

# Investigation par la simulation numérique de nouvelles pistes thérapeutiques contre les cancers à tumeurs solides

*vers une application au cas des gliomes*

Angélique Stéphanou

Laboratoire TIMC-IMAG, UMR CNRS 5525  
Equipe DynaCell

Angelique.Stephanou@imag.fr



- 1 Contexte
- 2 Modèle
- 3 Résultats
- 4 Cas des gliomes

- 1 Contexte
- 2 Modèle
- 3 Résultats
- 4 Cas des gliomes

# Les tumeurs solides

Les cancers à tumeurs solides (carcinomes et sarcomes) représentent 90 % de tous les cancers.

# Les tumeurs solides

Les cancers à tumeurs solides (carcinomes et sarcomes) représentent 90 % de tous les cancers.

## Intérêt pour les mathématiques

- développement par phases bien différenciées,

# Les tumeurs solides

Les cancers à tumeurs solides (carcinomes et sarcomes) représentent 90 % de tous les cancers.

## Intérêt pour les mathématiques

- développement par phases bien différenciées,
- phénomène de croissance marqué de transitions, d'états stables/instables,

# Les tumeurs solides

Les cancers à tumeurs solides (carcinomes et sarcomes) représentent 90 % de tous les cancers.

## Intérêt pour les mathématiques

- développement par phases bien différenciées,
- phénomène de croissance marqué de transitions, d'états stables/instables,
- processus complexe impliquant de nombreux acteurs (variables),

# Les tumeurs solides

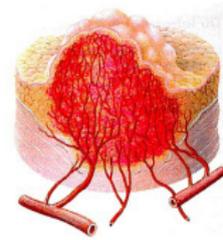
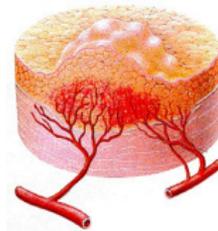
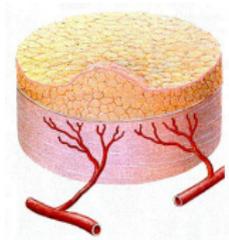
Les cancers à tumeurs solides (carcinomes et sarcomes) représentent 90 % de tous les cancers.

## Intérêt pour les mathématiques

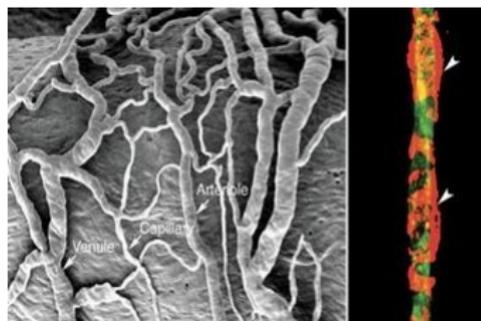
- développement par phases bien différenciées,
- phénomène de croissance marqué de transitions, d'états stables/instables,
- processus complexe impliquant de nombreux acteurs (variables),
- nécessité d'identifier l'importance de chacun par l'analyse théorique.

# Les différentes phases du développement tumoral

- croissance avasculaire,
- hypoxie cellulaire et production de VEGF,
- vascularisation tumorale et reprise de croissance,
- invasion tumorale et métastatisation.



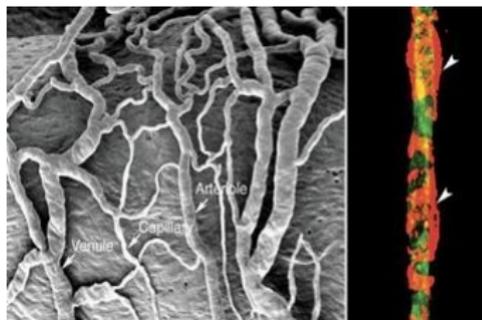
# Réseau vasculaire normal vs tumoral



## Réseau normal

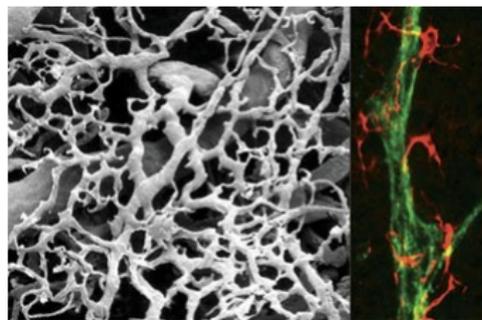
- réseau structuré
- vaisseau mature (vert)
- couverture des péricytes (rouge)

# Réseau vasculaire normal vs tumoral



## Réseau normal

- réseau structuré
- vaisseau mature (vert)
- couverture des péricytes (rouge)



## Réseau tumoral

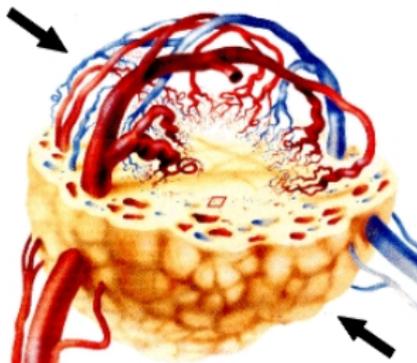
- réseau anormal, dense et tortueux
- vaisseau immature et perméable (vert)
- peu de péricytes (rouge)

# Thérapies

## VDA

(agents de destruction  
vasculaire)

