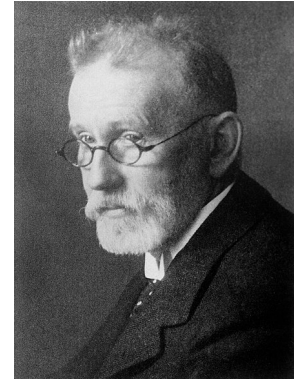


Feuille 7

Equation de transport-diffusion-réaction d'anticorps dans une tumeur

Paul Ehrlich (1854–1915) est un scientifique allemand connu pour ses travaux en hématologie, en immunologie et en pharmacologie. Il est considéré comme le père de la chimiothérapie. Il est avec Ilya Ilyich Metchnikov co-lauréat du prix Nobel de physiologie ou médecine en 1908.



Paul Ehrlich

Au tout début du XX^{ème} siècle, Paul Ehrlich suggère pour la première fois l'existence d'une surveillance immunitaire active contre les cellules cancéreuses. Selon cette théorie très controversée, des cellules transformées naissantes apparaissent continuellement dans notre corps, mais le système immunitaire serait capable de les détecter et de les éliminer (ou de contrôler leur prolifération) avant qu'elles ne se manifestent cliniquement, et cela tout au long de notre vie. Ce n'est que cinquante ans plus tard que le postulat de Paul Ehrlich resurgit, grâce notamment à une meilleure compréhension du système immunitaire et à la description d'antigènes associés aux tumeurs. Ces découvertes ont formé la base de l'immunosurveillance, postulée par Burnet F. et Thomas L.. Des modèles murins de tumeurs spontanées ou induites chimiquement chez des souris immunocompétentes ou immunodéficientes ont permis d'obtenir des preuves expérimentales que les tumeurs pouvaient être réprimées par le système immunitaire.

Le but de l'immunothérapie anticancéreuse est de se servir du système immunitaire et de le stimuler afin d'aider à l'éradication sélective de la tumeur, sans nuire au patient, ou le moins possible. Les principales stratégies utilisées ont pour objectif de fournir des effecteurs antitumoraux (anticorps, lymphocytes T, cellules dendritiques...) aux patients, de les immuniser activement contre leurs tumeurs en stimulant leurs réponses immunitaires antitumorales. L'immunothérapie est un domaine très étudié dans le traitement des cancers.

1 Modélisation

Dans cette partie, nous présentons le modèle d'équations aux dérivées partielles.

1.1 Objectif

Les cellules cancéreuses synthétisent des antigènes tumoraux qui sont fixés dans le tissu cancéreux. La tumeur est vascularisée, c'est-à-dire que des vaisseaux l'irriguent en sang. On injecte dans le sang des anticorps qui vont pénétrer dans le tissu cancéreux et “bloquer” les antigènes, c'est-à-dire se fixer sur eux. Ceci peut se faire dans un but thérapeutique : en bloquant les antigènes tumoraux, les anticorps peuvent empêcher une prolifération de ceux-ci. Mais c'est généralement à des fins de diagnostic que ce procédé est utilisé : en marquant les anticorps injectés (à l'iode 125 par exemple), on peut ensuite compter, par imagerie médicale ceux qui se sont fixés sur des antigènes cancéreux, et évaluer ainsi l'ampleur de la tumeur. Plusieurs types d'anticorps peuvent être utilisés et tous ne se comportent pas de la même manière : ils peuvent par exemple se fixer plus ou moins rapidement sur les antigènes ou pénétrer plus ou moins profondément dans le tissu. Selon le but (diagnostic ou thérapeutique) on cherchera à obtenir des comportements différents. Ces comportements dépendent d'un très grand nombre de facteurs : concentration initiale d'anticorps injectés dans le sang, taille des anticorps, affinité chimique, perméabilité du tissu, etc.

Un modèle mathématique de ces phénomènes peut permettre de mieux comprendre l'influence des divers

paramètres. Il peut ainsi guider la réalisation d'expériences et aider à choisir les anticorps les mieux adaptés à une situation donnée.

1.2 Mise en équations

On notera

- $c(x, t)$ la concentration d'anticorps dans le plasma (nombre d'anticorps par unité de volume) ;
- $s(t, x)$ la concentration d'antigènes (nombre d'antigènes par unité de volume).

