

MODELE DE TRANSPORT-DIFFUSION-REACTION D'ANTICORPS D'UNE TUMEUR.

Résumé : On présente un modèle de transport-diffusion-réaction d'anticorps dans une tumeur. Les anticorps réagissent avec des antigènes. On propose une méthode numérique pour calculer la concentration d'anticorps et d'antigènes quand la vitesse de réaction est modérée. On envisage ensuite la limite quand la vitesse de réaction tend vers l'infini et on propose un second schéma numérique pour traiter ce cas. On examine enfin l'apparition d'ondes progressives.

Mots clefs : Equations aux dérivées partielles, différences finies, stabilité

- *Il est rappelé que le jury n'exige pas une compréhension exhaustive du texte. Vous êtes laissé(e) libre d'organiser votre discussion comme vous l'entendez. Des suggestions de développement, largement indépendantes les unes des autres, vous sont proposées en fin de texte. Vous n'êtes pas tenu(e) de les suivre. Il vous est conseillé de mettre en lumière vos connaissances à partir du fil conducteur constitué par le texte. Le jury appréciera que la discussion soit accompagnée d'exemples traités sur ordinateur.*

1. Modélisation

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 la 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 – diagnostique 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'expérience et aider à choisir les anticorps les mieux adaptés à une situation donnée.

1.2. Mise en équations

L'écoulement a lieu dans un milieu poreux. Autrement dit, le domaine est constitué d'une partie solide fixe – le squelette – sur laquelle sont situés les antigènes, et d'interstices dans lesquels circule le plasma transportant les anticorps. On supposera que le liquide occupe tous les interstices. 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 qu'on supposera connu et constant. On suppose que l'écoulement a lieu dans un tube de section A (Figure 1, à gauche). On admet que la section à travers laquelle l'écoulement se produit est ωA . On note

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

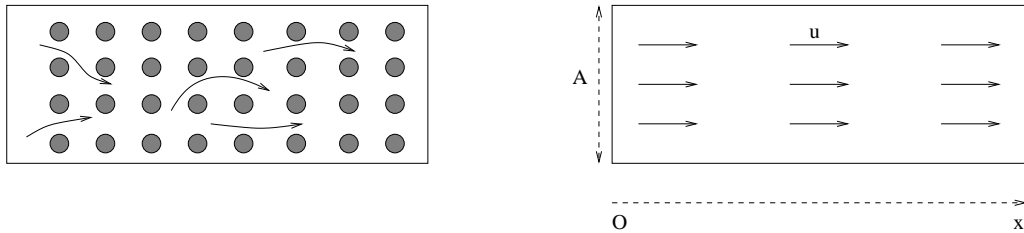


FIG. 1. Milieu poreux (à gauche) et milieu "équivalent" (à droite)

Un bilan de masse dans une section arbitraire $a \leq x \leq b$ s'écrit alors :

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

ou encore

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

La section $[a,b]$ étant arbitraire, ce bilan de masse s'écrit aussi

$$(1) \quad \omega \frac{\partial c}{\partial t}(x,t) + \frac{\partial q}{\partial x}(x,t) = -f(c(x,t),s(x,t)).$$

Explicitons le flux q . On admet qu'on peut remplacer le milieu poreux par un milieu "équivalent" dépourvu de squelette et dans lequel le plasma s'écoule suivant Ox avec une vitesse moyenne u supposée constante en espace et en temps (Figure 1, à droite). Les anticorps étant transportés par cet écoulement, une partie du flux s'écrit donc :

$$q_a(x,t) = uc(x,t).$$

Un autre mécanisme – la diffusion – intervient également dans le déplacement des anticorps. Il se modélise ainsi :

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

où v est un coefficient de diffusion, réel positif supposé connu et constant. Le flux total q est la somme de q_a et q_d .

On considère que la rencontre d'antigènes (notés S) et d'anticorps (notés C) peut être vue comme une pseudo réaction chimique :



où S_pC désigne l'ensemble antigènes-anticorps produit par la réaction de p antigènes avec un anticorps. Le paramètre p est la *valence* de l'anticorps.