**cible = vaisseaux**



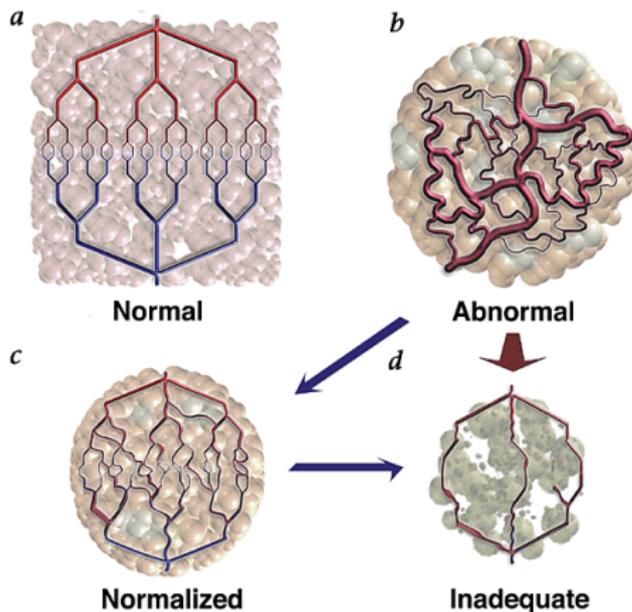
## Chimiothérapie

molécules cytotoxiques

**cible = cellules**

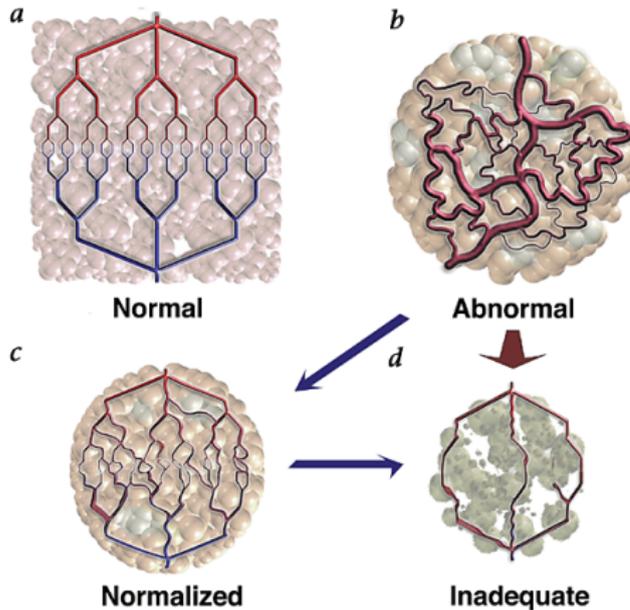
**cancéreuses**

# Couplage des thérapies



L'utilisation des VDAs permet de **normaliser temporairement** le réseau vasculaire, ce qui permet d'améliorer transitoirement mais significativement la pénétration des molécules cytotoxiques au sein de la tumeur.

# Couplage des thérapies



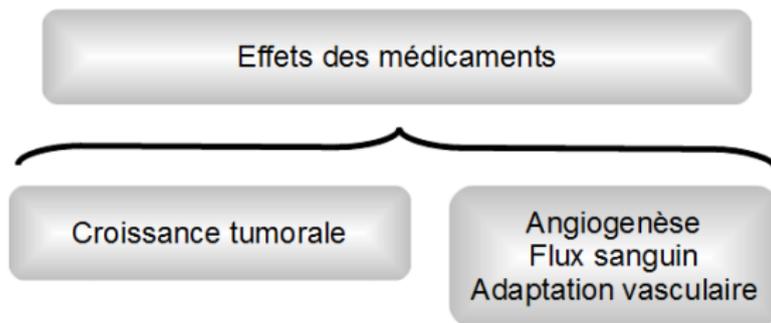
L'utilisation des VDAs permet de **normaliser temporairement** le réseau vasculaire, ce qui permet d'améliorer transitoirement mais significativement la pénétration des molécules cytotoxiques au sein de la tumeur.

**"Fenêtre thérapeutique"**

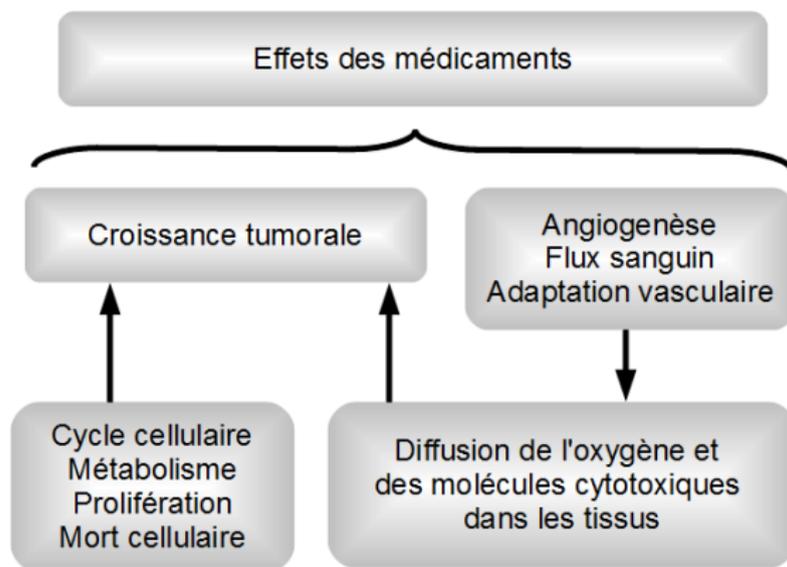
# Les éléments du problème

Effets des médicaments

# Les éléments du problème



# Les éléments du problème



- 1 Contexte
- 2 Modèle**
- 3 Résultats
- 4 Cas des gliomes

# Représentation simplifiée du problème

- espace de simulation
- condition initiale (tumeur non vascularisée)