On se donne des constantes $\omega \in]0, 1[$, $u > 0$, $\nu \geq 0$, $\alpha > 0$, $s_0 > 0$, une fonction c_d régulière et positive et $p \in \mathbb{N}^*$. On cherche alors les fonctions c et s d'anticorps et d'antigènes définies sur $[0, L] \times [0, T]$ qui satisfont le système d'équations aux dérivées partielles

$$\begin{cases} \omega \partial_t c + u \partial_x c - \nu \partial_{xx} c = -\alpha cs, & \text{dans } [0, L] \times [0, T], \\ \partial_t s = -p\alpha cs, & \text{dans } [0, L] \times [0, T], \end{cases}$$

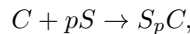
complété par les conditions aux limites et les conditions initiales

$$\begin{cases} c(0, t) = c_d(t) & \text{pour } t \in [0, T], \\ c(L, t) = 0 & \text{pour } t \in [0, T], \end{cases} \quad \begin{cases} c(x, 0) = 0 & \text{pour } x \in [0, L], \\ s(x, 0) = s_0 & \text{pour } x \in [0, L], \end{cases}$$

L'écoulement a lieu dans un milieu poreux. Autrement dit, le domaine est constitué d'une partie solide sur laquelle sont situés les antigènes et d'interstices dans lesquels circulent le plasma transportant les anticorps. Dans un volume donné, le rapport ω entre le volume occupé par le liquide et le volume total définit la *porosité* : c'est un réel compris entre 0 et 1.

Le paramètre u est une constante qui représente la *vitesse moyenne* avec laquelle les anticorps sont transportés. Un autre mécanisme (la *diffusion*) intervient dans le déplacement des anticorps. Il est modélisé par le terme $-\nu \partial_{xx} c$.

On considère que la rencontre d'antigènes et d'anticorps peut être vue comme une pseudo-réaction chimique entre un anticorps (C) et p antigènes S



où $S_p C$ désigne l'ensemble antigène-anticorps produit par la réaction de p antigènes avec un anticorps. Le paramètre p est la *valence* de l'anticorps. Dans le système d'équations, ce terme de réaction est modélisé par le terme source $-\alpha cs$ dans l'équation de conservation des anticorps et par le terme $-p\alpha cs$ dans celle des antigènes, où α est la constante de réaction supposée connue.

Précisons enfin les conditions aux limites. On suppose qu'à l'entrée du domaine, la concentration en anticorps est connue égale à c_d (c'est la concentration injectée dans le sang). A la sortie du domaine, on suppose que la concentration est nulle. Ceci n'est pas très réaliste mais permet de simplifier la simulation et l'étude et cela reste correct si le domaine est assez long (L assez grand). Enfin, initialement, il n'y a pas d'anticorps dans le milieu et l'on suppose que la concentration en antigènes est constante égale à s_0 .

2 Simulations numériques

Dans cette partie, nous proposons un schéma aux différences finies pour simuler le système et nous analysons sa stabilité à l'aide d'un principe du maximum.

2.1 Discrétisation

On propose dans cette section une première méthode pour discrétiser et résoudre de manière approchée le problème. On se donne deux entiers strictement positifs M et N et on pose $h = L/M$ (appelé *pas d'espace*)

et $k = T/N$ (appelé *pas de temps*). On définit alors $x_j = jh$, $0 \leq j \leq M$ les points du maillage en espace et $t^n = nk$, $0 \leq n \leq N$ les instants de discrétisation en temps.

On note c_j^n une approximation de $c(x_j, t^n)$ et s_j^n une approximation de $s(x_j, t^n)$. On propose alors le schéma

$$\begin{cases} c_j^{n+1} = c_j^n - \frac{uk}{\omega h}(c_j^n - c_{j-1}^n) + \frac{\nu k}{\omega h^2}(c_{j-1}^n - 2c_j^n + c_{j+1}^n) - \frac{\alpha k}{\omega} c_j^n s_j^n, & 1 \leq j \leq M-1, \quad 0 \leq n \leq N-1, \\ s_j^{n+1} = s_j^n - \alpha k p c_j^n s_j^n, & 1 \leq j \leq M-1, \quad 0 \leq n \leq N-1, \end{cases}$$

auquel on ajoute la donnée initiale $c_j^0 = 0$, $s_j^0 = s_0$, $0 \leq j \leq M$, et la condition de bord $c_0^n = c_d(t^n)$, $0 \leq n \leq N$.

Dans ce schéma, on peut observer que les approximations suivantes ont été faites :

$$\partial_t c(x_j, t^n) \simeq \frac{c_j^{n+1} - c_j^n}{k}, \quad \partial_x c(x_j, t^n) \simeq \frac{c_j^n - c_{j-1}^n}{h}, \quad \partial_{xx} c(x_j, t^n) \simeq \frac{c_{j+1}^n - 2c_j^n + c_{j-1}^n}{h^2}.$$

2.2 Analyse de stabilité

Afin d'analyser la stabilité du schéma, nous supposons que la fonction c_d est à valeur positive et majorée par une constante notée \bar{c} .