Rappelons que les antigènes sont fixes sur le squelette, il n'y a donc pas de terme de flux dans le bilan de masse des antigènes. On a simplement

$$(3) \quad \frac{\partial s}{\partial t}(x,t) = -pf(c(x,t), s(x,t))$$

puisque p antigènes réagissent avec un anticorps.

Reste à modéliser le terme de réaction f . Quand il n'y a plus d'anticorps ou d'antigène, la réaction (2) n'a plus lieu. Il est par conséquent nécessaire d'avoir :

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

De plus, on peut s'attendre à ce que les rencontres anticorps/antigènes se produisent d'autant plus que leurs concentrations sont élevées. On propose de prendre la relation suivante :

$$(4) \quad f(c,s) = kcs,$$

où k est une constante de réaction, positive et supposée connue.

Précisons enfin les conditions aux limites. On suppose qu'à l'entrée du tube, la concentration en anticorps est connue et égale à $c_d(t)$ (c 'est la concentration d'anticorps injectée dans le sang). A la sortie du tube, on va supposer que la concentration est nulle. Ceci n'est pas très réaliste (il vaudrait mieux des conditions sur le flux), mais permet de simplifier un peu la simulation numérique. Initialement, il n'y a pas d'anticorps dans le milieu, et on suppose la concentration d'antigènes s_0 constante.

On peut donc résumer le problème de la manière suivante. On se donne des constantes $\omega \in]0, 1[$, $u > 0$, $v \geq 0$, $k > 0$, $s_0 > 0$, une fonction c_d régulière et positive, et p un entier naturel non nul. On cherche c et s , fonctions définies sur $[0, L] \times [0, T]$ satisfaisant le système d'équations aux dérivées partielles :

$$(5) \quad \omega \frac{\partial c}{\partial t} + u \frac{\partial c}{\partial x} - v \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} = -kcs,$$

$$(6) \quad \frac{\partial s}{\partial t} = -pkcs,$$

complété par les conditions aux limites et initiales :

$$(7) \quad \begin{cases} c(0,t) = c_d(t), & \text{pour } t \in [0, T], \\ c(L,t) = 0, & \text{pour } t \in [0, T], \\ c(x,0) = 0, & \text{pour } x \in [0, L], \\ s(x,0) = s_0, & \text{pour } x \in [0, L]. \end{cases}$$

2. Discrétisation

On propose dans cette Section une première méthode pour discrétiser le système (5)-(6). On se donne deux entiers positifs non nuls M et N et on pose $\delta x = L/M$ (appelé *pas d'espace*) et $\delta t = T/N$ (appelé *pas de temps*). On définit alors $x_j = j\delta x \in [0, L]$, pour $j = 0, \dots, M$ et $t_n = n\delta t \in [0, T]$, pour $n = 0, \dots, N$. 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 les approximations suivantes :

$$\frac{\partial c}{\partial t}(x_j, t_{n+1}) \approx \frac{c_j^{n+1} - c_j^n}{\delta t}, \quad \frac{\partial c}{\partial x}(x_j, t_{n+1}) \approx \frac{c_j^n - c_{j-1}^n}{\delta x}, \quad \frac{\partial^2 c}{\partial x^2}(x_j, t_{n+1}) \approx \frac{c_{j+1}^n - 2c_j^n + c_{j-1}^n}{\delta x^2}.$$

Le système (5)-(7) est alors approché par :

$$(8) \quad \omega \frac{c_j^{n+1} - c_j^n}{\delta t} + u \frac{c_j^n - c_{j-1}^n}{\delta x} - v \frac{c_{j+1}^n - 2c_j^n + c_{j-1}^n}{\delta x^2} = -k c_j^n s_j^n, \quad (1 \leq j \leq M-1)$$

$$(9) \quad \frac{s_j^{n+1} - s_j^n}{\delta t} = -p k c_j^n s_j^n, \quad (0 \leq j \leq M)$$