Vaisseau Parent



Matrice Extracellulaire  
(fibronectine)



# Modélisation de l'angiogenèse

## Variables du modèle

$c(x, y, t)$  : concentration du VEGF produit par les cellules hypoxiques

$f(x, y, t)$  : concentration de fibronectine dans le tissu

$m(x, y, t)$  : concentration des métalloprotéïnases (MMNP)

$n_i(x, y, t)$  : cellules endothéliales

$$\frac{\partial c}{\partial t} = -\eta n_i c \quad (1)$$

$$\frac{\partial f}{\partial t} = \beta n_i - \gamma m f \quad (2)$$

$$\frac{\partial m}{\partial t} = \alpha n_i + \varepsilon \nabla^2 m - \nu m \quad (3)$$

# Modélisation de l'angiogenèse

La migration des cellules endothéliales ( $n$ ) est gouvernée par :

## Formulation continue

$$\frac{\partial n}{\partial t} = \underbrace{D\nabla^2 n}_{\text{diffusion}} - \underbrace{\nabla \cdot (\chi(c)n\nabla c)}_{\text{chimiotaxie}} - \underbrace{\rho\nabla \cdot (n\nabla f)}_{\text{haptotaxie}} \quad (4)$$

# Modélisation de l'angiogenèse

La migration des cellules endothéliales ( $n$ ) est gouvernée par :

## Formulation continue

$$\frac{\partial n}{\partial t} = \underbrace{D\nabla^2 n}_{\text{diffusion}} - \underbrace{\nabla \cdot (\chi(c)n\nabla c)}_{\text{chimiotaxie}} - \underbrace{\rho\nabla \cdot (n\nabla f)}_{\text{haptotaxie}} \quad (4)$$

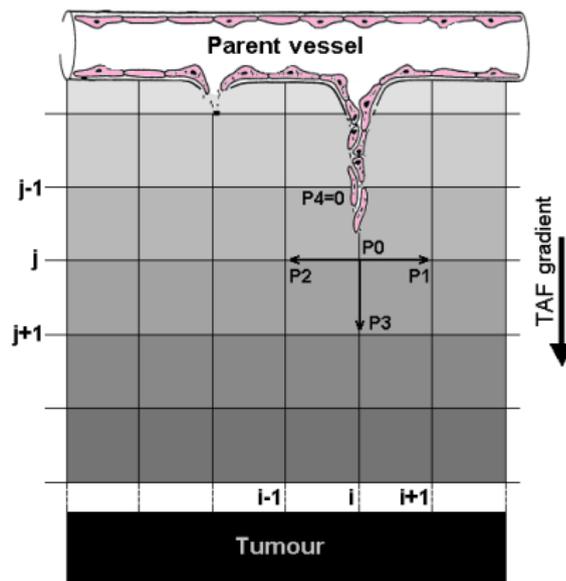
## Formulation discrète

$$n_{i,j}^{t+1} = n_{i,j}^t P_0 + n_{i+1,j}^t P_1 + n_{i-1,j}^t P_2 + n_{i,j+1}^t P_3 + n_{i,j-1}^t P_4 \quad (5)$$

où les  $P_i$  représentent les probabilités de migration fonctions des densités locales en VEGF ( $c$ ) et fibronectine ( $f$ ).

# Modélisation de l'angiogenèse

La formulation discrète permet de décrire la migration de chaque cellule  $n_i$  en fonction des probabilités  $P_i$  qui traduisent les propriétés de l'environnement (favorable/défavorable)



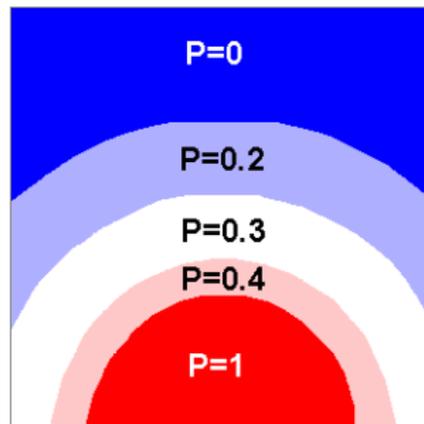
**FIGURE:** Grille discrète pour le déplacement des cellules

# Modélisation de l'angiogenèse

## VEGF

Le gradient de VEGF produit par les cellules tumorales :

- oriente la direction de migration des CEs
- stimule la prolifération des CEs et l'occurrence des branchements



**FIGURE:** Probabilité de branchement en fonction de la concentration de VEGF

# Modélisation de l'angiogenèse

## VEGF

Le gradient de VEGF produit par les cellules tumorales :

- oriente la direction de migration des CEs
- stimule la prolifération des CEs et l'occurrence des branchements

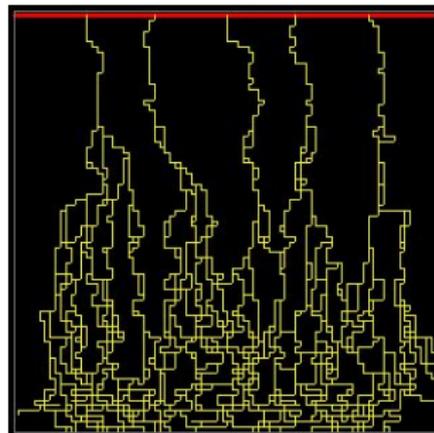


FIGURE: Réseau vasculaire résultant

# Modélisation de l'angiogenèse

## Limitation

Le réseau vasculaire résultant est homogène (vaisseaux de même rayon) et ne permet pas de simuler de façon réaliste **le transport** et **la diffusion** des molécules du traitement jusqu'à la tumeur.

