modèle continu

Les composants du modèle sont les suivants:

- cellules endothéliales,
- facteur angiogénique tumoral (TAF)
- facteurs angiogéniques matriciels (MAF)

Mécanismes modélisés

- la tumeur secrète du TAF qui diffuse à l'extérieur.
- les cellules endothéliales sont sensibles au TAF et migrent vers les zones de fortes concentrations en TAF (par chimiotactisme).
- les cellules endothéliales produisent du MAF qui se fixe à la matrice extracellulaire et ne diffuse pas. Les cellules endothéliales sont également sensibles au TAF par chimiotactisme).

Notations:

- concentration en cellules endothéliales: n
- concentration en TAF: c
- concentration en MAF: f

Mise en équation:

$$\frac{\partial n}{\partial t} = D_n \Delta n - \nabla \cdot (\chi(c)n \nabla c) - \nabla \cdot (\rho(f)n \nabla f)$$

$$\frac{\partial f}{\partial t} = u(n, f),$$

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D\Delta c + v(c, n).$$

Dans ces équations, D_n est le coefficient de diffusion des cellules endothéliales, $\nabla \cdot (\chi(c)n\nabla c)$ est un terme de chimotaxis.

Le terme $u(n, f)$ décrit la production de MAF par les cellules. Typiquement

$$u(n, f) = \alpha n - \beta f,$$

le premier terme étant un terme de production, le second un terme de "clairance" modélisant la dégradation progressive du MAF dans le milieu extracellulaire.

Le terme $v(c, n)$ modélise la dégradation de TAF. Typiquement on peut prendre

$$v(c, n) = -\gamma c.$$

Bien sûr il est possible d'être plus fin dans la modélisation de u et de v . De nombreux autres phénomènes peuvent être pris en compte pour raffiner le modèle.

L'étude mathématique des problèmes de chimotaxis est déjà ancienne. Pour des travaux récents voir par exemple L. Corrias, B. Perthame, H. Zaag.

2.5. Métastases

La tumeur finit par envahir totalement l'organisme en créant des métastases, petites nouvelles tumeurs qui vont se développer dans d'autres organes. Pour cela il faut que quelques cellules tumorales se "détachent" de la tumeur pour passer dans la circulation sanguine avant d'en ressortir pour établir une nouvelle colonie dans des organes distants. Ceci provoque l'apparition d'une tumeur secondaire dans un autre tissu.

Décrivons maintenant un modèle de développement de métastases. Les cellules sont normalement liées entre elles par une "matrice extracellulaire" qui les empêche de se mouvoir librement. Pour créer des métastases, les cellules sont amenées à dégrader cette matrice extracellulaire, ce qui augmente leur motilité.

Les cellules tumorales synthétisent des metalloproteinases (MMP) (protéines qui dégradent la matrice extracellulaire). L'action de ces MMP peut être inhibée par d'autres agents chimiques, négligés ici.

Les ingrédients du modèle sont alors la densité n de cellules tumorales, la concentration en MMP m et l'état f de la matrice extracellulaire et les mécanismes modélisés sont les suivants

- mouvement aléatoire et réponse aux gradients de l'état de la matrice extracellulaire (Carter, 1965; Quigley et al., 1983; Lacovara et al., 1984; McCarthy et Furcht, 1984; Lawrence et Steeg, 1996) qui est dégradée par les MMP.
- La dégradation de l'ECM proportionnelle à la concentration en MMP.
- Les MMP diffusent à travers l'ECM et sont produits par les cellules tumorales.

Ceci conduit aux équations suivantes

$$\frac{\partial n}{\partial t} = \nabla \cdot (D(f, m)\nabla n) - \nabla \cdot (\gamma n\nabla f)$$

(mouvements aléatoires et chimiotactisme)

$$\frac{\partial f}{\partial t} = -w(n, f)$$

(où f décrit la dégradation de f)

$$\frac{\partial m}{\partial t} = D_m \Delta m + g(m, n) - h(m, n, f)$$

(combinaison d'un terme de diffusion, d'un terme de production par les cellules tumorales et d'un terme de dégradation).