$$(10) \quad c_j^0 = 0, \quad (0 \leq j \leq M),$$

$$(11) \quad c_0^n = c_d(t^n), \quad (1 \leq n \leq N),$$

$$(12) \quad s_j^0 = s_0, \quad (0 \leq j \leq M).$$

On a réalisé quelques simulations numériques avec les paramètres suivants : $\omega = 0.9, u = 0.4, v = 0.01, s_0 = 10, M = 200, \delta t = 0.01, T = 10, L = 4$, et $c_d(t) = te^{-t/2}$. Pour voir l'effet de la vitesse de réaction, on considère deux valeurs de k : $k_1 = 1$ et $k_2 = 0.1$ et on fixe la valence $p = 5$. On constate numériquement qu'avec un k plus faible la pénétration des anticorps dans la tumeur est plus profonde, et leur concentration maximale dans le plasma est moins élevée. Pour voir l'effet de la valence, on considère deux valeurs de p : $p_1 = 2$ et $p_2 = 10$ et on fixe $k = 0.5$. On constate alors qu'avec une valence plus grande, les anticorps pénètrent mieux et leur concentration dans le plasma est plus élevée.

Pour des valeurs assez grandes de k , le schéma devient instable (à cause du traitement explicite du terme de réaction) et une autre méthode doit être envisagée.

3. Comportement pour k grand

Dans cette Section, nous nous intéressons au comportement du système (5)-(7) quand k tend vers l'infini. La démarche que nous allons décrire est purement heuristique, elle peut néanmoins être rendue rigoureuse dans des espaces fonctionnels convenables.

Notons $(c^{(k)}, s^{(k)})$ la solution de (5)-(7) à k fixé. L'équation (5) peut s'écrire :

$$\frac{\partial(\omega c^{(k)} - s^{(k)}/p)}{\partial t} + u \frac{\partial c^{(k)}}{\partial x} - v \frac{\partial^2 c^{(k)}}{\partial x^2} = 0.$$

Admettons que $(c^{(k)}, s^{(k)})$ ait une limite, notée (c_∞, s_∞) , quand k tend vers l'infini. En passant formellement à la limite dans l'équation ci-dessus on a :

$$(13) \quad \frac{\partial(\omega c_\infty - s_\infty/p)}{\partial t} + u \frac{\partial c_\infty}{\partial x} - v \frac{\partial^2 c_\infty}{\partial x^2} = 0,$$

et l'équation (6) donne : $c_\infty s_\infty = 0$. Ainsi, quand $c_\infty > 0$, on a $s_\infty = 0$, et quand $s_\infty > 0$, on a $c_\infty = 0$. Or, dans les zones où c_∞ est localement constante, la valeur de s_∞ est constante en temps (d'après (13)), donc $s_\infty = s_0$. On peut donc penser que la limite sera telle que :

$$(14) \quad \left\{ \begin{array}{l} c_\infty > 0 \text{ et } s_\infty = 0, \\ \text{ou} \\ c_\infty = 0 \text{ et } s_\infty = s_0. \end{array} \right.$$

Notons qu'il est aussi possible d'étudier numériquement (5)-(6) pour de grandes valeurs de k , mais l'algorithme (8)-(9) n'est plus adapté. On propose de le remplacer par :

$$(15) \quad \omega \frac{c_j^{n+1} - c_j^n}{\delta t} + u \frac{c_j^n - c_{j-1}^n}{\delta x} - v \frac{c_{j+1}^n - 2c_j^n + c_{j-1}^n}{\delta x^2} + k c_j^{n+1} s_j^{n+1} = 0, \quad (1 \leq j \leq M-1)$$

$$(16) \quad \frac{s_j^{n+1} - s_j^n}{\delta t} + p k c_j^{n+1} s_j^{n+1} = 0, \quad (0 \leq j \leq M)$$

Pour calculer (c_j^{n+1}, s_j^{n+1}) , un système non linéaire doit être résolu. Une manière de procéder est d'éliminer l'inconnue s_j^{n+1} puis de résoudre l'équation obtenue en c_j^{n+1} (avec une fonction de scilab ou matlab par exemple). La Figure 2 montre le résultat d'une simulation numérique obtenu avec $k = 10^4$ et $\omega = 0.9$, $u = 0.1$, $v = 0.003$, $s_0 = 2$, $M = 100$, $\delta t = 0.01$, $T = 20$, $L = 1$, $c_d(t) = 1$, $p = 3$. On constate qu'en dehors d'une zone dont la taille est de l'ordre du pas de discrétisation, s "saute" effectivement de la valeur 0 à la valeur $s_0 = 2$, tandis que c s'annule là où s est non nul.

