

(B01-public)

Résumé : On s'intéresse à deux descriptions mathématiques de l'action d'un médicament, soit sous la forme d'un système linéaire d'équations différentielles, soit sous la forme, moins standard, d'un problème "à retard".

Mots clefs : Équations différentielles ordinaires. Propriétés qualitatives.

- *Il est rappelé que le jury n'exige pas une compréhension exhaustive du texte. La présentation, bien que totalement libre, doit être organisée et le jury apprécie qu'un plan soit annoncé en préliminaire. L'exposé doit être construit en évitant la paraphrase et mettant en lumière les connaissances, à partir des éléments du texte. Il doit contenir des illustrations informatiques réalisées sur ordinateur, ou, à défaut, des propositions de telles illustrations. Des pistes de réflexion, indicatives et largement indépendantes les unes des autres, vous sont proposées en fin de texte.*

On s'intéresse ici à la modélisation de l'efficacité de médicaments. Les pharmaciens ont pour habitude de décomposer en deux étapes l'évolution du médicament. Dans une première étape, dite de pharmacocinétique (PK), le médicament est absorbé, transformé par l'organisme avant de pouvoir agir. Dans une deuxième étape, dite de pharmacodynamique (PD), le médicament va agir sur l'organisme. Nous regarderons deux exemples. Le premier exemple, un exemple de PK, concerne l'absorption d'un médicament administré par voie orale. Le médicament subit une cascade de transformations dans le système gastro-intestinal avant de se retrouver dans la circulation sanguine. Cette cascade se traduit par un phénomène de retard entre le moment où le médicament est administré et le moment où $t \mapsto C(t)$ la concentration plasmatique du médicament est maximale. Le deuxième exemple, un exemple de PD, modélise l'action d'un médicament sur une tumeur. Les cellules tumorales subissent une cascade de dégradations avant d'être réellement détruites. A nouveau, on observe un phénomène de retard entre le moment où le médicament commence à agir et le moment où les cellules sont réellement tuées.

Pour modéliser ces phénomènes de retard, deux approches sont possibles. La première consiste à décrire chacune des étapes de la transformation par un système d'équations différentielles modélisant l'évolution temporelle de concentrations dans des compartiments de transit. C'est la méthode que nous utiliserons pour décrire l'absorption d'un médicament. La deuxième méthode consiste à utiliser des équations différentielles avec retard $y'(t) = f(t, y(t), y(t - \tau))$. Le terme de droite de cette équation, qui décrit les variations temporelles de la fonction $t \mapsto y(t)$, ne dépend plus seulement du temps t et de l'évaluation de cette fonction au temps t , mais aussi de son évaluation à un temps antérieur $t - \tau$. Nous comparerons ces deux approches sur l'exemple de la dégradation tumorale.

1. Modélisation de l'absorption d'un médicament via un modèle à compartiments de transit

Modèle à compartiments de transit. Les modèles à compartiments de transit consistent à décrire l'évolution de $t \mapsto X(t) = (x_1(t), \dots, x_n(t))^t$ défini par le système différentiel suivant :

$$(1) \quad \begin{cases} x_1'(t) = f_{in}(t) - kx_1(t), & x_1(0) = x_1^0, \\ x_2'(t) = kx_1(t) - kx_2(t), & x_2(0) = x_2^0, \\ \vdots \\ x_n'(t) = kx_{n-1}(t) - kx_n(t), & x_n(0) = x_n^0, \end{cases}$$

où $t \mapsto x_i(t)$ désigne la concentration dans le $i^{\text{ème}}$ compartiment, $k > 0$ le taux de transit d'un compartiment à l'autre, $x_i^0 \geq 0$ les concentrations à l'instant $t = 0$ et $t \mapsto f_{in}(t)$ le flux de médicament pénétrant dans le premier compartiment. La fonction f_{in} est supposée continue.

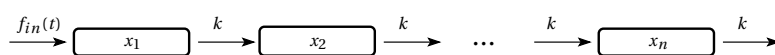


FIGURE 1. Modèles à compartiments de transit

Lemme 1. Les solutions du problème de Cauchy sont données par

$$(2) \quad X(t) = e^{-kt(Id-N)} X^0 + \int_0^t e^{-k(t-s)(Id-N)} b(s) ds,$$

où Id désigne la matrice identité de taille n et N est une matrice nilpotente triangulaire inférieure de taille n et $b(t) = (f_{in}(t), 0, \dots, 0)^t$. Autrement dit, on a

$$(3) \quad x_i(t) = e^{-kt} \sum_{j=1}^i \frac{(kt)^{i-j}}{(i-j)!} x_j^0 + \int_0^t e^{-k(t-s)} \frac{(k(t-s))^{i-1}}{(i-1)!} f_{in}(s) ds, \quad \forall t > 0.$$

Démonstration. La démonstration de ce lemme repose sur la réécriture du problème de Cauchy sous la forme $X'(t) = -k(Id - N)X(t) + b(t)$, $X(0) = X^0$. \square

Proposition 1 (Comportement asymptotique). On suppose que $\lim_{t \rightarrow +\infty} f_{in}(t) = f_{in}^*$, autrement dit le flux entrant de médicament converge vers un état stationnaire.