Les simulations numériques montrent la diffusion des cellules tumorales dans le domaine, avec des concentrations non uniformes et apparition de régions de forte densité tumorale ("hotspots"), ce qui est qualitativement correct. Il est bien sûr possible de raffiner ce modèle en y ajoutant des termes de multiplication cellulaires par exemple.

2.6. Remarques

Ces quelques modèles présentés sont des modèles de base en cancérologie, que l'on retrouve sous d'innombrables variantes, plus ou moins complexifiés. Il est possible de les enrichir très rapidement en ajoutant des points d'entrée pharmacologiques, ce qui permet déjà de donner des indications sur le fonctionnement de certaines thérapies. Le lecteur est renvoyé à la bibliographie pour aller plus loin dans cette direction.

3. Modèles d'accidents vasculaires cérébraux

3.1. Introduction

Les accidents vasculaires cérébraux figurent parmi les principales causes de mortalité en Occident, ... et à peu près aucune approche thérapeutique n'est satisfaisante chez l'Homme, alors que divers traitements se sont révélés efficaces chez le Rat. Il y a là une différence inattendue entre l'Homme et le Rat, généralement les médicaments développés pour le rat sont aussi efficaces chez l'homme.

Un accident vasculaire cérébral résulte d'une réduction du débit d'une artère cérébrale, due à une occlusion de cette dernière, occlusion qui peut être partielle ou totale, temporaire ou définitive.

Les accidents vasculaires cérébraux sont ainsi divisés en

- AIT: accident ischémique transitoire. Les AIT sont résolutifs en moins de 24 heures, sans lésion ni séquelles.
- Accidents ischémiques durables qui sont des "infarctus cérébraux". Ces attaques se classifient alors suivant le territoire atteint: carotidien, vertébro-basilaire,

Les accidents vasculaires cérébraux se traduisent par un déficit moteur ou sensitif d'un hémicorps ou d'un membre, par des troubles du langage, des vertiges, une cécité monoculaire, et sont éventuellement mortels.

Ils se diagnostiquent par l'apparition brutale d'un déficit neurologique (maximum d'emblée, ou sur plusieurs heures), mais doivent être différenciés des hémorragies cérébrales (effets voisins, mais causes opposées). Il s'agit d'une urgence absolue. La maladie évolue en quelques heures seulement ce qui laisse une toute petite fenêtre thérapeutique puisque toute intervention doit être réalisée en moins de six heures après les premiers symptômes.

Les AVC sont mis en évidence grâce à l'imagerie médicale: IRM (qui mesure la diffusivité de l'eau dans l'espace extracellulaire et met donc en évidence l'oedème lié à l'attaque), mesure du débit sanguin cérébral (par clairance du xénon 133), mesure du métabolisme de l'oxygène et du glucose par PET scan.

L'arsenal thérapeutique est très pauvre ... et se limite essentiellement à la thrombolyse (réouverture de l'artère occluse), qui n'est efficace que dans 10 pourcents des cas, avec des risques de complications hémorragiques.

Décrivons maintenant le déroulement d'un AVC. A noter que les neurones ont peu de réserves énergétiques et fonctionnent en "flux tendu". Toute diminution du flot sanguin entraîne immédiatement une diminution de l'apport en oxygène et une diminution de la production d'ATP (le carburant des cellules). Les neurones se trouvent alors privées de source d'énergie. C'est le manque d'énergie qui va provoquer les divers complications déléteres.

Un AVC commence par l'occlusion d'une artère (occlusion totale ou partielle), ce qui divise le cerveau en trois zones:

- Zone centrale: centre de l'attaque: mort rapide (quelques dizaines de minutes), évolution irréversible.
- Zone périphérique appelée "pénombre": flot sanguin insuffisant. Issue incertaine.
- Zone saine ... le reste du cerveau.

Un oedème (gonflement des cellules par entrée d'eau) se forme alors. Les cellules les plus privées de sang vont mourir rapidement par nécrose (explosion de la cellule). La mort cellulaire peut être plus lente (par apoptose, sorte de "suicide" cellulaire) dans la zone périphérique, et prendre quelques heures.

La zone morte est nettoyée par le système immunitaire, sur quelques jours. A noter que les neurones ne se multiplient pas ... donc la zone morte ne repousse pas !