PROPOSITION 1 (PRINCIPE DU MAXIMUM)

En supposant les inégalités suivantes sur les différents paramètres du schéma

$$\frac{uk}{\omega h} + 2\frac{\nu k}{\omega h^2} + \frac{\alpha k}{\omega} s_0 \leq 1, \quad \alpha k p \bar{c} \leq 1,$$

ce qui revient à supposer que le pas de temps k est inférieur à \underline{k} avec

$$\underline{k} = \min\left(\frac{1}{\alpha p \bar{c}}, \frac{\omega h^2}{2\nu + uh + \alpha s_0 h^2}\right),$$

la solution numérique calculée par le schéma proposé vérifie

$$\forall j \in \llbracket 0, M \rrbracket \quad \forall n \in \llbracket 0, N \rrbracket \quad 0 \leq c_j^n \leq \bar{c}, \quad 0 \leq s_j^n \leq s_0.$$

Démonstration. Nous raisonnons par récurrence. A l'instant $t^0 = 0$, la solution vérifie

$$0 \leq c_j^0 \leq \bar{c} \quad 0 \leq s_j^0 \leq s_0, \quad 0 \leq j \leq M.$$

Supposons que la propriété soit vraie au rang n . Nous écrivons alors le schéma comme une combinaison linéaire (qui n'est pas convexe car la somme des coefficients ne fait pas 1 à cause du terme réactif!). Pour les anticorps, nous avons

$$c_j^{n+1} = \left(\frac{uk}{\omega h} + \frac{\nu k}{\omega h^2}\right) c_{j-1}^n + \left(1 - \frac{uk}{\omega h} - 2\frac{\nu k}{\omega h^2} - \frac{\alpha k}{\omega} s_j^n\right) c_j^n + \left(\frac{\nu k}{\omega h^2}\right) c_{j+1}^n.$$

Par hypothèse, chacun de ces coefficients est positif, ce qui implique directement par majoration et minoration le résultat. Pour les antigènes, nous avons

$$s_j^{n+1} = s_j^n (1 - \alpha k p c_j^n),$$

ce qui permet de conclure puisque le facteur multiplicatif est positif et inférieur à 1. \square

3 Comportement pour α grand

Dire que le paramètre α est grand signifie que la réaction entre les anticorps et les antigènes est rapide, voire instantanée. Formellement, cela revient à dire que si un anticorps se trouve à proximité d'un antigène, la réaction a lieu immédiatement.

3.1 Analyse théorique

Nous allons faire un développement formel de la solution par rapport à $1/\alpha$. Nous écrivons

$$c = c^0 + \frac{1}{\alpha}c^1 + \mathcal{O}\left(\frac{1}{\alpha^2}\right), \quad s = s^0 + \frac{1}{\alpha}s^1 + \mathcal{O}\left(\frac{1}{\alpha^2}\right).$$

Le système d'équations aux dérivées partielles (après division par α) s'écrit lorsque l'on y injecte ces développements

$$\begin{cases} \frac{1}{\alpha}(\omega \partial_t c^0 + u \partial_x c^0 - \nu \partial_{xx} c^0) = -c^0 s^0 - \frac{1}{\alpha}(c^0 s^1 + c^1 s^0) + \mathcal{O}\left(\frac{1}{\alpha^2}\right), \\ \frac{1}{\alpha} \partial_t s^0 = -p c^0 s^0 - \frac{p}{\alpha}(c^0 s^1 + c^1 s^0) + \mathcal{O}\left(\frac{1}{\alpha^2}\right), \end{cases}$$

En faisant tendre α vers $+\infty$, nous obtenons formellement la relation

$$c^0 s^0 = 0.$$

L'espace $[0, L]$ est donc séparé en deux zones (non nécessairement connexes) : dans la première zone $c^0 = 0$ et dans la seconde $s^0 = 0$. Il y a éventuellement une intersection non vide de ces deux zones.

