



ÉCOLE NATIONALE SUPÉRIEURE D'INFORMATIQUE ET
DE MATHÉMATIQUES APPLIQUÉES

Module d'introduction à la recherche en laboratoire – IRL
Nicolas Lebbe¹, 2A MMIS – 2015

Modélisation mathématique et numérique de la dynamique d'un marqueur permettant la localisation de tumeurs

Laboratoire **Jean Kuntzmann**

Campus de Saint Martin d'Hères – 38041 Grenoble

Encadrants : Emmanuel Maitre² (*Equipe EDP*)
Eric Bonnetier³ (*Equipe EDP*)

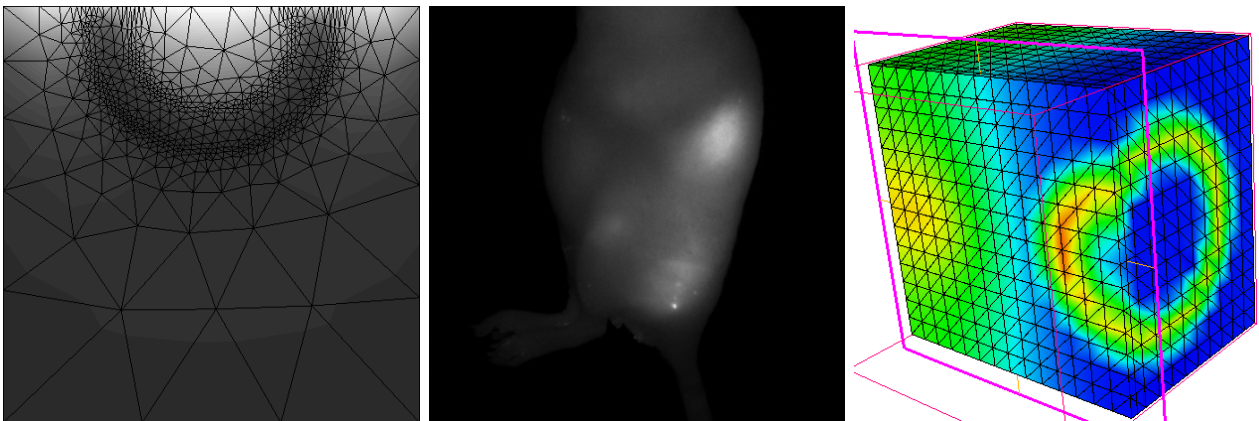


FIGURE 1 – De gauche à droite : 1) simulation avec FreeFem++[3] des photons excités par un fluorophore, 2) imagerie des signaux fluorescents d'une souris 3 heures après injection d'*AngioStamp*TM 3) simulation en 3 dimensions de la diffusion du marqueur dans la peau

1. nicolas.lebbe@ensimag.grenoble-inp.fr

2. Emmanuel.Maitre@imag.fr

3. Eric.Bonnetier@imag.fr

Table des matières

1	Introduction	3
1.1	Contexte scientifique	3
1.2	Contexte pratique du travail	3
2	Mise en place d'un modèle	3
2.1	Diffusion dans la peau et la tumeur	3
2.2	Adhérence aux α_v/β_3	4
2.3	Modèle final	4
2.4	Conditions aux bords	4
3	Appareillage d'acquisition	5
3.1	Modèle d'acquisition	5
3.2	Résultats	6
4	Evaluation du paramètre de diffusion	7
4.1	Objectif	7
4.2	Solution intégrale de l'équation	8
4.2.1	Facteur d'atténuation (simplification de (P))	8
4.2.2	Principe de Duhamel (étude sur le domaine entier)	8
4.2.3	Résolution de (P_2)	9
4.2.4	Réflexion (retour au demi-espace)	9
4.3	Application à l'étude de l'évolution de R	10
4.4	Simplification du modèle	10
5	Simulations numériques	11
5.1	Différences finies	11
5.2	Éléments finis	11
5.2.1	Schéma temporel : différence finie	11
5.2.2	Formulation variationnelle	11
5.2.3	Coercivité	12
5.3	Petit point théorique : équation parabolique et Lax-Milgram	13
6	Conclusion	14
6.1	Résumé	14
6.2	Bilan	14
6.3	Perspectives	14

1 Introduction

1.1 Contexte scientifique

Afin de délimiter la zone à exciser pour supprimer une tumeur (par exemple des mélanomes au niveau de la peau), les praticiens injectent autour de celle-ci, en plusieurs points, une substance (marqueur) qui va diffuser dans les tissus. La substance a la propriété de se fixer sur la tumeur et d'y persister plus longtemps que dans les tissus sains.