3.2. Ondes de dépression corticale envahissante

Les ondes de dépression corticale envahissante (DCE) ont été observées pour la première fois en 1944 par Leao. L'expérience typique est la suivante. Prenons un rat et injectons lui du *KCl* par un seringue dans le cerveau. L'augmentation brutale de potassium extracellulaire dépolarise rapidement les cellules qui ne sont

alors plus capables d'émettre des potentiels d'action. La zone d'injection cesse alors son activité pendant quelques minutes, avant de récupérer. Mais fait remarquable, la zone de silence électrique ("dépression") se déplace avec le temps, avec une vitesse de quelques millimètres par minute et finit par envahir le cerveau du rat entier (ou plus exactement un hémisphère).

Si on se place en un point du cerveau, on voit l'onde de dépression arriver. Elle s'établit en environ une minute, la dépolarisation complète avec cessation d'activité neuronale dure environ une dizaine de minutes. Puis divers phénomènes de récupération se mettent en marche et tout redevient normal.

Le mécanisme précis des DCE est malgré de très nombreuses études toujours incertain. Il est probablement important dans les migraines avec aura, l'AVC, l'épilepsie. Les DCE ont été mises en évidence chez de nombreuses espèces (rat, chat, singe), mais son observation directe chez l'Homme manque toujours, même si il y a de bonnes présomptions de sa propagation dans certaines zones restreintes du cerveau.

Chez le rat, lors d'un AVC, une petite dizaine de DCE se propagent dans le cerveau, créées en limite de la zone nécrosée. Il a d'autre part été mesuré expérimentalement que la taille de la zone morte finale est proportionnelle au nombre de dépressions qui se sont propagées pendant l'AVC. Il y a donc une onde progressive au coeur même de l'AVC !

Face à ce phénomène, diverses approches de modélisation sont possibles:

- "qualitative": une première possibilité est de partir des phénomènes qualitatifs globaux et de les mettre en équations, tout simplement en cherchant le système mathématique le plus simple qui les décrive. L'objectif est de reproduire les phénomènes macroscopiques et de voir l'influence de divers paramètres du modèle. Bien sûr une telle approche ne peut pas prévoir l'action d'un médicament dans la mesure où son site d'action n'est pas modélisé ...
- "bottom up": approche massive. On part de tous les phénomènes élémentaires que l'on met en équation et que l'on met alors ensemble pour construire un modèle souvent très grand (centaine d'équations, voire plus). En théorie l'approche permet de prévoir l'action d'agents pharmacologiques. En pratique, il manque tellement de constantes de réaction que le risque de faire n'importe quoi est fort grand ! La discussion et la validation du modèle sont alors des étapes cruciales.
- "intermédiaire": un modèle qualitatif est détaillé sur certains points jusqu'à inclure pour certaines étapes la description détaillée de phénomènes microscopiques clés. Il s'agit d'une démarche intermédiaire, plus précise que la première, et plus réaliste que la seconde.

Les trois sections suivantes illustrent ces trois approches sur les DCE.

3.3. Une première modélisation qualitative

L'approche est très simple. Il s'agit de décrire une onde progressive avec récupération, ce qui est très standard. Soit ϕ une variable d'état qui vaut 0 dans l'état

normal et 1 en pleine dépression. Il faut écrire que 0 est stable pour des petites perturbations et que 1 est stable (en oubliant pour un instant les mécanismes de récupération). Tout ceci conduit naturellement à une équation de réaction diffusion avec non linéarité de type bistable

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} - \nu \Delta \phi = f(\phi) + g,$$

$$f(\phi) = -\alpha_0 \phi (\phi - \phi_0) (\phi - 1)$$

avec $0 < \phi_0 < \phi$, et où g modélise la récupération. Il s'agit d'une sorte de "forme normale" du phénomène, plus simple des équations ayant un comportement qualitatif correct, sans qu'il soit nécessaire de détailler les mécanismes physiologiques sous jacents.

