

Modélisation de l'impact d'anticorps dans une tumeur

Laboratoire de Mathématiques - Lycée Henri Wallon

Emmanuel Creusé

*Université Polytechnique Hauts-de-France
Laboratoire de Mathématiques et Applications de Valenciennes*



Jeudi 23 janvier et jeudi 06 février 2020

Qu'allons-nous faire ensemble ? Travailler sur une problématique "MAAS"

- **Modélisation**

** Comment, à partir d'un problème concret, parvenir à une équation modélisant le problème ?*

- **Analyses et Approximation**

** Quelle information sur la solution peut-on tirer de l'équation ?*

** Quelle méthode numérique mettre au point pour trouver une approximation de la solution à cette équation ?*

- **Simulation**

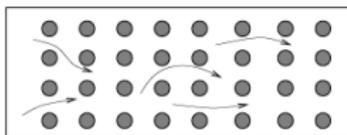
** Comment programmer la méthode de résolution ? (Ici en Python)*

** Quel regard critique porter sur les solutions, et comment améliorer la précision ?*

- Pour ce premier atelier, nous allons nous intéresser à l'évolution d'une tumeur en présence d'anticorps.
- Le modèle sera très (trop!) largement simplifié... mais ce n'est pas grave!
- Le niveau dépassera (un peu) celui de la classe de terminale. Mais la démarche pourra être réinvestie. Petits extraits du programme de terminale générale :
 - Développer des interactions avec d'autres enseignements de spécialité.
 - Travail des 6 grandes compétences :
Chercher-Modéliser-Représenter-Raisonner-Calculer-Communiquer.
 - Utilisation de logiciels : possibilité d'expérimenter, favorise l'interaction entre l'observation et la démonstration.
 - Quelques items relevés :
 - Suites récurrentes, méthode de Newton
 - Recherche d'une racine par dichotomie
 - Equations différentielles, méthode d'Euler
 - Encadrement d'une somme par des intégrales
 - Manipulation de listes
 - [Maths Expertes] Problèmes de chiffrement, Interpolation polynômiale, Modèle Proie-Prédateur discrétisé, Algorithme PageRank,...

[Source principale] : Epreuve de modélisation option B "Calcul Scientifique", Agrégation externe de mathématiques, session 2008.

- Les cellules cancéreuses synthétisent des antigènes tumoraux, qui sont fixés dans le tissu cancéreux.
- La tumeur est vascularisée : on injecte dans le sang des anticorps qui vont pénétrer dans le tissu et "bloquer" les antigènes.
- Deux objectifs possibles : thérapeutique ou diagnostique (iode 125), ce qui conduit au choix d'un anticorps spécifique (concentration initiale, taille des anticorps, affinité chimique, perméabilité du tissu, etc...).
- Intérêt du développement d'un modèle mathématique :
 - Mieux comprendre l'influence de divers paramètres,
 - Guider la réalisation d'expériences,
 - Choisir les anticorps les mieux adaptés à une situation donnée.



Les données :

- ω : porosité, $0 < \omega < 1$.
- L'écoulement a lieu dans un tube de section A .
- La section à travers laquelle l'écoulement se produit est égale à ωA .

Les inconnues :

- $c(x, t)$: concentration d'anticorps dans le plasma (nombre d'anticorps par unité de volume du fluide),
- $s(x, t)$: concentration d'antigènes (nombre d'antigènes par unité de volume),

Les fonctions :

- $q(x, t)$: flux d'anticorps (nombre d'anticorps qui traversent une section située en x par unité de temps et de surface),
- $f(c(x, t), s(x, t))$: terme de réaction (quantité d'anticorps retenus par les antigènes par unité de temps et de volume).