# Modélisation de l'angiogenèse

## Limitation

Le réseau vasculaire résultant est homogène (vaisseaux de même rayon) et ne permet pas de simuler de façon réaliste **le transport** et **la diffusion** des molécules du traitement jusqu'à la tumeur.

Il est nécessaire de rendre compte de **l'adaptation vasculaire** (dilatation et constriction des vaisseaux) fonction des propriétés rhéologiques du sang.

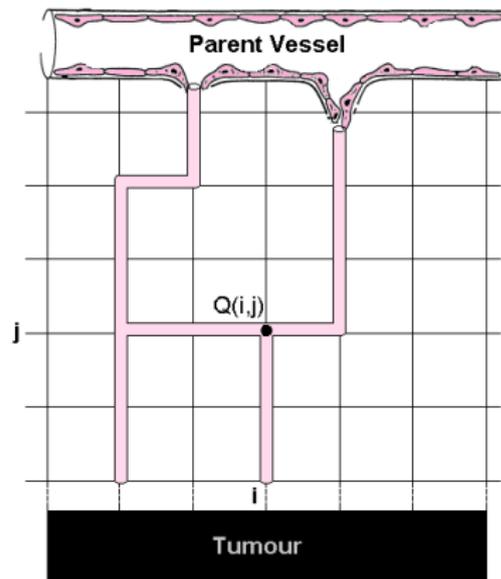
# Modélisation du flux sanguin

## Loi de Poiseuille

$$Q = \frac{\pi R^4 \Delta P}{8 \mu_{\text{app}}(R, H_D) L}$$

## Loi de Kirshoff

$$\sum_{k=1}^4 Q_{(i,j),k} = 0$$



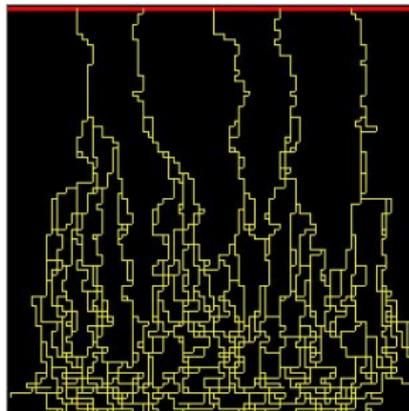
# Adaptation du réseau vasculaire

## Stimuli hémodynamique et métabolique (Pries et col. 1998)

$$R_{t+1} = R_t + \Delta R$$

$$\Delta R = \underbrace{\log(\tau_w + \tau_{ref})}_{\text{tension de cisaillement}} - \underbrace{\log \tau_e P}_{\text{pression transmurale}} + \underbrace{k_m \log \left( \frac{Q_{ref}}{QH_D} \right)}_{\text{stimulus métabolique}} - \underbrace{k_s}_{\text{contractilité des péricytes}}$$

Réseau vasculaire  
**avant** adaptation



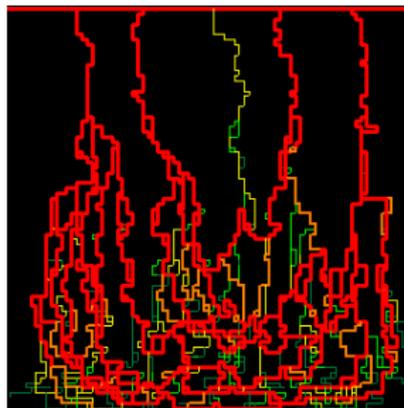
# Adaptation du réseau vasculaire

## Stimuli hémodynamique et métabolique (Pries et col. 1998)

$$R_{t+1} = R_t + \Delta R$$

$$\Delta R = \underbrace{\log(\tau_w + \tau_{ref})}_{\text{tension de cisaillement}} - \underbrace{\log \tau_e P}_{\text{pression transmurale}} + \underbrace{k_m \log\left(\frac{Q_{ref}}{QH_D}\right)}_{\text{stimulus métabolique}} - \underbrace{k_s}_{\text{contractilité des péricytes}}$$

Réseau vasculaire  
**après** adaptation



# Modélisation de l'évolution tumorale

La tumeur est décrite à partir d'un **automate cellulaire**.