La récupération intervient avec un petit retard, par augmentation du flot sanguin régional et par mise en route de diverses pompes. Soit ψ l'intensité de la récupération. La façon la plus simple de décrire la récupération est d'écrire

$$\frac{\partial \psi}{\partial t} = \frac{\psi_\infty(\phi) - \psi}{\tau_\psi},$$

où

$$\psi_\infty(\phi) = \frac{1}{2} \left(1 + \tanh \left(\frac{\phi - \psi_0}{\delta_\psi} \right) \right).$$

Ici ψ_0 est le seuil de réaction, et τ_ψ le temps typique de réaction.

Il reste à lier g et ψ . De façon naturelle,

$$g = -\alpha \psi \phi + source$$

Toutes ces équations ensemble ont le bon comportement qualitatif (stabilité de 0 pour de petites perturbations, apparition d'ondes progressives pour des perturbations plus fortes, récupération qualitativement correcte). Rien n'est dit bien sûr sur les mécanismes physiologiques... et tout lien avec des quantités physiologiques mesurables ne peut qu'être arbitraire. Par exemple, ϕ est qualitativement corrélé à la concentration extracellulaire de potassium, mais le lien n'est pas précis. De même il n'y a pas de points d'entrée pharmacologiques.

D'autre part certains phénomènes qualitatifs ne sont pas intégrés (par exemple les DCE sont bloquées si les jonctions dites lacunaires entre cellules dites gliales sont bloquées par des agents pharmacologiques). Pour aller plus loin il faut préciser les mécanismes d'action.

3.4. Un modèle intermédiaire

L'idée est d'éviter de rentrer dans les détails complets des mécanismes ioniques sous jacents et de simplement ne garder que quelques phénomènes microscopiques particulièrement importants. Pour cela nous suivrons le mécanisme proposé par Nedergaard.

Nedergaard considère deux types de cellules dans le cerveau: les neurones (cellules excitables, responsables de l'activité cérébrale) et les cellules gliales (cellules

de support). Le point de départ du mécanisme proposé est le rôle du calcium dans les cellules gliales.

Le calcium diffuse d'une cellule gliale à l'autre par les "jonctions lacunaires". De même le calcium passe des cellules gliales aux neurones par des jonctions lacunaires. Dans les neurones l'augmentation de calcium libère du potassium et du glutamate à l'extérieur. L'augmentation de glutamate extérieur fait entrer du calcium extracellulaire dans les cellules gliales, ce qui termine la boucle de réaction / diffusion.

Cette description est une simplification des mécanismes ioniques, qui sont bien plus nombreux et plus complexes, et ne met l'accent que sur les passages cruciaux.

La mise en équation est assez directe. Il faut introduire l'écart de la concentration de calcium à sa valeur de repos dans les cellules gliales $[Ca^{2+}]_{glia}$, l'écart de concentration de calcium dans les neurones $[Ca^{2+}]_n$ et l'écart de concentration de glutamate extracellulaire $[Glu]$. D'autre part les cellules gliales et les neurones ont tendance à réguler tous ces ions et à ramener toutes les concentrations à leurs valeurs de repos (homéostasie). Divers mécanismes sont en jeu dans cette récupération. Schématiquement certains phénomènes interviennent pour réguler des faibles variations de concentrations, d'autres pour réguler des variations importantes.

Pour chaque concentration considérée, deux termes de récupération sont pris en compte: un terme qui réagit aux faibles variations (en tangente hyperbolique dans les équations qui suivent) et un terme qui réagit aux grands écarts (quadratique dans les équations qui suivent).

Une mise en équation possible est

$$\begin{aligned} \partial_t [Ca^{2+}]_{glia} - \nu \Delta [Ca^{2+}]_{glia} &= -k_{Ca,g} \tanh \frac{[Ca^{2+}]_{glia}}{Ca_g} \\ &\quad + k_{glu,Ca} [Glu] - k_1 [Ca^{2+}]_{glia}^2, \\ \partial_t [Ca^{2+}]_n &= -k_{Ca,n} \tanh \frac{[Ca^{2+}]_n}{Ca_n} + k_{Ca} ([Ca^{2+}]_{glia} - [Ca^{2+}]_n), \\ \partial_t [Glu] &= -k_{Glu} \tanh \frac{[Glu]}{Glu} + k_{Ca,Glu} [Ca^{2+}]_n - k_3 [Glu]^2 \end{aligned}$$

équations auxquelles il faut ajouter les mécanismes de récupération ...