LES ANTICORPS

On écrit le bilan de masse dans une section arbitraire $a \leq x \leq b$:

$$\frac{d}{dt} \int_a^b c(x, t) \omega A dx = q(a, t)A - q(b, t)A - \int_a^b f(c(x, t), s(x, t)) A dx.$$

ou encore :

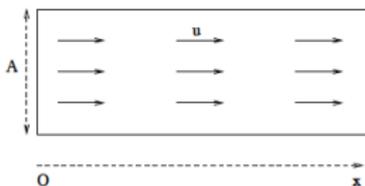
$$\int_a^b \left(\omega \frac{\partial c}{\partial t}(x, t) + \frac{\partial q}{\partial x}(x, t) + f(c(x, t), s(x, t)) \right) A dx = 0.$$

Et puisque la section $[a, b]$ est arbitraire, on obtient :

$$\omega \frac{\partial c}{\partial t}(x, t) + \frac{\partial q}{\partial x}(x, t) = -f(c(x, t), s(x, t))$$

Intéressons nous au flux $q...$

- On remplace le milieu poreux par un milieu "équivalent" dépourvu de squelette, dans lequel le plasma s'écoule suivant $\vec{O}x$ avec une vitesse moyenne u constante en temps et en espace.



Les anticorps étant transportés par cet écoulement, une partie du flux s'écrit :

$$q_a(x, t) = u c(x, t).$$

- Un autre mécanisme intervient dans le déplacement des anticorps : la diffusion. Une seconde partie du flux s'écrit donc :

$$q_d(x, t) = -\nu \frac{\partial c}{\partial x}(x, t).$$

- Finalement on obtient :

$$q(x, t) = q_a(x, t) + q_d(x, t)$$

LES ANTIGÈNES

- Les antigènes sont fixes sur le squelette : il n'y a pas de terme de flux dans le bilan de masse des antigènes. En considérant que p anticorps réagissent avec un antigène, on obtient la pseudo réaction chimique :



où p est appelée la valence de l'anticorps. Cela mène à l'équation sur la concentration d'antigènes :

$$\frac{\partial s}{\partial t}(x, t) = -p f(c(x, t), s(x, t)).$$

- Il reste à définir la fonction f (terme de réaction).
 - Quand il n'y a plus d'anticorps ou d'antigène, la réaction s'arrête, il faut donc que :

$$f(0, s) = f(c, 0) = 0$$

- Les rencontres anticorps/antigènes se produisent d'autant plus que leurs concentrations sont élevées. On propose :

$$f(c, s) = k c s, \quad k > 0 \text{ constante de réaction.}$$

SYNTHESE

- Sur le domaine de calcul $[0, L] \times [0, T]$:

$$\begin{cases} \omega \frac{\partial c}{\partial t} + u \frac{\partial c}{\partial x} - \nu \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} = -k c s, \\ \frac{\partial s}{\partial t} = -p k c s \end{cases}$$

- Conditions initiales sur $[0, L]$:

$$\begin{cases} c(x, 0) = 0 \\ s(x, 0) = s_0 \end{cases}$$

- Conditions aux limites en $x = 0$ et en $x = L$ pour $t \in [0, T]$:

$$\begin{cases} c(0, t) = c_d(t) \\ c(L, t) = 0 \end{cases}$$

- On considère une discrétisation espace-temps :
 - $N_x \in \mathbb{N}$ donné $\Rightarrow \Delta x = L/N_x$ et $x_i = i \Delta x$, $0 \leq i \leq N_x$,
 - $N_t \in \mathbb{N}$ donné $\Rightarrow \Delta t = T/N_t$ et $t_n = n \Delta t$, $0 \leq n \leq N_t$.
- On note alors :
 - c_i^n une approximation numérique de $c(x_i, t_n)$,
 - s_i^n une approximation numérique de $s(x_i, t_n)$,
- Objectif : Déterminer c_i^n et s_i^n , $0 \leq i \leq N_x$, $0 \leq n \leq N_t$.

Voir le dessin au tableau

Formules de Taylor :

$$\frac{\partial c}{\partial t}(x_i, t_n) \approx \frac{c(x_i, t_{n+1}) - c(x_i, t_n)}{\Delta t}, \quad \begin{array}{l} 1 \leq i \leq N_x - 1, \\ 0 \leq n \leq N_t - 1 \end{array}$$

$$\frac{\partial c}{\partial x}(x_i, t_n) \approx \frac{c(x_i, t_n) - c(x_{i-1}, t_n)}{\Delta x}, \quad \begin{array}{l} 1 \leq i \leq N_x, \\ 1 \leq n \leq N_t \end{array}$$

$$\frac{\partial^2 c}{\partial x^2}(x_i, t_n) \approx \frac{c(x_{i-1}, t_n) - 2c(x_i, t_n) + c(x_{i+1}, t_n)}{\Delta x^2}, \quad \begin{array}{l} 1 \leq i \leq N_x - 1, \\ 1 \leq n \leq N_t \end{array}$$