4. Ondes progressives

On cherche des solutions du système (5)-(6) sur $\mathbb{R} \times \mathbb{R}_+$ sous forme d'ondes progressives de type "front", c'est-à-dire s'écrivant : $c(x, t) = C(x - \sigma t)$ et $s(x, t) = S(x - \sigma t)$, avec $\lim_{\xi \rightarrow -\infty} C(\xi) =$

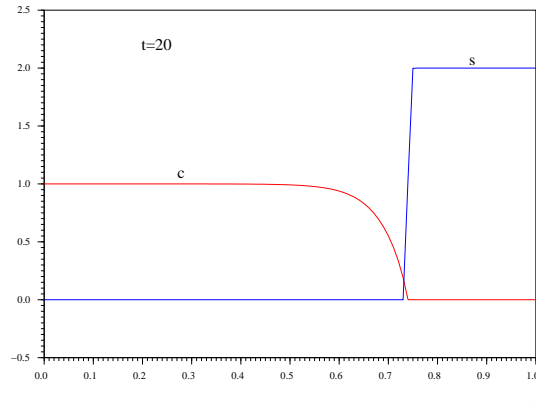


FIG. 2. c et s en fonction de x à $t = 20$, avec $k = 10^4$.

$c_d > 0$, $\lim_{\xi \rightarrow +\infty} C(\xi) = 0$, $\lim_{\xi \rightarrow -\infty} S(\xi) = 0$ et $\lim_{\xi \rightarrow +\infty} S(\xi) = s_0 > 0$. Le réel σ est la vitesse de propagation du front. Un calcul élémentaire donne :

$$(17) \quad vC'' + (\omega\sigma - u)C' - \frac{\sigma}{p}S' = 0.$$

En intégrant (17) entre ξ_1 et ξ_2 , en faisant tendre ξ_1 (resp. ξ_2) vers $-\infty$ (resp. $+\infty$), on trouve :

$$(18) \quad \sigma = \frac{u}{\omega + \frac{s_0}{pc_d}}.$$

On peut se poser la même question pour le système obtenu quand $k \rightarrow +\infty$. La formule (14) conduit naturellement à chercher s_∞ sous la forme $s_\infty(x, t) = S_\infty(x - \sigma t) = s_0 H(x - \sigma t)$, où $H(\xi) = 0$ si $\xi < 0$ et $H(\xi) = 1$ si $\xi \geq 0$. On peut alors résoudre (17). On trouve :

$$(19) \quad C_\infty(\xi) = c_d \left(1 - e^{\frac{u - \omega\sigma}{v}\xi} \right).$$

Suggestions pour le développement

- *Soulignons qu'il s'agit d'un menu à la carte et que vous pouvez choisir d'étudier certains points, pas tous, pas nécessairement dans l'ordre, et de façon plus ou moins fouillée. Vous pouvez aussi vous poser d'autres questions que celles indiquées plus bas. Il est très vivement souhaité que vos investigations comportent une partie traitée sur ordinateur et, si possible, des représentations graphiques de vos résultats.*
 - Effectuer des simulations numériques de (8)-(9)
 - Commenter le choix de l'algorithme (8)-(9) (précision, stabilité, ...). Proposer des alternatives.
 - Effectuer des simulations numériques avec k "grand". Commenter le choix de l'algorithme (15)-(16).
 - Commenter le comportement qualitatif de la solution du système à la limite $k \rightarrow \infty$. En particulier, quelles sont les différences avec une équation parabolique linéaire (comme l'équation de la chaleur) ?
 - Détailler les calculs de la Section 4 et comparer (18) et (19) à des simulations numériques.
 - Reprendre l'étude avec d'autres cinétiques de réaction que celle donnée par (4). Un exemple possible est $f(c, s) = k \left(\kappa_1 cs - \frac{\kappa_2}{p}(s_0 - s) \right)$, où κ_1 et κ_2 sont des constantes positives données.