Ce modèle, même s'il est loin d'être complet permet déjà d'aller plus loin dans l'étude. Tout d'abord le blocage des jonctions lacunaires bloque bien la propagation des DCE, ce qui est qualitativement correct. Il y a de plus un effet de seuil sur $k_{Ca,glu}$ et $k_{glu,Ca}$ (rapport glia / neurone). En l'absence de neurone, pas de propagation de DCE. Chez le rat les cellules gliales et les neurones sont approximativement réparties de façon uniforme sur tout le cerveau. Chez l'homme au contraire, les neurones sont en périphérie du cerveau, dans la substance dite grise, où il y a environ cinq cellules gliales pour un neurone. Le reste du cerveau n'est constitué que de cellules gliales (substances dites blanches). La propagation de DCE ne peut donc pas avoir lieu dans ce modèle dans la substance blanche, mais seulement dans la substance grise, beaucoup plus petite. Comme de nombreux AVC ont lieu dans la substance blanche, les DCE n'ont aucune raison de jouer un rôle crucial dans leur évolution. Il s'agit là d'une première différence.

A noter que ce modèle contient de très nombreux coefficients qu'il faut fixer Ces coefficients ne sont pas mesurables physiologiquement puisqu'ils résultent pour l'essentiel d'une modélisation qualitative et non microscopique. La seule méthode semble être de les chercher au hasard, de façon à satisfaire un certain nombre de propriétés connues physiologiquement comme

- seuils d'excitabilité connus ($8mM/l$ pour le potassium ou le glutamate)
- maximum des concentrations connues au sommet de la DCE ($40 - 60mM/l$ pour le potassium ou le glutamate)
- vitesse connue
- propriétés qualitatives à respecter (forme de l'onde, ...)

Chez l'Homme la substance grise a une géométrie très complexe et tortueuse, avec de nombreuses circonvolutions, plis, sillons ... De ce fait nous sommes amenés à étudier la propagation d'ondes progressives en géométrie complexe, tout d'abord sur un problème modèle

$$\frac{\partial u}{\partial t} - \nu \Delta u = f(u)$$

dans Ω , cylindre de rayon $R(x)$ variable, avec f bistable, typiquement. $f(u) = u(1-u)(u-\theta)$, $0 < \theta < 1$.

Un second problème modèle est d'étudier la propagation d'ondes progressives pour

$$\frac{\partial u}{\partial t} - \nu \Delta u + \lambda u = 1_{\Omega} f(u)$$

dans R^d , avec $\lambda > 0$.

La question est alors de savoir si la géométrie de Ω peut bloquer la propagation de l'onde progressive dans Ω . Un résultat préliminaire dans cette direction a été obtenu par G. Chapuisat dans le cas où $\Omega = \{(x, y, z) \mid |y|^2 + |z|^2 \leq R^2(x)\}$ avec $R(x) = R_-$ pour $x < 0$ et R_+ pour $x > 0$. G. Chapuisat a montré que pour certains paramètres (f, ν, R_-, R_+) une onde qui arrive de $-\infty$ est stoppée en 0 et n'envahit pas $x > 0$.

Numériquement des effets de blocage similaires sont obtenus sur le modèle complet de Nedergaard, ce qui conduit aux remarques suivantes

- chez le rat qui a un cerveau lisse, peu compartimenté, les DCE se propagent globalement dans tout le cerveau, et les DCE sont faciles à créer et à observer.
- chez l'Homme: les circonvolutions complexes et les sillons qui parcourent le cerveau peuvent bloquer la propagation de DCE. Les DCE sont donc plus délicates à initier chez l'Homme et ne se propagent probablement pas sur des grandes distances. Leur rôle dans l'aveuglement est probablement moins important que chez le Rat.

3.5. Modèles ioniques

L'approche "bottom up" est de partir de tous les canaux ioniques, de les mettre ensemble pour retrouver une DCE... Esquissons cette approche.

3.5.1. Introduction

Le point central est que la membrane d'une cellule a un potentiel non nul. Ce potentiel évolue au gré des échanges ioniques entre le milieu intracellulaire et le milieu extracellulaire. Il est d'autant plus important pour les neurones qu'un influx nerveux est précisément une dépolarisation de la membrane qui se propage.