On suppose les solutions numériques connues à l'instant t_n , soient c_i^n et s_i^n , $0 \leq i \leq N_x$. On calcule leurs valeurs à l'instant t_{n+1} par :

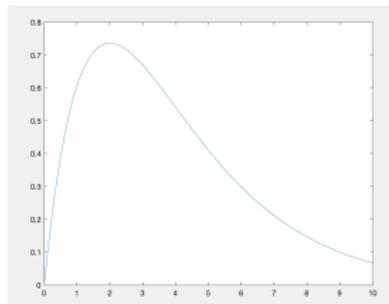
$$\left\{ \begin{array}{l} c_0^{n+1} = c_d(t_{n+1}), \\ c_{N_x}^{n+1} = 0 \\ \omega \frac{c_i^{n+1} - c_i^n}{\Delta t} + u \frac{c_i^n - c_{i-1}^n}{\Delta x} - \nu \frac{c_{i+1}^n - 2c_i^n + c_{i-1}^n}{\Delta x^2} = -k c_i^n s_i^n, \quad 1 \leq i \leq N_x - 1 \\ \frac{s_i^{n+1} - s_i^n}{\Delta t} = -p k c_i^n s_i^n, \quad 0 \leq i \leq N_x \end{array} \right.$$

Objectifs

- Programmer le schéma numérique ainsi défini sous Python,
- Visualiser et interpréter la solution pour quelques valeurs de paramètres qui seront donnés,
- Mettre en évidence certains comportements anormaux du schéma... qui seront expliqués et -en partie!- résolus.

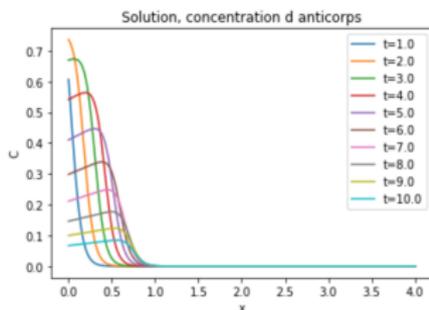
Jeu de données

ω	u	ν	s_0	N_x	Δt	T	L	$c_d(t)$
0.9	0.4	0.01	10	200	0.01	10	4	$t e^{-t/2}$

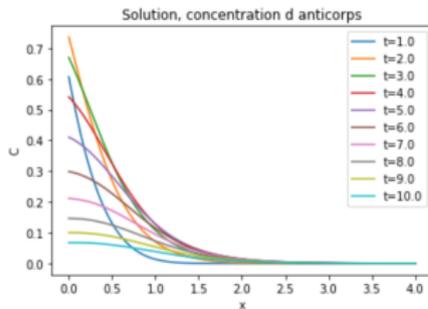


$c_d(t)$

- Différentes valeurs de k pour $p = 5$:

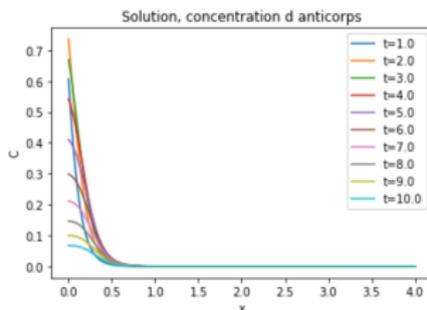


$$k_1 = 1$$

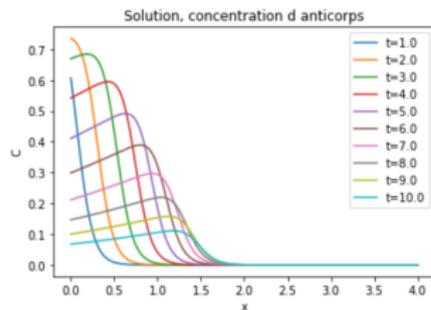


$$k_2 = 0.1$$

- Différentes valeurs de p pour $k = 0.5$:



$$p_1 = 2$$



$$p_2 = 10$$

Quelques problèmes repérés...