Nous traitons ensuite le 2e terme, c'est-à-dire que nous éliminons le terme dominant $c^0 s^0$ qui est nul et nous multiplions l'équation par α . Nous obtenons

$$\begin{cases} \omega \partial_t c^0 + u \partial_x c^0 - \nu \partial_{xx} c^0 = -(c^0 s^1 + c^1 s^0), \\ \partial_t s^0 = -p(c^0 s^1 + c^1 s^0). \end{cases}$$

En combinant ces deux équations, nous obtenons

$$\partial_t \left(\omega c^0 - \frac{1}{p} s^0 \right) + u \partial_x c^0 - \nu \partial_{xx} c^0 = 0.$$

Donc dans la zone où $c^0 = 0$, les dérivées $\partial_x c^0$ et $\partial_{xx} c^0$ sont également nulles. On en déduit que $\partial_t s^0 = 0$. Ainsi, dans cette zone, $s(t, x) = s_0$ valeur de la donnée initiale. On en conclut que s est une fonction discontinue qui ne prend que deux valeurs s_0 et 0. Enfin, dans la zone où c^0 n'est pas nulle, $s^0 = 0$ et donc c^0 vérifie l'équation de transport diffusion

$$\omega \partial_t c^0 + u \partial_x c^0 - \nu \partial_{xx} c^0 = 0.$$

3.2 Simulation numérique

Dans la proposition 2.2, la valeur maximale du pas de temps \underline{k} tend vers 0 lorsque α tend vers $+\infty$. La méthode numérique n'est alors plus utilisable : le schéma est instable et la solution numérique ne ressemble plus du tout à la solution exacte. Il est donc nécessaire de proposer un autre schéma pour les grandes valeurs de α .

Une manière classique de stabiliser un schéma est de rendre *implicite* les termes provoquant l'instabilité. Commençons par un cas plus simple pour comprendre le phénomène. Considérons le problème de l'exponentielle :

$$u'(t) = -\alpha u(t), \quad u(0) = 1,$$

dont la solution est $u(t) = e^{-\alpha t}$. La solution exacte de ce problème de Cauchy est donc une fonction décroissante positive qui tend vers 0 en $+\infty$ (on a ici supposé que $\alpha > 0$).

Discretisons ce problème la méthode d'Euler *explicite*. Nous définissons k le pas de temps, $t^n = nk$ les différents temps où la solution approchée est calculée et nous posons u^n l'approximation de $u(t^n)$ définie par

$$u^{n+1} = u^n - \alpha k u^n, \quad u^0 = 1.$$

Une récurrence immédiate donne

$$u^n = (1 - \alpha k)^n, \quad n \geq 0.$$

Ainsi, si $k \leq 1/\alpha$, la suite u^n reste positive, décroissante et tend vers 0 lorsque n tend vers $+\infty$. En revanche, si $1/\alpha < k < 2/\alpha$, la suite change de signe à chaque itération mais tend toujours vers 0 en $+\infty$. Et finalement, si $k > 2/\alpha$, la suite change de signe à chaque itération et sa valeur absolue tend vers $+\infty$ lorsque n tend vers $+\infty$. Il y a donc une valeur du pas de temps à ne pas dépasser pour que le comportement de la solution numérique soit correct.

Discretisons ensuite ce problème par la méthode d'Euler *implicite*. Cette fois la suite u^n est définie par

$$u^{n+1} = u^n - \alpha k u^{n+1}, \quad u^0 = 1.$$

Ce problème implicite est rendu explicite par linéarité et une récurrence immédiate donne

$$u^n = \frac{1}{(1 + \alpha k)^n}, \quad n \geq 0.$$

Comme $\alpha > 0$, le comportement de la suite est toujours le même pour toute valeur de k : la suite est décroissante, positive et tend vers 0 lorsque n tend vers $+\infty$.

Une représentation de ces comportements se trouve à la figure 1.

Nous proposons donc le nouveau schéma suivant où le terme source a été implicitisé.

$$\begin{cases} c_j^{n+1} = c_j^n - \frac{uk}{\omega h}(c_j^n - c_{j-1}^n) + \frac{\nu k}{\omega h^2}(c_{j-1}^n - 2c_j^n + c_{j+1}^n) - \frac{\alpha k}{\omega} c_j^{n+1} s_j^{n+1}, & 1 \leq j \leq M-1, 0 \leq n \leq N-1, \\ s_j^{n+1} = s_j^n - \alpha k p c_j^{n+1} s_j^{n+1}, & 1 \leq j \leq M-1, 0 \leq n \leq N-1. \end{cases}$$

Nous espérons ainsi rendre le schéma plus stable en particulier pour les grandes valeurs de α . Ce schéma ne définit pas explicitement les valeurs de c^{n+1} et de s^{n+1} lorsque l'on connaît celles de c^n et de s^n . Il est nécessaire de résoudre un système non-linéaire de taille 2. Nous proposons la procédure suivante :