Le problème est de savoir où injecter la substance, en combien de points et en quelle quantité, de manière à optimiser sa répartition sur la tumeur. C'est-à-dire obtenir un fort contraste entre sa concentration sur le bord de la tumeur par rapport au reste des tissus. Le tout à un horizon de temps fixé, où l'intervention doit avoir lieu.

1.2 Contexte pratique du travail

Les travaux réalisés ont été menés sous la supervision d'Eric Bonnetier et Emmanuel Maitre au sein de l'équipe EDP du Laboratoire Jean Kuntzmann (LJK) en partenariat avec Jean-Luc Coll et Cynthia Hamou de l'institut Albert Bonniot.

Dans le cadre de mon IRL, le marqueur que nous allons étudié est l'*AngioStamp*TM qui se fixe sur les récepteurs chimiques $\alpha_v\beta_3$ que l'on trouve naturellement aux bords des tumeurs étudiées (des mélanomes au niveau de la peau).

2 Mise en place d'un modèle

2.1 Diffusion dans la peau et la tumeur

Le premier point à définir pour la mise en place du modèle est le type de diffusion étudié.

Le modèle que nous avons retenu est celui que l'on retrouve dans l'équation de la chaleur. D'un point de vu physique ce choix peut s'expliquer de la manière suivante.

Soit un volume de la peau Ω , $F(x, t) = f(x)\mathbf{1}_{[0, \tau]}(t)$ une source de marqueur¹ provenant de l'injection (pendant la durée τ) et Φ le flux de marqueur sur les bords $\partial\Omega$ du domaine étudié. En faisant un bilan de la concentration u en marqueur sur Ω on a :

$$\frac{d}{dt} \int_{\Omega} u(x, t) dx = \int_{\Omega} F(x, t) dx + \int_{\partial\Omega} \Phi d\sigma$$

On peut supposer² que le flux Φ est proportionnel à l'opposé de la variation de u dans la direction n (la normale au bord), soit $\Phi = -k \frac{\partial u}{\partial n}$ (k étant la fonction donnant le coefficient de diffusion du marqueur en un point dans la peau). Par application du théorème de la divergence et en faisant passer la dérivée temporelle dans l'intégrale, on déduit :

1. Par la suite nous considèrerons $f = \delta_0$ qui permet ainsi une décroissance exponentiel autour du point d'injection

2. Une sorte de loi de Fourier sur le flux d'*AngioStamp*TM

$$\int_{\Omega} \frac{\partial u(x, t)}{\partial t} - \nabla \cdot (k \nabla u) - F(x, t) dx = 0 \quad \forall \Omega$$

Comme cette équation est vraie $\forall \Omega$ on retrouve bien l'équation classique de diffusion qui est de la forme $\partial_t u = D \Delta u$.

À cette équation se rajoute simplement un terme de la forme αu afin de prendre en compte l'atténuation du marqueur dans la peau.

2.2 Adhérence aux $\alpha_v \beta_3$

Comme expliqué en introduction, le marqueur étudié a pour fonction de se fixer aux récepteurs $\alpha_v \beta_3$ situés aux bords des tumeurs. Nous devons donc rajouter un terme à notre équation qui permettra de simuler cette fixation.

Pour rendre compte de ce phénomène nous avons décidé de rajouter un terme de convection provenant du gradient de la densité des récepteurs $\alpha_v \beta_3$.

Ce terme – de la forme $\nabla \cdot (u \nabla v)$ (avec v la fonction donnant la concentration des récepteurs dans la peau) – va repousser l'arrivée des marqueurs sur la surface de la tumeur. Le terme de diffusion entraînant au contraire les marqueurs sur la paroi, l'ajout de ce terme convectif doit permettre le « blocage » du marqueur sur les parois de la tumeur.

2.3 Modèle final

$$\partial_t u = \underbrace{\chi_1 \nabla \cdot (k \nabla u)}_{\text{diffusion}} + \underbrace{\chi_2 \nabla \cdot (u \nabla v)}_{\text{adhésion}} - \underbrace{\alpha u}_{\text{atténuation}} + \underbrace{\mathbf{1}_{[0, \tau]} \sum_{i=1}^n \delta_0}_{\text{injections}}$$

u	: $\mathbb{R} \times \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}$	concentration en produit
v	: $\mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}$	densité en $\alpha_v \beta_3$
k	= $k_1(1 - v) + k_2 v$	facteur de diffusion
α	= $\alpha_1(1 - v) + \alpha_2 v$	facteur d'atténuation
χ_1	$\in \mathbb{R}_+$	« importance » de la diffusion
χ_2	$\in \mathbb{R}_+$	« importance » de l'adhésion

2.4 Conditions aux bords

Le modèle numérique devant s'exécuter obligatoirement sur un domaine borné il est nécessaire de définir des conditions aux bords du domaine qui permettent une diffusion du marqueur de la même manière que dans le reste de la peau.