- Que se passe-t-il lorsque k devient (trop) grand?...
- Que se passe-t-il lorsque Δt devient (trop) grand?...

Comment comprendre cela... et trouver le remède?

- Soit $a < 0$. On considère l'équation différentielle :

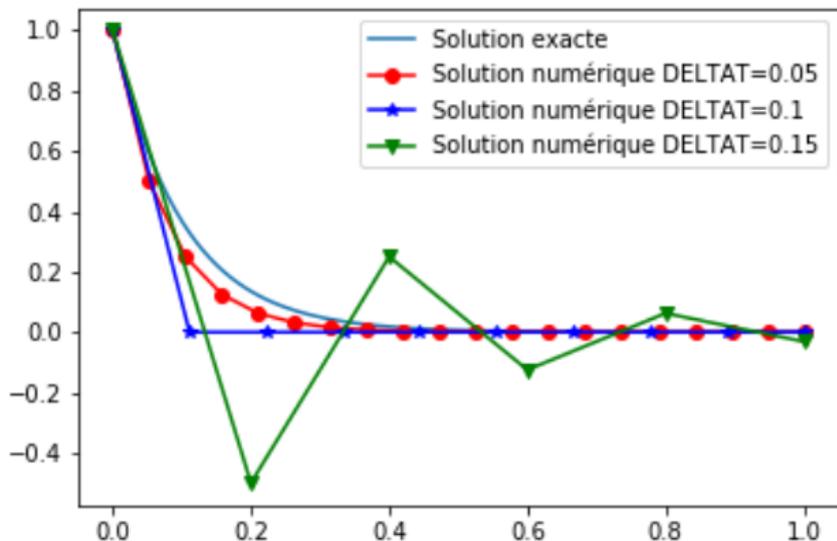
$$\begin{cases} y'(t) &= a y(t) \quad t \in [0, T], \\ y(0) &= y_0. \end{cases}$$

- On connaît la solution exacte : $y(t) = y_0 e^{at}$.
- Si on conçoit un schéma numérique comme celui du modèle de la tumeur, on aboutit à :

$$\begin{cases} y^0 &= y_0, \\ \frac{y^{n+1} - y^n}{\Delta t} &= a y^n, \quad n \geq 0, \end{cases}$$

Quelques simulations :

$a = -10$ et $T = 1.0$



Interprétation :

- On a $y_0 > 0$ donné, et :

$$y^{n+1} = y^n(1 + a \Delta t).$$

- $(y^n)_{n \geq 0}$ est une suite bornée si et seulement si :

$$-1 \leq 1 + a \Delta t \leq 1,$$

C'est à dire (on rappelle que $a < 0$) :

$$\Delta t \leq \frac{2}{|a|}$$

- $(y^n)_{n \geq 0}$ est une suite bornée et positive si et seulement si :

$$0 \leq 1 + a \Delta t \leq 1,$$

C'est à dire (on rappelle que $a < 0$) :

$$\Delta t \leq \frac{1}{|a|}$$

Hypothèse : Soit $n \in \mathbb{N}$ fixé. On suppose que :

$$\begin{cases} 0 \leq c_i^n \leq K & \text{pour tout } 0 \leq i \leq N_x, \\ 0 \leq s_i^n \leq s_0 & \text{pour tout } 0 \leq i \leq N_x, \end{cases}$$

avec $K = \max_{1 \leq n \leq N_t} c_d(t^n)$.

Question : A quelle condition a-t-on :

$$\begin{cases} 0 \leq c_i^{n+1} \leq K & \text{pour tout } 0 \leq i \leq N_x \quad ? \\ 0 \leq s_i^{n+1} \leq s_0 & \text{pour tout } 0 \leq i \leq N_x \quad ? \end{cases}$$

Après un peu de calcul, on trouve :

$$\Delta t \leq \min \left(\frac{\omega}{\frac{u}{\Delta x} + \frac{2\nu}{\Delta x^2} + k_{s_0}}, \frac{1}{p k K} \right)$$

Question : Quelle solution pour s'en sortir ?...

Réponse : (Au moins) deux solutions :

- Modification du schéma numérique : d'autres variantes sont sans doute mieux adaptées...
- Modification du modèle, qui reste pertinent pour la zone de paramètres considérés.

A poursuivre...