Alors $\lim_{t \rightarrow +\infty} x_i(t) = \frac{f_{in}^*}{k}$, c'est à dire les concentrations s'équilibrent.

Modélisation de l'absorption d'un médicament. On peut utiliser les modèles de compartiments de transit pour décrire l'absorption d'un médicament administré par voie orale. Le premier compartiment est appelé le compartiment d'absorption, on peut l'assimiler à notre estomac, les compartiments suivants sont des compartiments gastro-intestinaux. Le fait d'avaler un comprimé à un instant $t = 0$ se traduit par l'apparition du médicament dans le premier compartiment, autrement dit $x_1(0) = D$, où D est proportionnel à la dose de médicament. A cet instant, on suppose qu'il n'y a pas de présence de médicaments $x_i(0) = 0$ pour

$i = 2, \dots, n$. Dans ce cas de figure, la fonction $f_{in} \equiv 0$ est identiquement nulle. La concentration plasmatique C , que l'on peut mesurer à l'occasion d'une prise de sang, est alors reliée à la concentration dans le dernier compartiment par

$$(4) \quad C'(t) = kx_n(t) - \kappa_e C(t), \quad C(0) = 0,$$

où $\kappa_e > 0$ est un coefficient lié à l'absorption du médicament par l'organisme. Dans ce cas, la donnée initiale du problème de Cauchy est $(D, 0, \dots, 0)^t$.

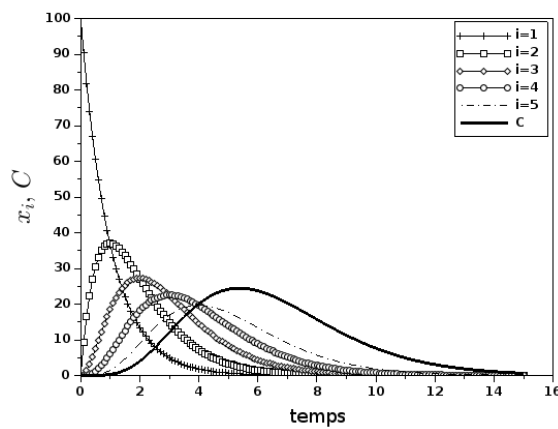


FIGURE 2. Modèle d'absorption avec $\kappa_e = 0.66$, $k = 1$, $n = 5$, $D = 100$

La figure 2 illustre le comportement des différentes concentrations au cours du temps dans le cas d'un modèle à cinq compartiments. On remarque que les maxima des compartiments successifs sont décalés d'une période proche de $\frac{1}{k}$, illustrant le phénomène de retard mentionné plus haut.

2. Modèle de dégradation tumorale

Utilisation d'un modèle à compartiment de transit. On s'intéresse maintenant au processus de dégradation tumorale. On suppose que le médicament a été administré cette fois-ci par voie intraveineuse entre deux instants $t = 4$ et $t = 8$ et que la concentration du médicament dans le sang est de la forme

$$(5) \quad C(t) = C_0 \left(\min \left(1, e^{-k_a(t-8)} \right) - e^{-k_a(t-4)} \right) 1_{t>4}.$$

On s'intéresse alors à l'évolution du nombre de cellules tumorales $t \mapsto p(t)$ en prolifération dans une tumeur sous l'action de ce médicament. Les cellules tumorales vont petit à petit subir des dégradations avant d'être réellement détruites. Notons $t \mapsto x_i(t)$ le nombre de cellules dans un état de dégradation de type i . Plus l'indice i est grand, plus l'état de dégradation

est élevé. On introduit $d(t) = x_1(t) + \dots + x_n(t)$ qui désigne le nombre total de cellules endommagées. L'évolution des cellules tumorales proliférantes peut alors être décrit par l'équation suivante

$$(6) \quad p'(t) = \frac{2\lambda_0\lambda_1 p(t)^2}{(\lambda_1 + 2\lambda_0 p(t))(p(t) + d(t))} - \kappa_e C(t)p(t)$$

où λ_0, λ_1 sont deux paramètres associés à la croissance tumorale et κ_e est une constante d'efficacité du médicament. L'évolution des cellules dégradées $t \mapsto X(t) = (x_1, \dots, x_n)^t$ peut être décrite par le système de transit suivant

$$(7) \quad X'(t) = -k(Id - N)X(t) + b(t), \quad X(0) = (0, \dots, 0)^t, \quad b(t) = (\kappa_e C(t)p(t), 0, \dots, 0)^t.$$