L'état de chaque élément  $\mathbf{e} = (i, j) \in G$  de l'automate est défini par :

$$\begin{aligned} s : G &\longrightarrow \{0, 1, \dots, 4\} \times \mathbb{R}^4 \\ \mathbf{e} &\longmapsto (s_1, s_2, s_3, s_4, s_5) \end{aligned}$$

$s_1(\mathbf{e})$  : type de cellule qui occupe l'élément,

$s_2(\mathbf{e})$  : temps écoulé depuis le début du cycle cellulaire

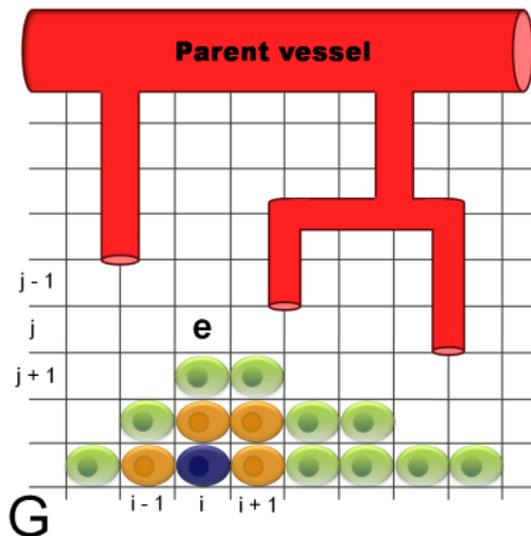
$s_3(\mathbf{e})$  : temps écoulé depuis l'entrée dans la phase  $G_0$

$s_4(\mathbf{e})$  : concentration locale d'oxygène

$s_5(\mathbf{e})$  : concentration locale de chimiothérapie

# Les différents états cellulaires

$s_1(\mathbf{e})$  : type de cellule qui occupe l'élément

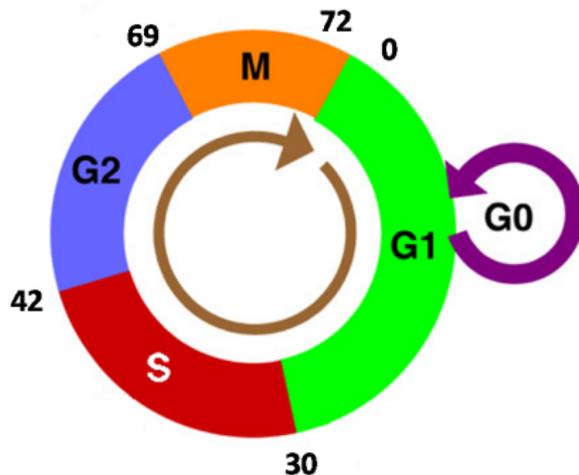


- 0 : vide
- 1 : prolifératives
- 2 : quiescentes
- 3 : apoptotique
- 4 : nécrotiques

# Cycle cellulaire et hypoxie

$s_2(\mathbf{e})$  : temps écoulé depuis le début du cycle cellulaire

$s_3(\mathbf{e})$  : temps écoulé depuis l'entrée dans la phase  $G_0$



## Effet de l'hypoxie :

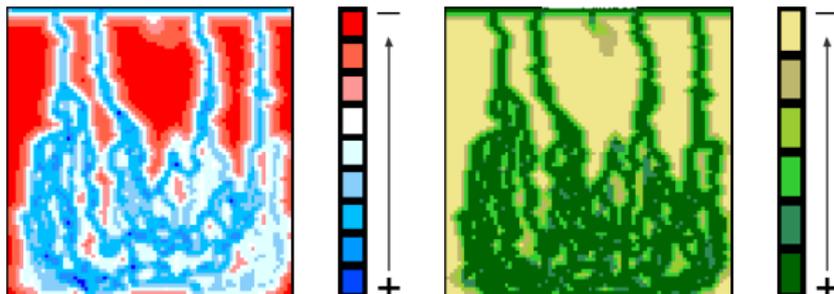
- Arrêt de la phase  $G_1$
- Entrée en phase quiescente  $G_0$
- Arrêt de la prolifération
- Possibilité de retourner à la phase  $G_1$
- Mort si l'hypoxie devient trop longue (10 jours)

# Diffusion de l'oxygène et des médicaments

$s_4(\mathbf{e})$  : concentration locale d'oxygène

$s_5(\mathbf{e})$  : concentration locale de chimiothérapie

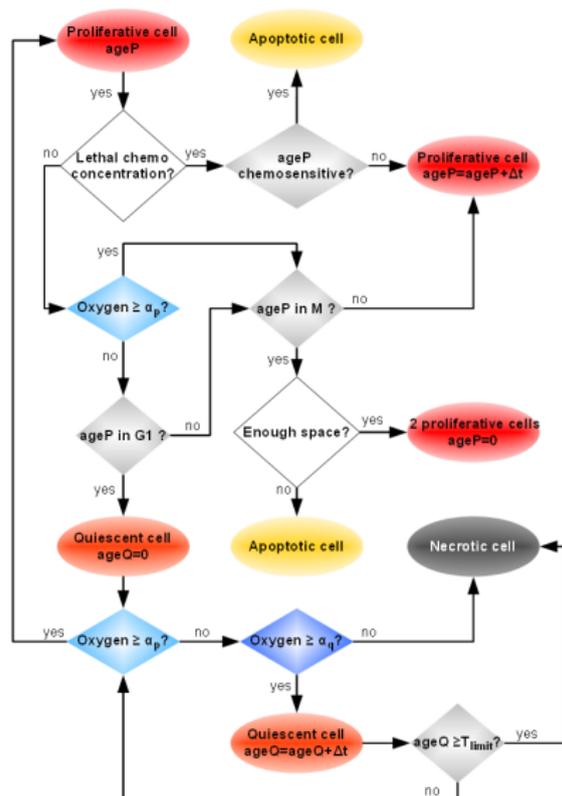
- L'hématocrite (taux de globule rouge) est connu pour chaque vaisseau et permet d'évaluer l'oxygénation du tissu
- La concentration en médicaments dans le tissu est également évaluée à partir de la quantité transportée par les vaisseaux



