

Calibration, à l'aide de données cliniques, d'un modèle biomathématique de croissance tumorale

Laurence Cherfils, LaSIE

Membres du projet :

C. Allery, L. Cherfils, E. Decaix, LaSIE - M2N, La Rochelle

C. Guillevin, R. Guillevin, LMA, Dactim et CHU Poitiers

L. Pellerin, IRMETIST et CHU de Poitiers

AG MIRES 2025, Poitiers

Le projet depuis 2023: Modélisation mathématique de la croissance des gliomes et de la cinétique du lactate

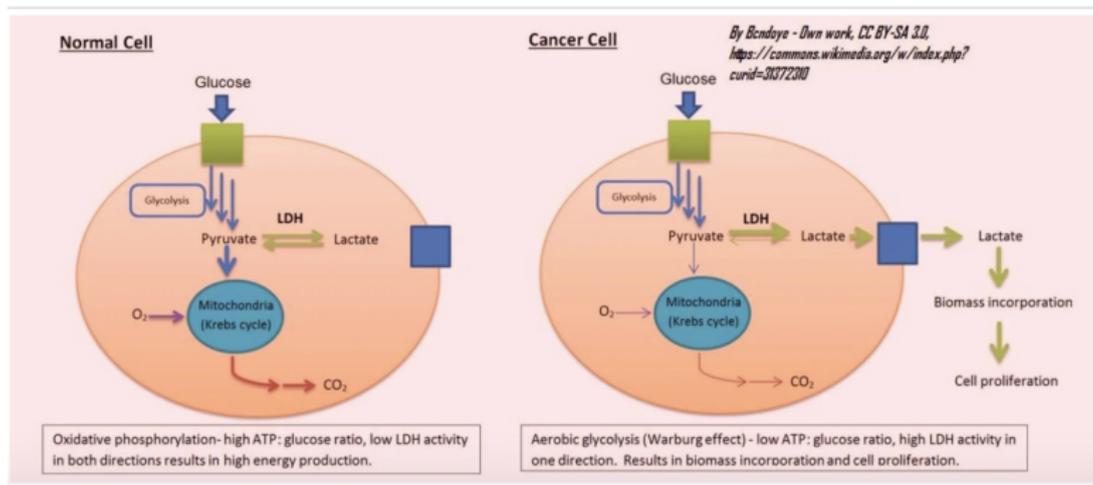
Modélisation et contrôle optimal pour des modèles de croissance tumorale

Thèse de Hussein Raad à l'université de La Rochelle, 2023

Simulation of tumor density evolution upon chemotherapy alone or combined with a treatment to reduce lactate levels,

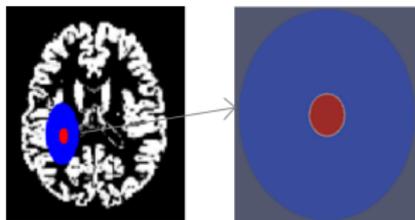
H. Raad, C. Allery, L. Cherfils, C. Guillevin, A. Miranville, L. Pellerin, R. Guillevin, AIMS Mathematics, 2024

Métabolisme anormal du glucose



- Le lactate est un marqueur pour les gliomes de haut grade
- Il est aussi envisagé comme une nouvelle piste thérapeutique

Notre but : obtenir un modèle permettant de mimer l'impact du lactate sur le développement du gliome, et tester de nouvelles thérapies



$$\begin{cases}
 \partial_t u - \operatorname{div}(D \nabla u) = a(\varphi)u(1 - \frac{u}{N}) - u g(\varphi), & x \in \Omega, t \in (0, T) \\
 \partial_t \varphi + \alpha \Delta^2 \varphi - \Delta f(\varphi) + \frac{k(u)\varphi}{k' + |\varphi|} = J(u), & x \in \Omega, t \in (0, T) \\
 D \nabla u \cdot \mathbf{n}|_{\partial \Omega} = \partial_n \varphi|_{\partial \Omega} = 0 & x \in \partial \Omega, t \in (0, T) \\
 u(0) = u_0, \quad \varphi(0) = \varphi_0, &
 \end{cases} \quad (1)$$

u : densité de cellules tumorales, φ : concentration de lactate

N : nombre maximum de cellules (dans 1 mm^3 de tissu), $0 \leq u \leq N$

$a(\varphi)$: taux de prolifération ; D : matrice de diffusion

$J(u)$: bilan entre production et consommation de lactates par les cellules

$k(u)$, k' liées aux échanges de lactate entre les cellules et le sang

Thérapies - Dosages optimaux

$$\begin{cases} \partial_t u - \operatorname{div}(D\nabla u) = (a(\varphi) - v(t))u(1 - \frac{u}{N}) - ug(\varphi), & x \in \Omega, t \in (0, T) \\ \partial_t \varphi + \alpha \Delta^2 \varphi - \Delta f(\varphi) + \frac{k(u)\varphi}{k' + |\varphi|} = (1 - s(t))J(u), & x \in \Omega, t \in (0, T) \\ D\nabla u \cdot \mathbf{n}|_{\partial\Omega} = \partial_n \varphi|_{\partial\Omega} = 0 & x \in \partial\Omega, t \in (0, T) \\ u(0) = u_0, \quad \varphi(0) = \varphi_0, & \end{cases} \quad (2)$$

