

Modélisation mathématique en médecine et optimisation de chimiothérapie.

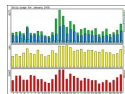
Guillemette Chapuisat

Institut de Mathématiques de Marseille

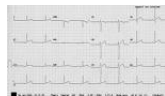
Pertuis, le 11 octobre 2019

Les mathématiques et la médecine...

- Interprétation et analyse de validité des conclusions d'expériences.



- Imagerie médicale.



- Organisation et compréhension de mécanismes complexes par la modélisation.



- Aide à la décision ou guide d'intuition.



- Optimisation/personnalisation de posologie.



- 1 Prévenir l'apparition de résistance dans le traitement des cancers
 - Les chimiothérapies anti-cancéreuses
 - Administration des chimiothérapies cytotoxiques
 - Des expériences *in vitro*

- 2 La modélisation mathématique
 - Les équations
 - Les résultats

Prévenir l'apparition de résistance dans le traitement des cancers

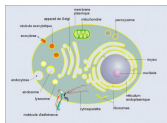
Le cancer

Quelques chiffres

- En 2015, 1 français sur 180 étaient atteints d'un cancer.
Plus de 350 000 nouveaux cas en 2015.
- 1^{ère} cause de mortalité en France avec les maladies cardiovasculaires.
- Dépistage précoce \Rightarrow amélioration du pronostic de survie

Un peu de vocabulaire

- Une tumeur (du latin *tumere*, enfler) cancéreuse est une **prolifération anormale de cellules** au sein d'un tissu.
- Cellule saine :
 - Capable de se reproduire.
 - Capable de se réguler.
 - Donne la fonctionnalité de l'organe.
- Cellule Cancéreuse :
 - Transformations génétiques de cellules saines.
 - Prolifération incontrôlée.
 - Perte de la spécificité de la cellule.



Différents types de traitements

Les traitements localisés

- La chirurgie
- La radiothérapie
- La cryothérapie
- La protonthérapie. . .

Les chimiothérapies cytotoxiques

- Tue les cellules en prolifération : cellules cancéreuses, cellules de la moelle osseuse, follicules pileux, cellules des muqueuses...
- Effet secondaires parfois très graves : leucopénie, rash cutanée...



D'autres types de chimiothérapies

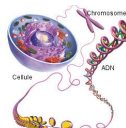
- Les thérapies anti-angiogéniques
- L'immunothérapie, ...
- Les traitements sont généralement couplés



La résistance au traitement

La chimio-résistance acquise :

- Une phase initiale de grande chimio-sensibilité
- Progressivement le traitement devient inefficace



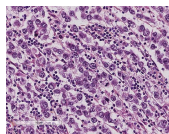
Les traitements MTD pour lutter contre la résistance :

Donner la dose la plus forte le plus vite possible : Maximum Tolerated Dose (MTD)

- Minimise les résistances
- Nombreux effets secondaires → Pause de traitement pour récupérer !
- Cycle de chimiothérapie de 2 à 3 semaines, forte dose le jour 1.
- Les médecins décident du nombre de cycles.

Quelques doutes ...

Des cellules résistantes avant le traitement



- Les cellules tumorales mutent très souvent.
- A la découverte de la tumeur, 10^9 cellules au minimum !

→ des cellules résistantes dans toutes les tumeurs avant le début du traitement !

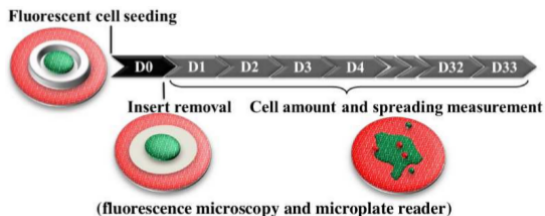
Les chimiothérapies métronomiques

- Des doses plus faibles mais plus fréquentes → Moins de toxicité !
- Augmentation de la résistance au traitement ? Autre effet de la chimiothérapie ?
- Essai sur des patients en échec thérapeutique → réussite !
- Plus de 200 essais cliniques et 800 articles de recherche publiés

→ Les traitements métronomiques sont souvent efficaces !

