Modélisation du développement de la leucémie dans la moelle osseuse

A. Ducrot et V. Volpert

UMR 5466 CNRS Université Victor Segalen Bordeaux II & INRIA Futurs
UMR 5208 CNRS, Université Lyon 1

February 6, 2007

Position du problème

Prendre en compte le décplacement des cellules dans la moelle osseuse.

Modèle simplifié d'hématopoïèse.

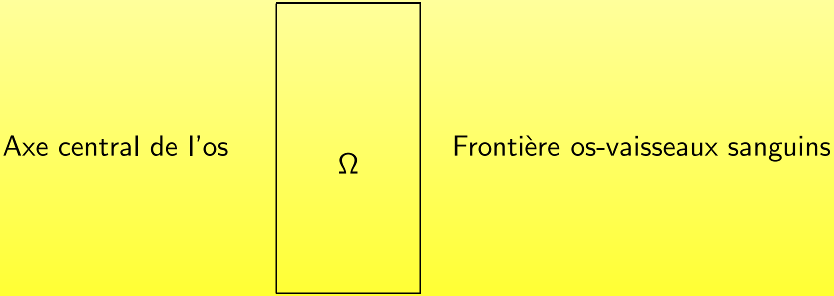
Etudier l'influence du movement des cellules sur le développement de maladie.

Deux types de mouvement cellulaire:

- diffusion faible
- "pression" cellulaire: les cellules sont poussées les unes par les autres.

Réduction géométrique du problème

On suppose le problème à symétrie radiale et on travaille dans un domaine bi-dimensionel $\Omega = (0, L_x) \times (0, L_y)$.



Modèle général

On suppose que la moelle osseuse est un milieu poreux composé de m types de cellules différentes: $C_1(t,x,y)$,..,$C_m(t,x,y)$ les nombres de cellules de type i à l'instant t au point (x,y).
L'évolution de C_i suit l'équation

$$\frac{\partial C_i}{\partial t} + \nabla.(\mathbf{v} C_i) = d\Delta C_i + F_i,$$

où d coefficient de diffusion, $\mathbf{v}$ la vitesse des cellules et F_i taux de production des cellules de type i.

$$\mathbf{v} = \frac{K}{\mu}\nabla p \quad \text{loi de Darcy}$$

p est la pression cellulaire et K, μ paramètres du milieu.

Equation d'état pour la vitesse

On suppose que les cellules sont densément réparties et incompressibles.
Ainsi si une cellule entre dans une volume donné alors une autre cellule doit en sortir.
Ainsi le nombre total de cellule dans un volume unité est constant N.
On obtient:

$$\nabla.\mathbf{v} = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{m} F_i.$$

Hématopoièse simplifiée: cas normal

On suppose uniquement deux lignées cellulaires A (immature) et B (mature). La lignée A peut avoir plusieurs divisions consecutives: On note A_i le nombre de cellule de type A aprés i divisions. Ces cellules peuvent se diviser n fois :$i = 0, ..., n$.

$A_0 \rightarrow A_1 + B, \; A_1 \rightarrow A_2 + B, ..., A_{n-1} \rightarrow A_n + B, \; A_n \rightarrow P$ apoptose.

Le cas normal corresponds à une concentration négligeable de cellules immatures (A) à la frontière moelle osseuse et vaisseaux sanguins.

Le système d'équation pour le cas normal

En traduisant ce schéma de réaction: on obtient que le système est décrit par les concentrations de cellules immatures $(A_0,..,A_{n-1})$ $c_1,...,c_n$:

$$\frac{\partial c_i}{\partial t} + \nabla.(c_i\mathbf{v}) = d\Delta c_i + k(c_{i-1} - c_i), \quad i = 1,..,n.$$

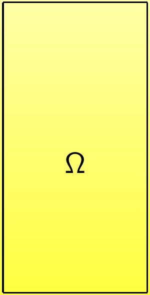
$$\nabla.\mathbf{v} = k(c_1 + ..c_n), \quad \mathbf{v} = \frac{K}{\mu}\nabla p.$$

Ici k est la constante de réaction, qui décrit la vitesse du processus.

Conditions à la frontière

$$\frac{\partial c_i}{\partial y} = 0,\ \frac{\partial p}{\partial y} = v_y = 0$$

$$c_1 = 1 \text{ et } c_i = 0$$
$$\frac{\partial p}{\partial x} = v_x = 0$$



$$\frac{\partial c_i}{\partial x} = 0 \text{ et } p = 0$$

$$\frac{\partial c_i}{\partial y} = 0, \frac{\partial p}{\partial y} = v_y = 0$$

Introduction de cellules leucémiques

On introduit un autre type de cellule qui peut proliférer par division sans différentiation

$$S \rightarrow 2S$$

Une cellule mère donne naissance à deux cellules filles identiques. On ne suppose pas de mortalité pour ces cellules.
L'évolution de S est donnée par l'équation:

$$\frac{\partial s}{\partial t} + \nabla.(\mathbf{v}s) = d_s \Delta s + k_s s.$$

Ici les coefficients k_s (vitesse de réaction) et d_s (coefficient de diffusion) peuvent être différent du cas normal.