Les principaux ions en jeu sont le potassium K^+ , le sodium Na^+ , le chlore Cl^- et le calcium Ca^{2+} . Le potassium et le sodium ont un rôle fondamental dans la propagation de potentiels d'action. Le chlore est essentiellement présent pour assurer l'électroneutralité. Enfin le calcium, bien que présent à des concentrations extrêmement faibles a un rôle toxique particulièrement important, pouvant conduire à la mort cellulaire.

Les concentrations au repos de ces divers ions sont très différentes à l'intérieur et à l'extérieur des cellules. Ainsi, typiquement, la concentration extracellulaire de K^+ est d'environ $4mM/l$ alors que la concentration intracellulaire de K^+ est d'environ $140mM/l$. Pour Na^+ c'est l'inverse (respectivement $120mM/l$ et $12mM/l$) Quant au calcium, présent à l'extérieur (environ $1mM/l$), sa concentration à l'intérieur de la cellule à l'état libre est extrêmement faible (de l'ordre du $\mu M/l$). Il se concentre dans certaines parties de la cellule où sa toxicité est enrayée. A l'état "libre" il catalyse de nombreuses réactions biochimiques, ce qui le rend très toxique.

Le potentiel de membrane des cellules évolue en fonction des divers courants ioniques qui la traversent. Ces courants passent par des canaux voltage dépendants, par des échangeurs ou par des pompes.

3.5.2. Canaux voltage dépendants

Les ions passent à travers des canaux qui s'ouvrent ou se ferment en fonction du potentiel de membrane. Ce mouvement est purement passif: les ions suivent leur gradient de potentiel chimique (ainsi le potassium a tendance à rentrer dans la cellule). Ces canaux sont composés d'une série de "portes", qui sont des molécules qui s'ouvrent ou se ferment en fonction du potentiel ambiant, pour laisser passer ou au contraire freiner les ions dans leur traversée de la membrane.

Certaines portes s'ouvrent quand le potentiel augmente (type "h"), d'autres se ferment dans ces conditions (type "m").

Un canal typique se compose de α portes de type m et β de type h (α et β étant a priori deux entiers). Le flux d'ions à travers le canal est alors donné par

$$I = gm^\alpha h^\beta (V - V_{Nernst})$$

où g est conductance maximale du canal, proportionnelle au nombre de canaux sur la membrane, et V_{Nernst} est potentiel de Nernst

$$V_{Nernst} = \frac{RT}{F} \log \frac{[ion]_{ext}}{[ion]_{int}}$$

Dans cette expression m est la fraction de portes de type m qui sont ouvertes et h la fraction de portes de type h qui sont ouvertes. Il reste à décrire la dynamique temporelle de m et h .

Si on suppose que le potentiel de membrane V est constant dans le temps, à l'équilibre, la fraction de portes ouvertes ne dépend que du potentiel et vaut une certaine fonction $h_\infty(V)$, que l'on peut (dans les bons cas !) mesurer expérimentalement.

En régime transitoire, les portes mettent un certain temps à s'ouvrir ou à se fermer, temps que l'on note $\tau_\infty(V)$ (et qui peut parfois être mesuré expérimentalement).

Ceci conduit aux équations d'évolution suivantes

$$\frac{\partial h}{\partial t} = \frac{h_\infty(V) - h}{\tau_\infty(V)}$$

Typiquement on peut prendre

$$h_\infty(V) = \frac{1}{2} \left(1 + \tanh\left(\frac{V - V_0}{\delta V}\right) \right)$$

où V_0 est le potentiel de demi ouverture et δV la "largeur d'ouverture".

Les équations pour m sont les mêmes, à un signe près.

Passons maintenant à la dynamique du potentiel de membrane. La membrane agit comme un condensateur de capacité C , d'où son équation

$$\frac{\partial V}{\partial t} = -\frac{I}{C}$$

où I est la somme des courants qui la traverse.