L'équation (6) traduit le fait que la croissance tumorale est, en l'absence de cellules dégradées et pour un nombre de cellules faible, de type exponentiel. Lorsque la tumeur grossit, cette croissance devient linéaire; c'est souvent le cas chez la souris. L'action du médicament est supposée proportionnelle à la concentration du médicament et au nombre de cellules en prolifération qui sont la cible du médicament. Le système de transit (7) traduit le fait qu'à l'instant initial, aucune cellule tumorale n'est dégradée, et que le médicament provoque un flux de dégradation entrant dans le premier compartiment.

La figure 4 (gauche) illustre l'évolution des cellules tumorales dans leurs différents états de dégradation. On notera que l'on ne connaît pas de solutions explicites du système (6)-(7). On a réalisé cette figure en utilisant un schéma d'Euler explicite pour approcher les solutions de ce système, en veillant à prendre un pas de temps $dt > 0$ suffisamment petit $dt < \min\left(\frac{1}{k}, \frac{1}{\kappa_e \max_t(C(t))}\right)$, pour assurer la positivité des solutions discrètes.

Équations différentielles avec retard. Une alternative pour tenir compte de ces phénomènes de retard consiste à utiliser des équations différentielles avec retard. Un des premiers modèles avec retard introduit dans la littérature, est une variante du modèle logistique. On rappelle que le modèle logistique $w' = r w(1 - w)$ a été introduit à la fin du 18^{ième} siècle pour décrire l'évolution de populations. L'équation modifiée consiste à dire que le taux de croissance de la population $\frac{w'_r}{w_r}$ est une fonction qui décroît linéairement au cours du temps mais en dépendant de la solution à un instant $t - \tau$:

$$(8) \quad w'_r(t) = r w_r(t)(1 - w_r(t - \tau)), \quad \forall t > 0, \quad w_r(t) = w^0, \quad \forall -\tau < t \leq 0,$$

où $\tau > 0$ désigne le retard observé et w^0 est une constante. Si pour des valeurs de $r\tau$ petites, le profil des solutions reste sigmoïdal (profil en forme de S), analogues à celles observées pour le modèle logistique ($\tau = 0$), lorsque ce produit augmente, on observe l'apparition d'oscillations dans la solution qui peut pour de grandes valeurs du produit $r\tau$ devenir périodique comme le montre la figure 3. Plus précisément, on peut montrer les résultats suivants

Proposition 2. *Le problème de Cauchy (8) admet une unique solution définie pour tout $t \geq 0$. De plus cette solution est à valeurs strictement positives si $w^0 > 0$.*

Démonstration. On peut construire la solution par récurrence de proche en proche sur des intervalles de la forme $[k\tau, (k+1)\tau[$ et vérifier que cette solution reste strictement positive. \square

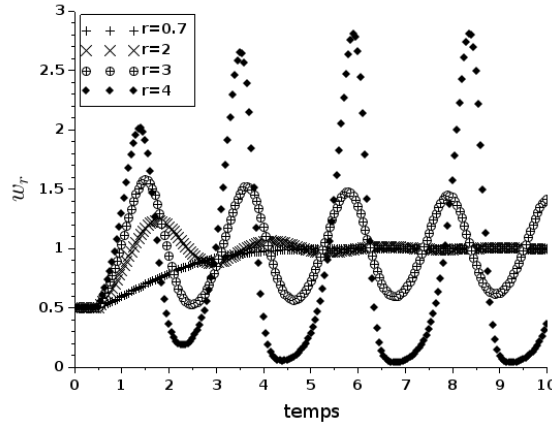


FIGURE 3. Graphe de $t \mapsto w_r(t)$ pour $r = 0.7, r = 2, r = 3, r = 4$ pour $\tau = \frac{1}{2}$.

Pour comprendre l'origine de ces oscillations, on peut regarder le comportement asymptotique des solutions de ce système. On remarquera que le système admet deux solutions d'équilibre : $w_r(t) = 0, \forall t > -\tau$ et $w_r(t) = 1, \forall t > -\tau$. L'équilibre $w_r = 0$ est clairement instable, on voit que l'équation linéarisée au voisinage de cet équilibre est $z' = rz$ dont les solutions s'éloignent exponentiellement vite de 0. L'équation linéarisée au voisinage de l'équilibre $w_r = 1$ est quant à elle donnée par $z'(t) = -rz(t - \tau)$. On peut alors chercher des solutions de cette équation sous la forme $z(t) = z_0 e^{\lambda t}$ pour $\lambda \in \mathbb{C}$. On voit que λ doit satisfaire une équation dite équation caractéristique donnée par

$$(9) \quad \lambda + r e^{-\lambda \tau} = 0$$

On remarquera que si $\tau = 0$ alors $\lambda = -r < 0$. On retrouve le fait que les trajectoires du modèle logistique convergent vers la valeur 1 lorsque le temps tend vers $+\infty$. On peut alors montrer la proposition suivante :