# Dynamique d'évolution tumorale

Les transitions entre états cellulaires sont conditionnées par :

- le cycle cellulaire
- la quantité locale d'oxygène
- la concentration de médicaments
- l'espace disponible



- 1 Contexte
- 2 Modèle
- 3 Résultats**
- 4 Cas des gliomes

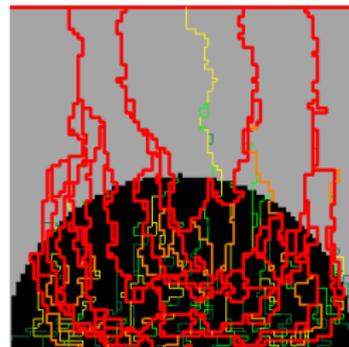
# Conditions initiales

- Tumeur vascularisée
- Réseau vasculaire homogène ou inhomogène
- Toutes les cellules sont prolifératives
- La phase du cycle est aléatoire

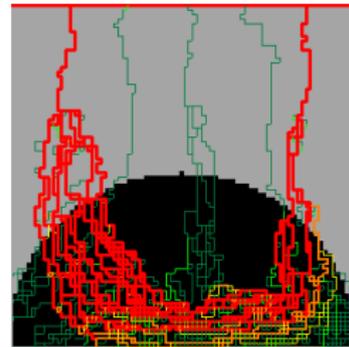
## Thérapies

- Chimiothérapie : injection continue
- VDAs : injection bolus

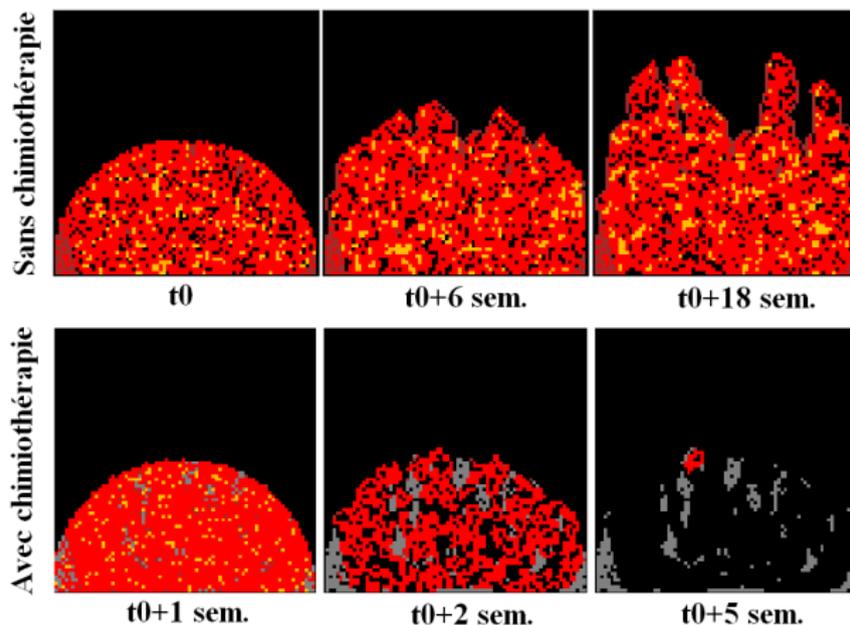
homogène



inhomogène



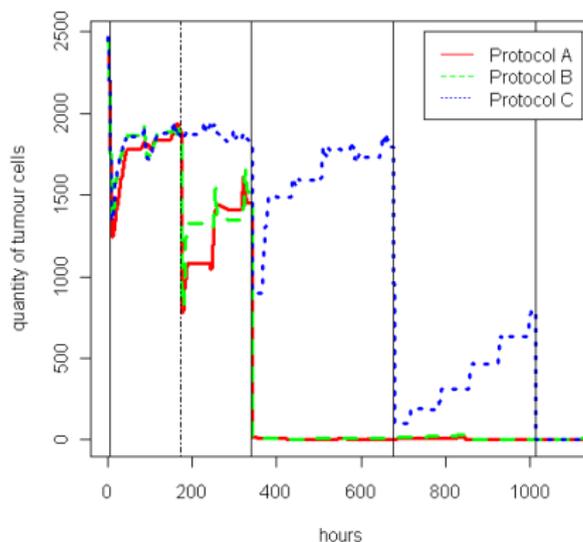
# Simulation des effets de la chimiothérapie



**FIGURE:** Comparaison de l'évolution tumorale avec et sans traitement.

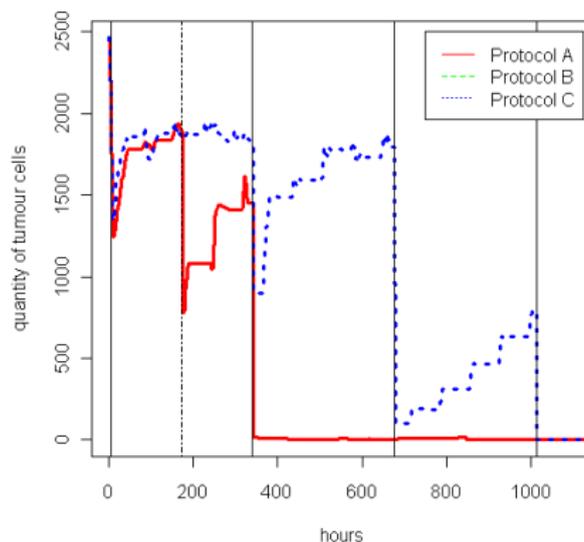
# Les effets de la chimiothérapie

- Protocole A : 5h d'injection une fois par semaine
- Protocole B : 10h d'injection une fois par semaine
- Protocole C : 10h d'injection une fois toutes les 2 semaines