Les influx nerveux sont des variations du potentiel V , variations créées par des mouvements de K^+ et de Na^+ à travers des canaux spécifiques, appelés IKDR et INaT. Il existe de nombreux autres types de canaux, avec des rôles variés. Ainsi certains modulent la sensibilité des potentiels d'action, d'autres la forme de trains de potentiels d'action ... D'autre part les types de canaux ioniques présents à la surface d'une cellule dépendent du type de cellule considéré.

3.5.3. Echangeurs, pompes

Dans les canaux voltages dépendents, les ions vont dans le sens du gradient de potentiel chimique, ... ce qui ne peut pas durer. Il faut donc des phénomènes qui transportent les ions contre leur gradient électrochimique. C'est une fonctions des échangeurs qui, comme leur nom l'indique, profitent de l'énergie libérée par le passage d'un ion dans le sens du gradient, pour en faire bouger un autre (d'une autre espèce) dans le sens inverse de son gradient. De tels échangeurs jouent un rôle crucial dans la régulation de la concentration intracellulaire de Ca^{2+} .

Cela ne suffit pas, car aussi bien les canaux que les échangeurs sont passifs. Les potentiels chimiques tendraient donc à s'équilibrer de part et d'autre de la membrane. Il faut des mécanismes actifs, qui dépendent de l'énergie pour maintenir les déséquilibres: les pompes. Ces pompes utilisent de l'énergie (disponible sous forme d'ATP/ADP) pour faire bouger les ions contre leurs gradients de potentiels chimiques. Ainsi la pompe appelée $K^+ - Na^+$ ATPase fait rentrer trois ions K^+ tandis que 2 ions Na^+ sortent, et tout ceci en utilisant de l'ATP.

3.5.4. Réglage des courants

Obtenir un modèle cohérent de courants ioniques, utilisable et bien documenté est beaucoup plus délicat qu'il n'y paraît au premier abord. Les écueils sont multipliés:

- grande difficulté à mesurer *in vivo* les divers paramètres
- grandes marges d'erreurs expérimentales
- grande variabilité *in vivo* / *in vitro*
- grande variabilité d'une espèce à l'autre
- certains paramètres de modélisation n'ont pas d'existence réelle

Il apparaît rapidement que la variabilité des divers paramètres du modèle (les conductances, potentiels d'ouverture, ...) doit être pris en compte dans la modélisation. La variabilité des paramètres fait partie du problème, et ne peut pas être contournée. Les paramètres doivent être recherchés dans des plages qui correspondent à ce que l'on peut attendre au vu de la littérature actuelle, ... et aussi de façon à ce que le modèle global marche convenablement.

La mise au point d'un tel modèle par M.-A. Dronne a permis de montrer que l'échec de l'essai thérapeutique chez l'homme d'un certain médicament qui s'était révélé efficace chez le rat était en fait prévisible. En effet le modèle numérique mis au point indique que l'action neuroprotectrice qui a lieu chez le rongeur, n'a pas lieu chez l'homme à cause d'un ratio différent entre cellules gliales et neurones.

3.6. Modèles globaux

Donnons maintenant quelques indications sur la construction d'un modèle global d'avec. Un modèle minimum d'AVC doit inclure

- un modèle de DCE
- un modèle de toxicité du calcium Ca^{2+} qui décrit l'évolution de la concentration de calcium intracellulaire.
- un modèle de survie de la cellule qui décrit l'évolution de l'état de la cellule.
- un modèle décrivant comment la cellule utilise l'énergie disponible.

Le premier point a été abordé dans la partie précédente. Les points suivants sont tout aussi délicats. Pour le calcium tout d'abord, la description complète de sa dynamique est difficile (nombreuses possibilités d'interactions avec des canaux ou des échangeurs, dynamique délicate à l'intérieur des cellules). De même la description de la mort cellulaire ne peut être que schématique. Enfin le mode d'utilisation de l'énergie par la cellule est un point difficile à formaliser.

L'assemblage de ces divers sous modèles, non décrits ici, fournit alors un modèle global d'avec, qui se comporte qualitativement de façon correcte. La zone morte

croit au cours du temps en émettant des ondes de dépression corticales, jusqu'à se stabiliser. La taille de la zone morte finale est alors proportionnelle au nombre de DCE qui se sont propagées, ce qui est à nouveau qualitativement correct.