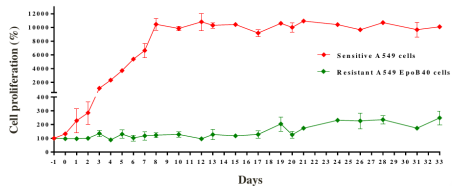
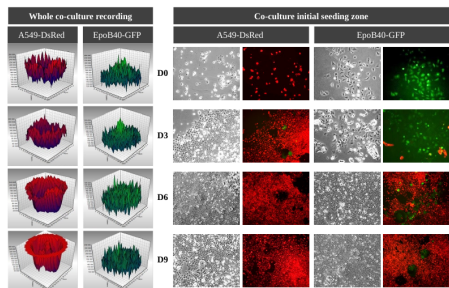
Les expériences *in vitro* de M. Carré

- Des lignées cellulaires de cancer du poumon **résistantes** ou **sensibles** à l'épothilène B modifiées génétiquement :
 - Les cellules **sensibles** sont fluorescentes en rouge
 - Les cellules **résistantes** sont fluorescentes en vert
- Seules, les différentes cellules ont les mêmes temps de doublement.
- Un suivi du **nombre de cellules au cours du temps** dans différentes conditions

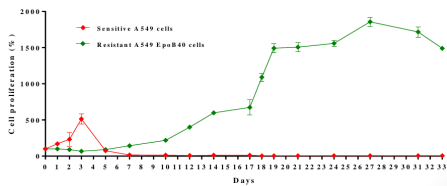
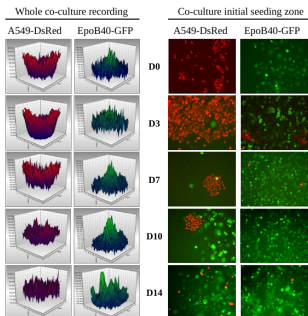


Perdu d'avance...

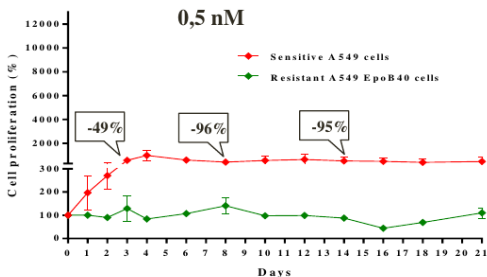
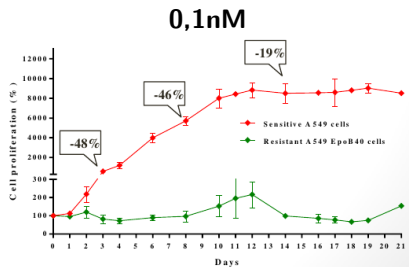
Sans traitement



Traitement MTD



Traitement métronomique

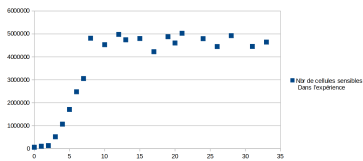


Quel est le traitement optimal ?

La modélisation mathématique

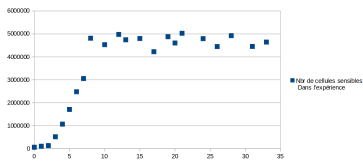
Un premier modèle de croissance tumorale

On souhaite représenter la croissance des **cellules sensibles** dans le puits.



Un premier modèle de croissance tumorale

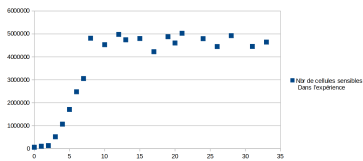
On souhaite représenter la croissance des **cellules sensibles** dans le puits.



u_n : nombre de cellules cancéreuses le n -ème jour

Un premier modèle de croissance tumorale

On souhaite représenter la croissance des **cellules sensibles** dans le puits.

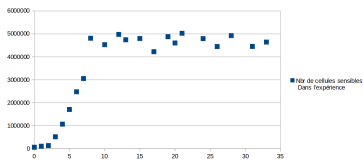


u_n : nombre de cellules cancéreuses le n -ème jour

u_{n+1} =
 nbr de cellules au
 jour suivant

Un premier modèle de croissance tumorale

On souhaite représenter la croissance des **cellules sensibles** dans le puits.