$v(t)$: chimiothérapie

$s(t)$: traitement qui bloque la production et les échanges de lactate

\bar{u} , $\bar{\varphi}$: valeurs cibles pour les densités tumorales et concentrations de lactates après le traitement.

$$\begin{aligned} \mathcal{F}(u, v, s) = & \frac{k_1}{2} \int_{\Omega} [u(x, T) - \bar{u}(x)]^2 dx + \frac{k_2}{2} \int_{\Omega} [\varphi(x, T) - \bar{\varphi}(x)]^2 dx \\ & + \frac{k_3}{2} \int_0^T v^2(t) dt + \frac{k_4}{2} \int_0^T s^2(t) dt. \end{aligned}$$

Recherche du dosage et de la durée du traitement de chimiothérapie

Stage d'Emilien Decaix, de mars à juillet 2025

$$(P)^{v,\tau} \quad \partial_t u - \operatorname{div}(D\nabla u) = (a - v(t)) u \left(1 - \frac{u}{N}\right) \quad x \in \Omega, t \in (0, \tau)$$

chimiothérapie administrée selon le protocole de Stupp : cycles de 28 jours
(5 jours de traitement + 23 jours de repos)

On cherche à "optimiser" v et τ , c.a.d

Trouver v^* et $\tau^* \in (0, T]$ tels que

$$J(u^*, v^*, \tau^*) = \inf_{(v,\tau)} J(v, \tau, u),$$

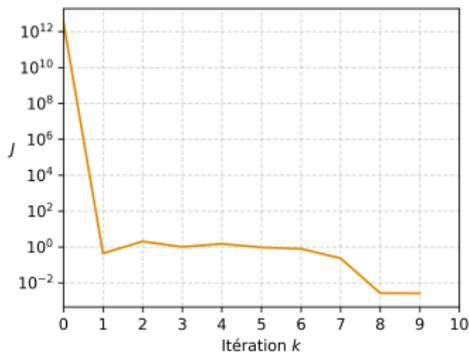
$$J(u, v, \tau) = \frac{b_1}{2} \int_{\Omega} (u(x, \tau) - \bar{u})^2 dx + \frac{b_2}{2} \int_0^{\tau} v^2(t) dt + \frac{b_3}{2} \tau^2,$$

avec u sol de $(P)^{v,\tau}$ et \bar{u} la valeur cible en fin de traitement.

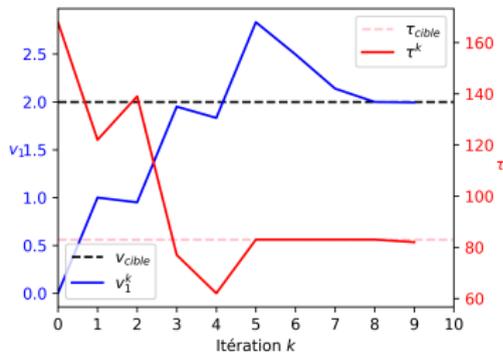
$v^* = 2$, $\tau^* = 84$ jours (3 cycles), \bar{u} solution de (P^{v^*}, τ^*)

$v^0 = 0$, $\tau^0 = 168$ (6 cycles)

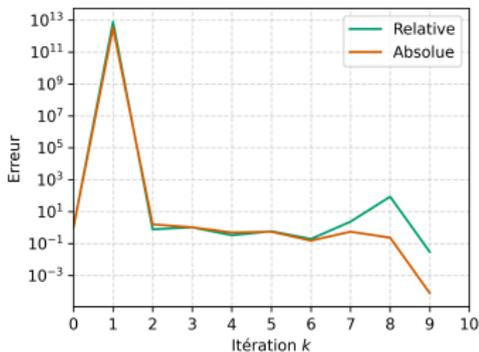
Valeur de la fonctionnelle J



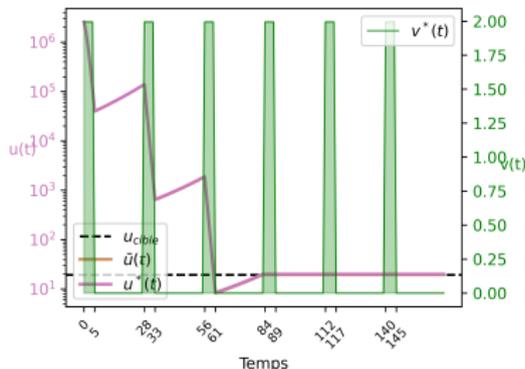
Évolution de v_1 et τ



Erreur relative et absolue



Évolution de la densité $u^*(t)$ et de $v^*(t)$



Conclusion

Projet région obtenu entre La Rochelle (L. Cherfils et Cyrille Allery), Poitiers (Carole et Rémy Guillevin, Luc Pellerin), Bordeaux (Thomas Daubon, Anne-Karine Bouzier-Sore):

- 1 allocation de thèse à La Rochelle
- 1 postdoc (2ans) à Poitiers (LMA- I3M)
- 1 postdoc (2ans) à Bordeaux (IBGC)

et un dépôt d'ANR en septembre

Merci à MIREs !