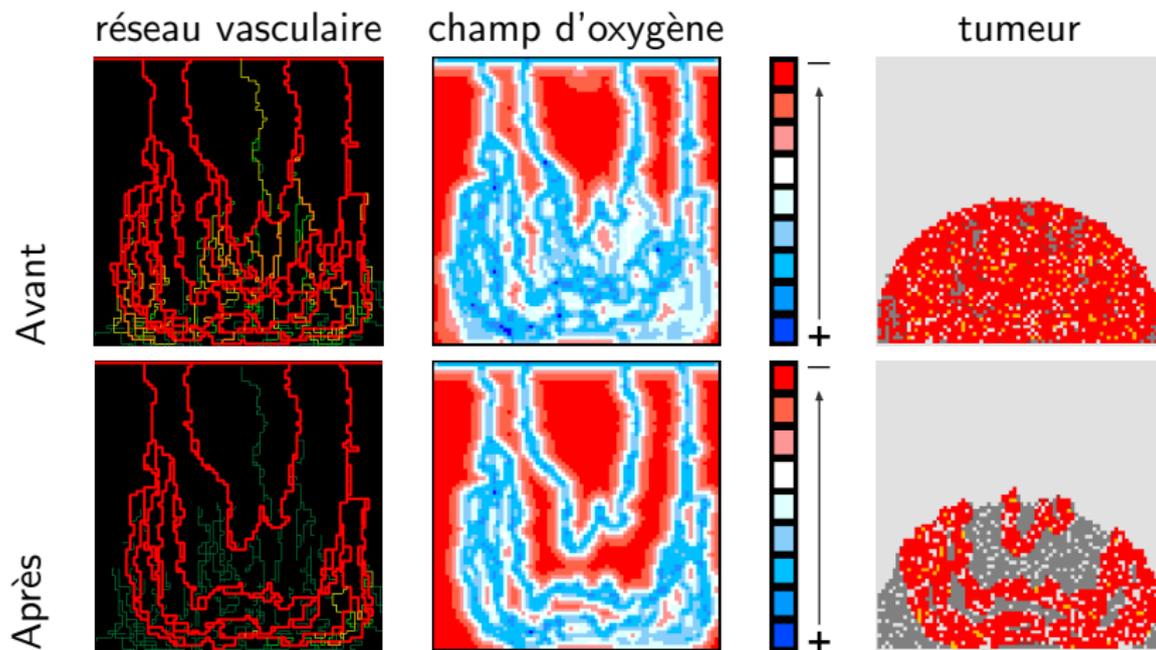


# Les effets de la chimiothérapie

- Protocole A : 5h d'injection une fois par semaine
- Protocole B : 10h d'injection une fois par semaine
- Protocole C : 10h d'injection une fois toutes les 2 semaines