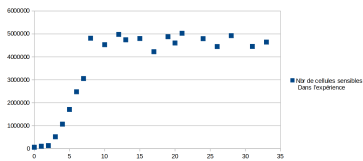


u_n : nombre de cellules cancéreuses le n -ème jour

$$\underbrace{u_{n+1}}_{\text{nbr de cellules au jour suivant}} = \underbrace{u_n}_{\text{nbr de cellules à ce jour}} + \underbrace{b}_{\text{coeff. de prop. ou "taux" d'apparition}} \times u_n - \underbrace{d}_{\text{coeff. de prop. ou "taux" de disparition}} \times u_n$$

Un premier modèle de croissance tumorale

On souhaite représenter la croissance des **cellules sensibles** dans le puits.



u_n : nombre de cellules cancéreuses le n -ème jour

$$\begin{aligned}
 \underbrace{u_{n+1}}_{\text{nbr de cellules au}} &= \underbrace{u_n}_{\text{nbr de cellules à}} + \underbrace{b}_{\text{coeff. de prop. ou}} \times u_n - \underbrace{d}_{\text{coeff. de prop. ou}} \times u_n \\
 \text{jour suivant} & \quad \text{ce jour} \quad \text{"taux" d'appari-} \quad \text{"taux" de dispari-} \\
 & \quad \quad \quad \quad \quad \quad \text{tion} \quad \quad \quad \text{tion} \\
 &= u_n + (b - d)u_n = (1 + \underbrace{r}_{\text{"taux" de reproduction}}) \times u_n
 \end{aligned}$$

où $r = b - d$ est **positif** si la "tumeur" **croît** ou **négligé** si elle **décroit**.

Questions mathématiques

$$u_{n+1} = u_n + ru_n$$

- ① Connaissant u_0 et r , puis-je prévoir ce que vaudra u_{2500} ? A la main ou avec un ordinateur?

$$\left\{ \begin{array}{l} u_0 = 60\,523; r = 0,8 \\ u_1 = (1+r)u_0 \\ u_2 = (1+r)u_1 = (1+r)(1+r)u_0 = (1+r)^2 u_0 \\ u_3 = (1+r)u_2 = (1+r)(1+r)^2 u_0 = (1+r)^3 u_0 \\ \dots \end{array} \right.$$

Questions mathématiques

$$u_{n+1} = u_n + ru_n$$

- ① Connaissant u_0 et r , puis-je prévoir ce que vaudra u_{2500} ? A la main ou avec un ordinateur?

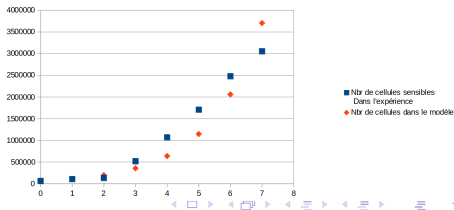
$$\left\{ \begin{array}{l} u_0 = \mathbf{60\,523}; r = \mathbf{0,8} \\ u_1 = (1+r)u_0 \\ u_2 = (1+r)u_1 = (1+r)(1+r)u_0 = (1+r)^2 u_0 \\ u_3 = (1+r)u_2 = (1+r)(1+r)^2 u_0 = (1+r)^3 u_0 \\ \dots \\ u_n = (1+r)^n u_0 \end{array} \right.$$

Questions mathématiques

$$u_{n+1} = u_n + ru_n$$

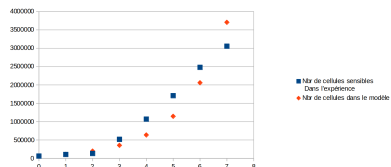
- ① Connaissant u_0 et r , puis-je prévoir ce que vaudra u_{2500} ? A la main ou avec un ordinateur ?

$$\left\{ \begin{array}{l} u_0 = 60\,523; r = 0,8 \\ u_1 = (1+r)u_0 \\ u_2 = (1+r)u_1 = (1+r)(1+r)u_0 = (1+r)^2 u_0 \\ u_3 = (1+r)u_2 = (1+r)(1+r)^2 u_0 = (1+r)^3 u_0 \\ \dots \\ u_n = (1+r)^n u_0 \end{array} \right.$$