Proposition 3. *Si $r\tau < \frac{\pi}{2}$, alors l'équilibre $w_r = 1$ est stable. Sinon, l'équilibre est instable et si $r\tau > \frac{\pi}{2}$, il existe des solutions périodiques stables.*

Utilisation d'équations différentielles avec retard pour modéliser la dégradation tumorale. Utilisons cette approche dans l'exemple de dégradation tumorale. On propose de décrire l'évolution des cellules tumorales dégradées par une équation avec retard. Le nouveau modèle s'écrit

$$(10) \quad \begin{cases} p'(t) = \frac{2\lambda_0\lambda_1}{(\lambda_1 + 2\lambda_0 p(t))(p(t) + d_r(t))} - \kappa_e C(t)p(t), & \forall t > 0, \quad C(t)p(t) = 0, \quad \forall t \in]-\tau, 0], \\ d_r'(t) = \kappa_e(C(t)p(t) - C(t-\tau)p(t-\tau)), & \forall t > 0, \quad d_r(0) = 0, \end{cases}$$

où $t \mapsto d_r(t)$ décrit l'évolution temporelle du nombre de cellules dégradées. Les variations de d_r expriment le fait que le nombre de cellules qui entrent en dégradation à l'instant t est

proportionnel au nombre de cellules en prolifération et qu'il faut un temps τ pour que les cellules en dégradation meurent.

Proposition 4. *Le problème de Cauchy (10) admet une unique solution maximale.*

Le graphe de droite de la figure 4 propose une comparaison des solutions approchées obtenues par les deux approches et montre une bonne concordance entre les deux stratégies.

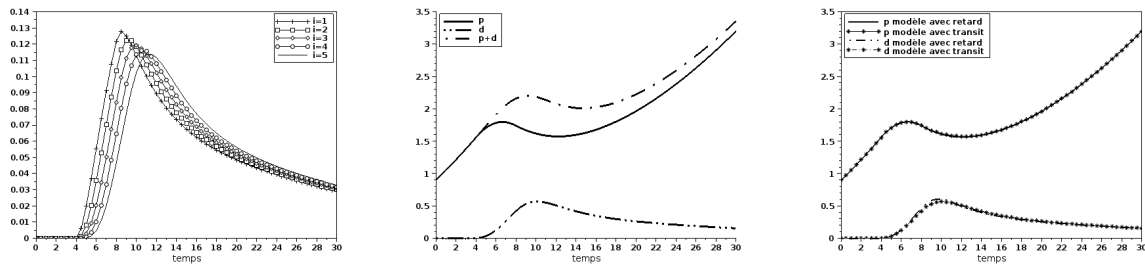


FIGURE 4. Dégradation tumorale. $\lambda_0 = 0.2$, $\lambda_1 = 0.25$, $\kappa_e = 0.01$, $k = \frac{5}{3}$, $p(0) = 0.9$, $n = 5$, $c_0 = 40$, $k_a = 0.1$. Gauche et Milieu : Solution approchée du modèle avec transit. Droite : Comparaison des modèles de transit et avec retard.

Suggestions et pistes de réflexion

- *Les pistes de réflexion suivantes ne sont qu'indicatives et il n'est pas obligatoire de les suivre. Vous pouvez choisir d'étudier, ou non, certains des points proposés, de façon plus ou moins approfondie, mais aussi toute autre question à votre initiative. Vos investigations comporteront une partie traitée sur ordinateur et, si possible, des représentations graphiques de vos résultats. À défaut, si vos illustrations informatiques n'ont pas abouti, il est conseillé d'expliquer ce que vous auriez souhaité mettre en œuvre.*
- Commenter les modèles proposés dans le texte.
- Démontrer le lemme 1 puis la proposition 1. On pourra commencer par le cas $f_{in}(t) = f_{in}^*, \forall t \in \mathbb{R}$. On remarquera alors que $x_i^* = \frac{f_{in}}{k}$ est un état d'équilibre du système.
- Etudier les propriétés du schéma d'Euler explicite pour le modèle (1) et discuter les propriétés de positivité des solutions approchées.
- Proposer un modèle avec retard pour l'absorption par voie orale d'un médicament.
- Etudier le modèle de la section 2. On pourra démontrer les propositions 2 et/ou 4.
- Proposer et étudier un schéma numérique pour approcher les solutions du problème (8).
- Comparer numériquement le modèle de transit et le modèle avec retard pour la modélisation de la dégradation tumorale.