Le système complet

Les cellules de type S changent la pression cellulaire.

$$\frac{\partial c_i}{\partial t} + \nabla.(c_i \mathbf{v}) = d\Delta c_i + k(c_{i-1} - c_i), \quad i = 1, .., n.$$

$$\frac{\partial s}{\partial t} + \nabla.(\mathbf{v}s) = d_s \Delta s + k_s s.$$

$$\nabla.\mathbf{v} = k(c_1 + ..c_n) + k_s s, \quad \mathbf{v} = \frac{K}{\mu}\nabla p.$$

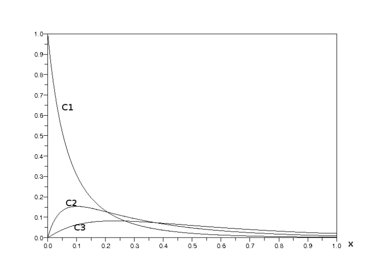
avec les conditions sur $\partial\Omega$.
Le système "normal" correspond à $s = 0$.

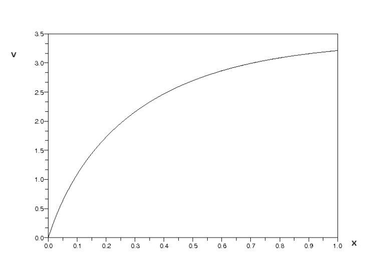
Résultats mathématiques

• On montre que ce problème d'évolution est globalement bien posé pour une large classe de données initiales.
• Ce problème admet un état stationaire avec $s = 0$ (sans maladie).
• La stabilité de l'état normal est caractérisée par un problème de valeur propre pour un opérateur ellpitique scalaire.

Simulations numériques: cas normal 1D

On considère $L = 1$, $d = 0,1$ et $k = 15$.

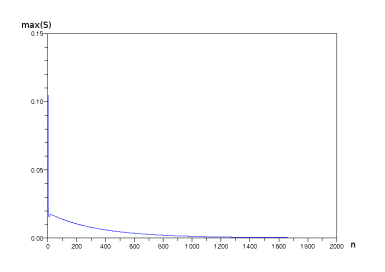


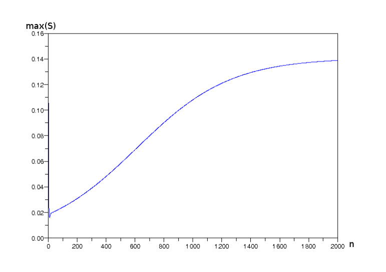


Etat stationaire pour le cas normal.
Pour obtenir des concentrations négligeables de cellules immatures sur le bord, il faut que k soit assez grand.

Introduction de cellules leucémiques

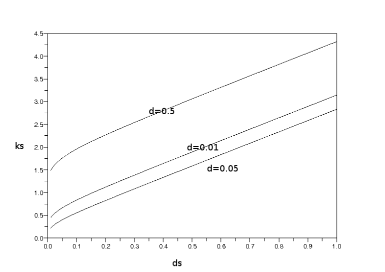
On introduit une perturbation de cellules leucémiques avec $d_s = 0,8$ pour différentes vitesses de réaction k_s

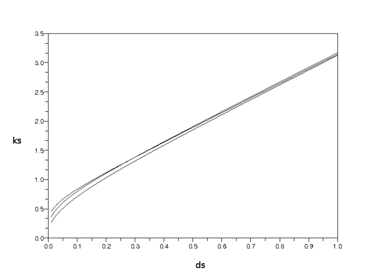




Evolution de $||s||_\infty$ en fonction du nombre d'itérations
$k_s = 2.5$ (gauche) et $k_s = 2.8$ (droite)
Perte de stabilté de l'état normal quand k_s devient grand et développement de la maladie.

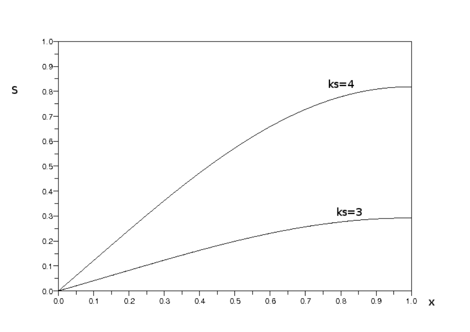
Borne de stabiltité





Courbes de stabilité k_s en fonction de d_s.
Pour $k = 15$ et $d = 0.05$, 0.1, 0.5 (gauche);
Pour $d = 0.1$ et $k = 15$, 30, 50 (droite).

Etat stationnaire leucémique



Etat final de la maladie $k_s = 3$, 4 et $d_s = 0.8$.

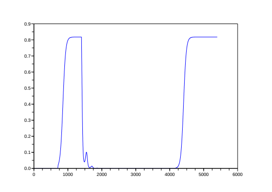
Conclusion

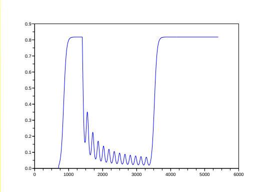
• L'intéraction entre cellules saines et leucémiques: compétition pour l'espace.
• Si k_s est suffisement grand ou d_s suffisement petit alors l'état normal perd sa stabilité au profit d'un état leucémique.
• On observe une augmentation de la pression cellulaire et de la vitesse de déplacement des cellules.
• La pression cellulaire empêche les cellules matures de rejoindre les vaisseaux sanguins.

Action de la chimiothérapie

La chimiothérapie agit sur la vitesse de prolifération de toutes les cellules:

$$k(t) = k - a(1 + \sin(\omega t)), \quad k_s(t) = k_s - a(1 + \sin(\omega t)).$$





Concentration de s à la frontière os-vaisseaux sanguins, avec $k_s = 4$ et $a = k_s/2$ et $k_s/3$.