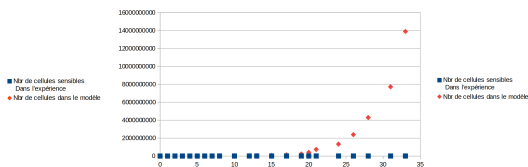
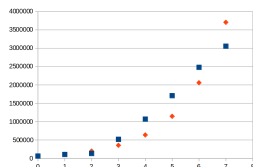
Questions mathématiques

- 2 **Que vaut r ?** Peut-on calculer r à partir de u_0 et u_1 ?
Quelle influence ont les erreurs de mesure/l'aléatoire lié au vivant ?



Questions mathématiques

- 2 **Que vaut r ?** Peut-on calculer r à partir de u_0 et u_1 ?
 Quelle influence ont les erreurs de mesure/l'aléatoire lié au vivant ?



Questions mathématiques

- ③ Comment le coefficient r dépend-il des conditions ?

Questions mathématiques

- ③ Comment le coefficient r dépend-il des conditions ?

Modèle logistique : le taux de reproduction dépend de la capacité d'accueil de l'environnement K .

- $u_n < K \Rightarrow r > 0$
- $u_n > K \Rightarrow r < 0$

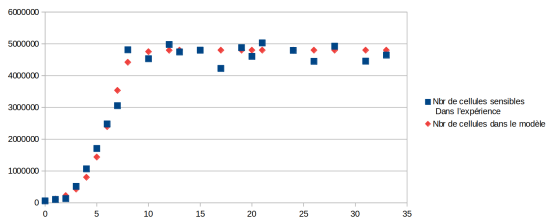
Questions mathématiques

- 3 Comment le coefficient r dépend-il des conditions ?

Modèle logistique : le taux de reproduction dépend de la capacité d'accueil de l'environnement K .

$$\left. \begin{array}{l} \bullet u_n < K \Rightarrow r > 0 \\ \bullet u_n > K \Rightarrow r < 0 \end{array} \right\} r = r_0 \left(1 - \frac{u_n}{K} \right)$$

$$\Rightarrow u_{n+1} = u_n + r_0 \left(1 - \frac{u_n}{K} \right) u_n$$



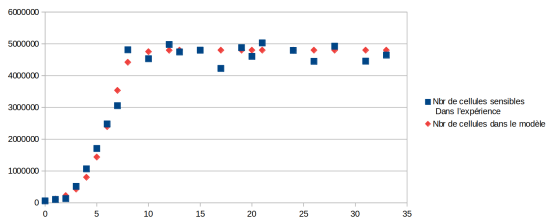
Questions mathématiques

- 3 Comment le coefficient r dépend-il des conditions ?

Modèle logistique : le taux de reproduction dépend de la capacité d'accueil de l'environnement K .

$$\left. \begin{array}{l} \bullet u_n < K \Rightarrow r > 0 \\ \bullet u_n > K \Rightarrow r < 0 \end{array} \right\} r = r_0 \left(1 - \frac{u_n}{K} \right)$$

$$\Rightarrow u_{n+1} = u_n + r_0 \left(1 - \frac{u_n}{K} \right) u_n$$



→ **Faire de même pour les autres cellules et pour le médicament !**

Pour aller plus loin : Influence de l'échelle de temps

- **Le taux de reproduction r_n dépend du délai entre les 2 mesures !**
- Les mesures ne sont pas toujours régulières !
- L'accroissement moyen de la population n'est pas précis :

$$\underbrace{u_{n+1} - u_n} = r_n u_n$$

accr. moyen entre les mesures n et $n + 1$

Pour aller plus loin : Influence de l'échelle de temps

- **Le taux de reproduction r_n dépend du délai entre les 2 mesures !**
- Les mesures ne sont pas toujours régulières !
- L'accroissement moyen de la population n'est pas précis :

$$\underbrace{u_{n+1} - u_n}_{\text{accr. moyen entre les mesures } n \text{ et } n+1} = r_n u_n$$

On introduit :

- $u(t)$: nombre de cellules au temps t
- t_n : temps auquel est effectué la mesure n
- r_{inst} : taux de reproduction instantané, dépend de t , ...