C'est donc tout naturellement que des conditions de type Robin ont été appliquées.

$$\partial_{\vec{n}} u = -\lambda u \quad \text{sur } \partial \Omega - \{(x, y) \mid y = 0\}$$

Au niveau de l'interface air-peau, on ne considère pas de diffusion, le produit restant dans la peau. Pour garantir cette « barrière » une condition de Neumann est adaptée.

$$\frac{\partial \vec{n}}{\partial n} u = 0 \text{ sur } \{(x, y) \mid y = 0\}$$

3 Appareillage d'acquisition

Notre modèle de diffusion du marqueur permet d'obtenir une cartographie 3D de la concentration en marqueur en tout point de l'espace. Or les données produites médicalement ne sont que des images 2D collectées par un système d'acquisition positionnés au-dessus de la peau.

Afin de pouvoir confirmer notre modèle de diffusion 3D, nous devons produire une image 2D correspondante simulant l'image 2D qu'obtiendrait le système d'acquisition médical.

3.1 Modèle d'acquisition

Le fonctionnement de l'appareil d'acquisition est simple : l'appareil est placé au-dessus de la zone tumorale à étudier et émet des photons. Les photons se diffusent à travers la peau jusqu'à ce qu'ils rencontrent un fluorophore (dans notre cas le marqueur) qui, en absorbant les photons va ensuite en ré-émettre dans toutes les directions. L'appareil va alors, en fonction du nombre de photons qu'il reçoit sur ses capteurs, créer une image 2D où chaque pixel représentera la densité de photons captés.

Pour simuler ce comportement nous avons retenu un modèle de diffusion photonique couplé provenant de la tomographie des fluorophores ([2], [4]).

Ce modèle se présente sous la forme suivante :

1. **Excitation des cellules fluorophores avec la source de photons g :**

$$\begin{cases} -\text{div}(D_{exc}(x)\nabla\Phi_{exc}(x,\omega)) + \sigma_{exc}\Phi_{exc}(x,\omega) = 0 & \text{dans } \Omega \\ l_{exc}\frac{\partial\Phi_{exc}}{\partial n}(x,\omega) + \Phi_{exc}(x,\omega) = g(x) & \text{sur } \partial\Omega \end{cases}$$

2. **Emission de photons de la part des fluorophores :**

$$\begin{cases} -\text{div}(D_{emt}(x)\nabla\Phi_{emt}(x,\omega)) + \sigma_{emt}\Phi_{emt}(x,\omega) = \gamma(x,\omega)\Phi_{exc}(x,\omega) & \text{dans } \Omega \\ l_{emt}\frac{\partial\Phi_{emt}}{\partial n}(x,\omega) + \Phi_{emt}(x,\omega) = 0 & \text{sur } \partial\Omega \end{cases}$$

Pour $i \in \{\text{exc}, \text{emt}\}$ on a :