1. à l'aide de la seconde équation, on résout la partie en s_j^{n+1} :

$$s_j^{n+1} = \frac{s_j^n}{1 + \alpha k p c_j^{n+1}}.$$

2. on injecte ensuite cette expression dans la première relation qui devient

$$c_j^{n+1} \left(1 + \frac{\alpha k}{\omega} \frac{s_j^n}{1 + \alpha k p c_j^{n+1}} \right) = c_j^n - \frac{uk}{\omega h}(c_j^n - c_{j-1}^n) + \frac{\nu k}{\omega h^2}(c_{j-1}^n - 2c_j^n + c_{j+1}^n).$$

3. à chaque pas de temps, pour chaque point x_j , il est donc nécessaire de résoudre un problème $f_j^n(x) = g_j^n$ dont c_j^{n+1} sera la solution avec

$$f_j^n(x) = x \left(1 + \frac{\alpha k}{\omega} \frac{s_j^n}{1 + \alpha k p x} \right), \quad g_j^n = c_j^n - \frac{uk}{\omega h}(c_j^n - c_{j-1}^n) + \frac{\nu k}{\omega h^2}(c_{j-1}^n - 2c_j^n + c_{j+1}^n).$$

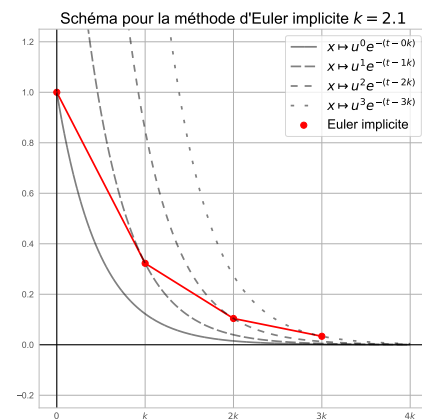
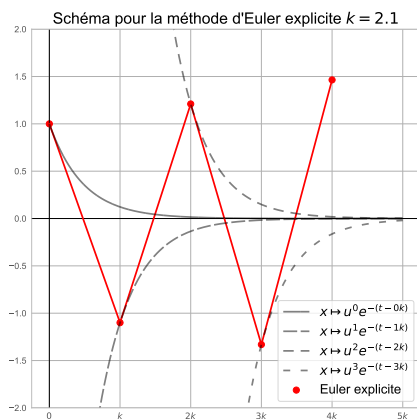
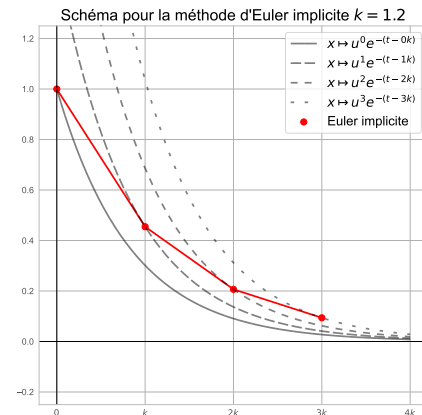
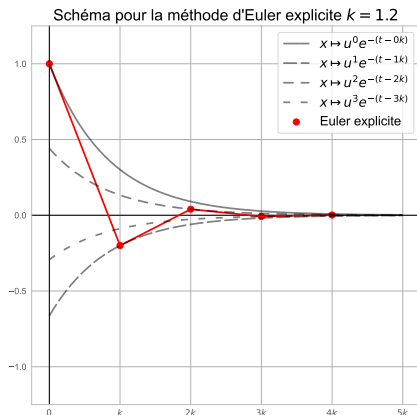
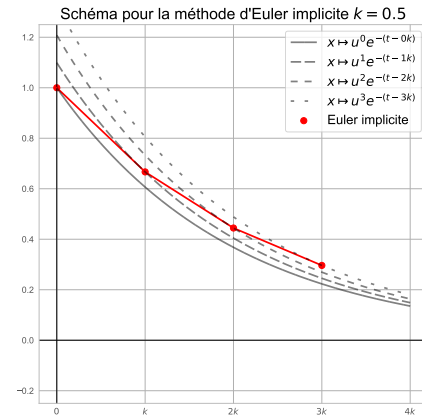
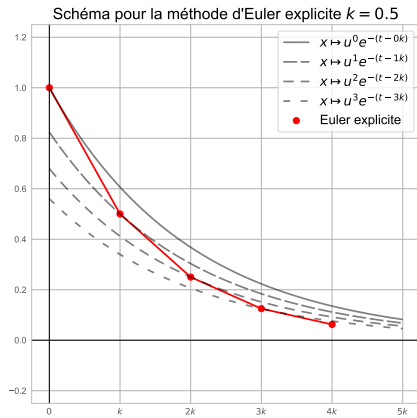


FIGURE 1 – Représentation des solutions données par les schémas d'Euler explicite et implicite pour l'exponentielle ($\alpha = 1$ pour ces figures).