On suppose $r = r_{inst}(t_n)(t_{n+1} - t_n)$. On obtient

$$u(t_{n+1}) = u(t_n) + r_{inst}(t_n)(t_{n+1} - t_n)u(t_n) \Leftrightarrow \frac{u(t_{n+1}) - u(t_n)}{t_{n+1} - t_n} = r_{inst}(t_n)u(t_n)$$

Avec $t_{n+1} \rightarrow t_n$ (renoté simplement t), on a une **équation différentielle**

$$u'(t) = r_{inst}(t)u(t)$$

Questions biologiques

- 1 Existe-t-il un **effet repressif des cellules sensibles** sur les cellules résistantes ou est-ce juste un effet de compétition pour les ressources ?

Questions biologiques

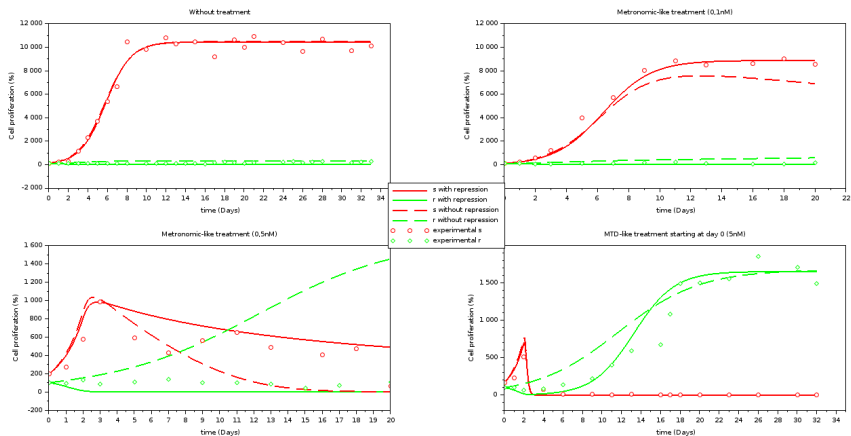
- 1 Existe-t-il un **effet repressif des cellules sensibles** sur les cellules résistantes ou est-ce juste un effet de compétition pour les ressources ?
- **Construction de 2 modèles** avec ou sans répression des cellules sensibles sur les cellules résistantes.

$$(NoRep) \quad \begin{cases} s'(t) &= \rho_s s \left(1 - \frac{s+mr}{K}\right) - \alpha(C(t - \tau_{apop}) - c_{min})^+ s \\ r'(t) &= \rho_r r \left(1 - \frac{s+mr}{K}\right) \end{cases}$$

ou

$$(Rep) \quad \begin{cases} s'(t) &= \rho_s s \left(1 - \frac{s+mr}{K}\right) - \alpha(C(t - \tau_{apop}) - c_{min})^+ s \\ r'(t) &= \rho_r r \left(1 - \frac{s+mr}{K}\right) - \beta \frac{s}{K} r \end{cases}$$

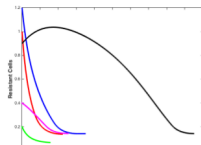
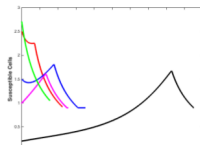
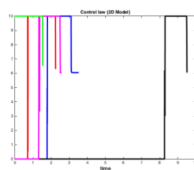
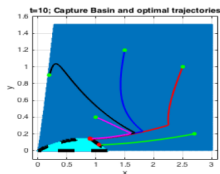
- **Comparaison** des prédictions des modèles avec les données expérimentales



- **Proposition de nouvelles expériences** pour faire la différence : Délai avant traitement, arrêt puis reprise du traitement, etc

Protocole optimal

- ② Quelle est le **traitement optimal** pour empêcher la croissance de la tumeur ?
- Recherche du protocole métronomique (constant) optimal :
Concentration optimale de 0,5nM !
- Recherche d'un protocole optimal pouvant évoluer au fil du temps :
Problème de contrôle optimal toujours en cours !



Merci de votre attention !