$$D_i(x) = \frac{1}{d(\mu_{a,i}(x) + \mu_{flr,i}(x) + \mu'_{x,i}(x))}$$

$$\mu_i(x) = \mu_{a,i}(x) + \mu_{flr,i}(x)$$

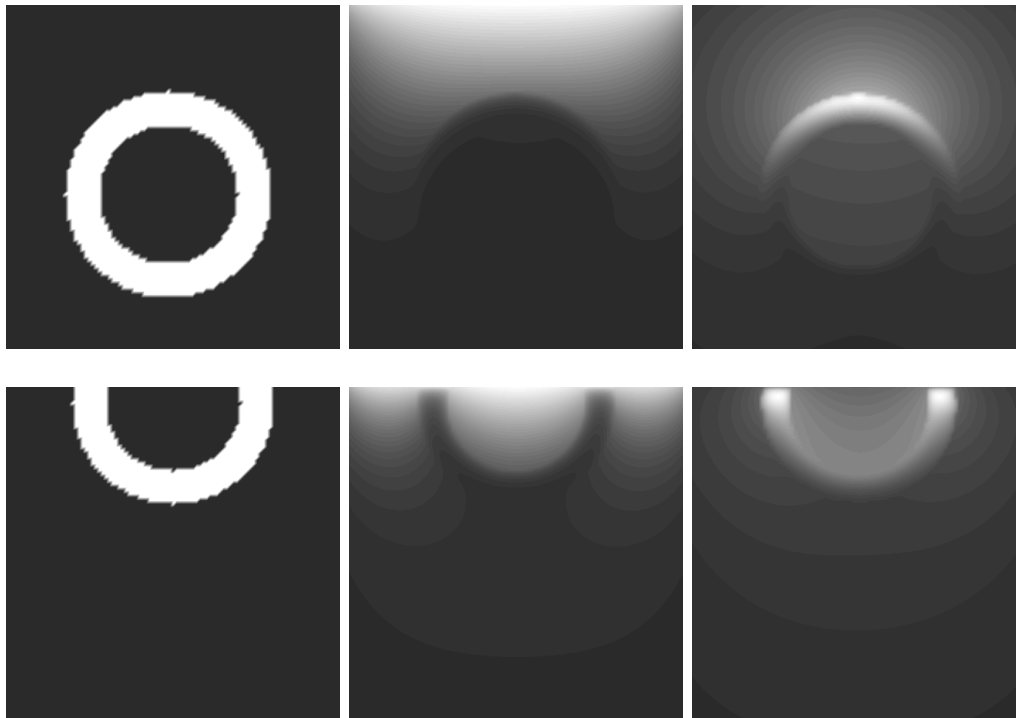
$$\sigma_i = \mu_i(x) + \frac{i\omega}{c}$$

$$\gamma(x,\omega) = \frac{\eta\mu_{flr,exc}(x)}{1 - i\omega\tau(x)}$$

Avec les constantes suivantes :

- c = la vitesse de la lumière dans le milieu.
- l_i = « extrapolation length »
- D_i = coefficient de diffusion des photons à la longueur d'onde λ_i .
- μ_i = coefficient d'absorption des photons à la longueur d'onde λ_i .
- $\mu_{a,i}$ = part du coefficient d'absorption provenant des chromophores.
- $\mu_{flr,i}$ = part du coefficient d'absorption provenant des fluorophores.
- $\mu'_{s,i}$ = « reduced scattering coefficient »
- η = « fluorophore's quantum efficiency »
- τ = « fluorescence lifetime »
- d = dimension de l'espace.

3.2 Résultats



(a) Concentration du produit dans la peau. noir = 0, blanc = 1

(b) Densité des photons émis par la source.

(c) Densité des photons ré-émis par les fluorophores (*l'AngioStamp™*)

FIGURE 2 – Résultat du modèle dans le cas d'une simulation sur une coupe transversale 2D

En changeant les coefficients d'absorption des photons dans le milieu on peut facilement obtenir le résultat suivant que l'on observe sur les expériences : les fluorophores situés plus en profondeur ou en dessous d'autres fluorophores participent moins à la ré-émission de photons dans le milieu.

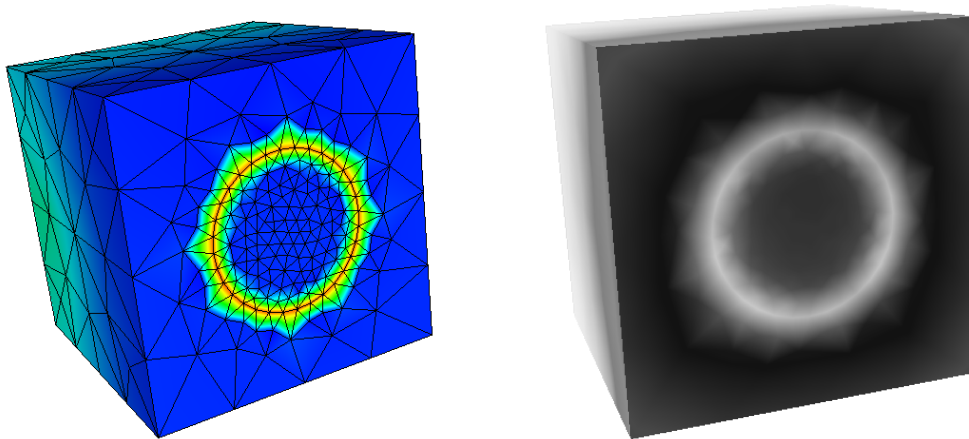


FIGURE 3 – Simulation en 3D. A gauche le marqueur qui s’est diffusé autour de la tumeur formé d’une demi-sphère et à droite la simulation de l’acquisition

4 Evaluation du paramètre de diffusion

4.1 Objectif

Nous allons déterminer une méthode permettant d’évaluer le coefficient de diffusion D de l’*AngioStamp*TM dans la peau de la souris (voir aussi le coefficient d’atténuation α).