Le modèle met l'accent sur l'importance des DCE. Si elles ne se propagent pas (ce qui semble être le cas chez l'homme), le mécanisme de croissance est alors différent. Cette différence éventuelle homme / rat pourrait expliquer pourquoi certains médicaments qui se sont avérés efficaces chez le rat ne le sont pas chez l'homme.

3.7. Perspectives

Un modèle de pathologie n'est par définition jamais fini. A l'heure actuelle il reste à introduire le modèle ionique le plus complet dans le modèle d'avc. Il reste aussi à effectuer les calculs dans les géométries réalistes, très complexes (le cerveau humain comporte de très nombreuses circonvolutions et sillons, difficiles à décrire ... et à mailler).

De même les sous modèles utilisés actuellement pour décrire la mort cellulaire peuvent être très largement raffinés ... de même que ceux sur la toxicité du calcium ... et ceux sur l'énergie. Un modèle peut toujours être raffiné "un cran de plus".

Enfin l'action de nombreux médicaments peut être étudiés par de tels modèles et les résultats obtenus confrontés aux essais thérapeutiques chez l'homme ou chez le rat.

References

- [1] L. Arakelyan, V. Vainstein *et al.*: A computer algorithm describing the process of vessel formation and maturation, and its use for predicting the effects of anti-angiogenic and anti-maturation therapy on vascular tumor growth", *Angiogenesis*, (2002), 5, 203 – 14.
- [2] T. Back *et al.*: Failure to demonstrate peri-infarct depolarizations by repetitive MR diffusion imaging in acute human stroke, *Stroke*, (2000), 31, 2901 – 2906.
- [3] M.A. Dronne: *Elaboration d'un modèle représentant les principaux mécanismes tissulaires et cellulaires mis en jeu lors de la formation de l'œdème cytotoxique suite à un accident vasculaire cérébral ischémique*, Rapport technique, 2002.
- [4] M.A. Dronne et al.: Influence of brain geometry on spreading depressions: a computational study, *preprint*, 2004.
- [5] M.A. Dronne et al.: Models of spreading depressions, following Nedergaard, *preprint*, 2004.
- [6] M.A. Dronne, E. Grenier, H. Gilquin: Modelization of spreading depressions following Nedergaard, *preprint*, 2003.
- [7] A. Friedman: A hierarchy of cancer models and their mathematical challenges, *DCDS*, 2004 (4), 147 – 159.

- [8] M. Chaplain, A. Anderson: Mathematical modelling of tumour induced angiogenesis: network growth and structure, *Cancer Treat Res*, 2004 (117) 51 – 75.
- [9] A. Gorji *et al.*: Spreading depression in human neocortical slices, *Brain Research*, (2001) 906, 74 – 83.
- [10] A. Gorji: *Spreading depression: a review of the clinical relevance*, Brain Research Reviews, 38 (2001), 33 – 60.
- [11] E. Grenier *et al.*: Spreading depression like phenomenon induced by repetitive firing.
- [12] B. Grafstein: *Mechanism of spreading cortical depression*, J. Neurophysiol. 19 (1956), 154 – 171.
- [13] A.L. Hodgkin, A.F. Huxley: *A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve*, J. Physiol, 117 (1952), 500 – 544.
- [14] A.A.P. Leao: Spreading depression of activity in the cerebral cortex, *J. Neurophysiology*, (1944) 7, 359 – 390.
- [15] MR Owen, HM Bryne, *et al.*: Mathematical modelling of the use of macrophages as vehicles for drug delivery to hypoxic tumour sites, *J. Theor Biol*, 2004 (226) 377 – 91.
- [16] B.E. Shapiro: Osmotic forces, gap junctions, and spreading depressions: a computational model, *PhD Thesis, U.C.L.A.*.
- [17] KR Swanson, C. Bridge, *et al.*: Virtual and real brain tumors: using mathematical modeling to quantify glioma growth and invasion, *J Neurol Sci* 2003 (216) 1 – 10.

UNITÉ DE MATHÉMATIQUES PURES ET APPLIQUÉES, CNRS UMR 5669, ECOLE NORMALE SUPÉRIEURE DE LYON, 46 ALLÉE D'ITALIE, 69364 LYON, FRANCE