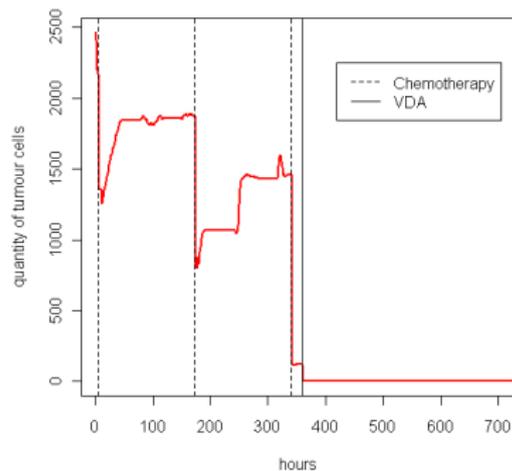


# Simulation des effets des VDAs

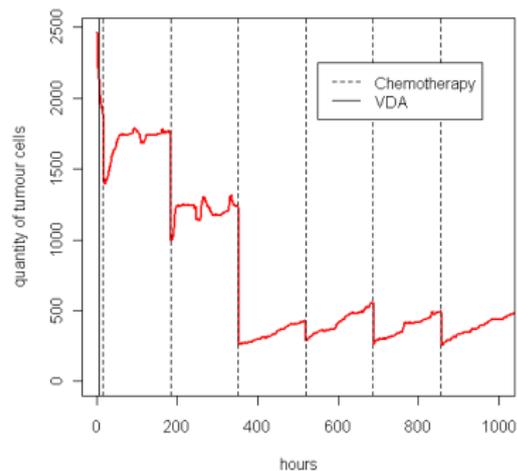


# Couplage des thérapies

Chimio + VDA

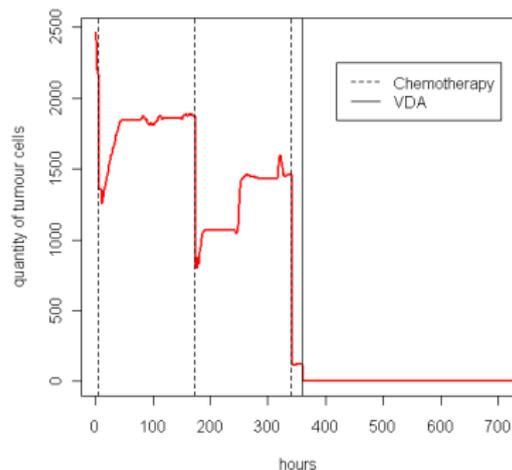


VDA + Chimio

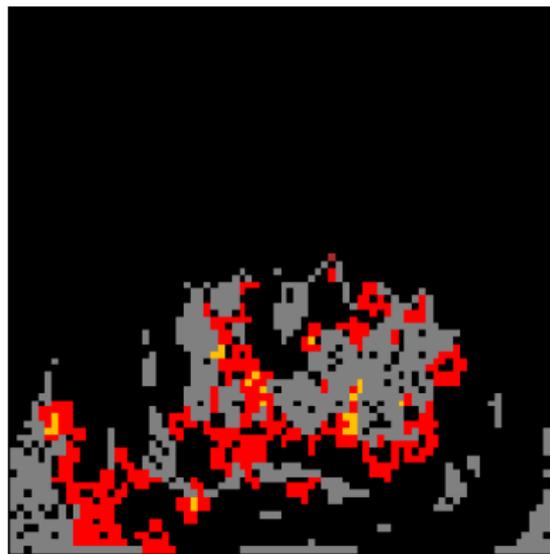


# Couplage des thérapies

Chimio + VDA



VDA + Chimio



# Conclusions

- Le modèle permet de tester différents paramètres liés aux thérapies : temps d'injection et fréquence
- les VDAs doivent être préférentiellement utilisés en post-chimio pour les réseaux vasculaires homogènes afin d'asphyxier les cellules cancéreuses restantes, plutôt qu'en début de thérapie ou seul pour ces réseaux
- Potentiel pour anticiper le succès d'un protocole et aider à la décision d'une stratégie thérapeutique
- Nouveau challenge en modélisation du cancer : aide aux cliniciens par les modèles et la simulation numérique

- 1 Contexte
- 2 Modèle
- 3 Résultats
- 4 Cas des gliomes**

# Les glioblastomes

- 5 à 10 nouveaux cas par an pour 100000 habitants
- aucun traitement et durée moyenne de vie de moins d'une année

# Les glioblastomes

- 5 à 10 nouveaux cas par an pour 100000 habitants
- aucun traitement et durée moyenne de vie de moins d'une année

## Echec des thérapies

- impossibilité d'une exérèse totale de la tumeur par chirurgie

# Les glioblastomes

- 5 à 10 nouveaux cas par an pour 100000 habitants
- aucun traitement et durée moyenne de vie de moins d'une année

## Echec des thérapies

- impossibilité d'une exérèse totale de la tumeur par chirurgie
- forte résistance à la radiothérapie (insensibilité due à l'hypoxie)

# Les glioblastomes

- 5 à 10 nouveaux cas par an pour 100000 habitants
- aucun traitement et durée moyenne de vie de moins d'une année

## Echec des thérapies

- impossibilité d'une exérèse totale de la tumeur par chirurgie
- forte résistance à la radiothérapie (insensibilité due à l'hypoxie)
- difficulté pour les molécules chimiothérapeutiques à franchir la barrière hémato-encéphalique

# Les glioblastomes

- 5 à 10 nouveaux cas par an pour 100000 habitants
- aucun traitement et durée moyenne de vie de moins d'une année

## Echec des thérapies

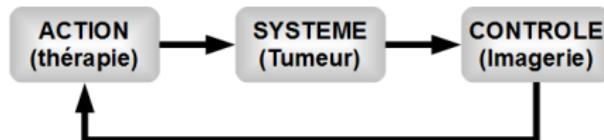
- impossibilité d'une exérèse totale de la tumeur par chirurgie
- forte résistance à la radiothérapie (insensibilité due à l'hypoxie)
- difficulté pour les molécules chimiothérapeutiques à franchir la barrière hémato-encéphalique
- apparition d'un phénotype tumoral hautement invasif provoqué par les traitements antiangiogéniques

# Vers une gestion adaptative du problème par les outils de l'automatique

## Principe

La commande prédictive permet

- d'anticiper les effets d'une **action** sur un **système** partiellement décrit,
- de corriger et/ou d'adapter l'**action** en fonction des observations et mesures effectuées sur le **système**.

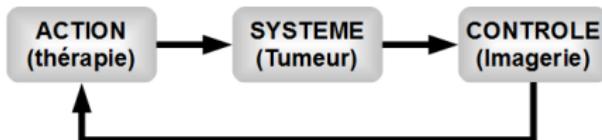


# Vers une gestion adaptative du problème par les outils de l'automatique

## Principe

La commande prédictive permet

- d'anticiper les effets d'une **action** sur un **système** partiellement décrit,
- de corriger et/ou d'adapter l'**action** en fonction des observations et mesures effectuées sur le **système**.



La thérapie (action) est ajustée en fonction de la réponse du patient (système)

- **Modélisation mathématique**

- ▶ M. Chaplain, The SIMBIOS Centre, University of Dundee, UK
- ▶ S. McDougall, Heriot-Watt University, Edimbourg, UK

- **Automatique, commande prédictive**

- ▶ S. Chareyron, Laboratoire GIPSA, Grenoble

- **Données expérimentales**

- ▶ F. Estève, B. van der Sanden, Grenoble Institut des Neurosciences

## Remerciements

- Marga Pons-Salort (Master 2, MIIMB 2008-2009)
- Anne-Cécile Lesart (Master 2, MIIMB, 2009-2010)