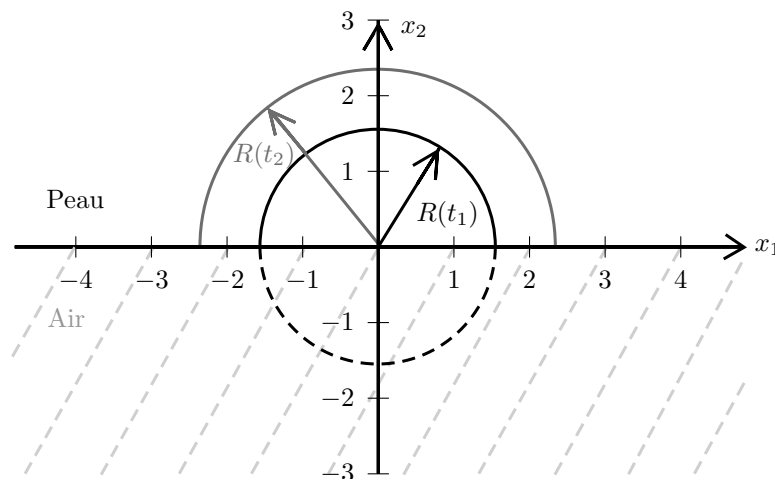


FIGURE 4 – Schéma théorique de la propagation du marqueur dans la peau. Deux mesures du rayon d’une même ligne de niveau de la concentration ($\forall t, u(x, t) = cst$) sont effectuées aux temps t_1 et t_2 .

Sans présence de cellules tumorales le terme d’adhésion de l’équation différentielle

est nul et le coefficient de diffusion est constant. On se ramène donc à l'étude du modèle suivant sur le demi-espace $\Omega = \{(x_1, x_2), x_2 \geq 0\}$.

$$(P) \begin{cases} \partial_t u - D\nabla u + \alpha u &= \mathbf{1}_{[0,\tau]}\delta_0 & \text{sur } \Omega \times (0, +\infty) \\ \partial_n u &= 0 & \text{pour } x_2 = 0 \\ u &= 0 & \text{pour } t = 0 \end{cases}$$

Nous allons chercher à obtenir une expression intégrale d'une solution de (P) afin d'obtenir une formule reliant d'une part les valeurs obtenues par les expériences (c'est-à-dire $t_1, t_2, R(t_1), R(t_2)$, voir figure 4) et d'autre part les coefficients du modèle.

Pour cela, nous allons déterminer une solution sur \mathbb{R}^2 tout entier puis par symétrie (méthode par réflexion) obtenir la solution sur le demi-espace considéré.

4.2 Solution intégrale de l'équation

4.2.1 Facteur d'atténuation (simplification de (P))

Afin de simplifier les calculs, il est intéressant de noter que si l'on possède une solution u de (P) pour $\alpha = 0$ et avec pour second membre $e^{\alpha t}\mathbf{1}_{[0,\tau]}\delta_0$, alors la fonction u_α définie tel que $\forall (x, t) u = e^{\alpha t}u_\alpha$ est solution de (P) .

$$\begin{aligned} \partial_t u - D\nabla u &= e^{\alpha t}\mathbf{1}_{[0,\tau]}\delta_0 \\ \Leftrightarrow e^{\alpha t}\partial_t u_\alpha + \alpha e^{\alpha t}u_\alpha - D e^{\alpha t}\nabla u_\alpha &= e^{\alpha t}\mathbf{1}_{[0,\tau]}\delta_0 \\ \Leftrightarrow \partial_t u_\alpha + \alpha u_\alpha - D\nabla u_\alpha &= \mathbf{1}_{[0,\tau]}\delta_0 \end{aligned}$$

(les conditions aux bords restent les mêmes)

4.2.2 Principe de Duhamel (étude sur le domaine entier)

L'injection n'étant physiquement pas exactement un dirac, nous allons plutôt étudier ce qui se passe pour une petite injection ρ_h qui tend vers un dirac en 0. En passant à la limite on espère retrouver une solution de (P) .

Soit $\rho_h \in \mathcal{D}(\mathbb{R})$ tq. $\lim_{h \rightarrow 0} \rho_h = \delta_0$

$$(P_1) \begin{cases} \partial_t u - D\nabla u &= e^{\alpha t}\mathbf{1}_{[0,\tau]}\rho_h & \text{sur } \mathbb{R}^2 \times (0, +\infty) \\ u &= u_0 & \text{pour } t = 0 \end{cases}$$

L'application du principe de Duhamel permet alors d'exprimer la solution u de (P_1) de la manière suivante :

$$u(x, t) = \int_0^t u(x, t; s) ds \quad (1)$$

Avec $u(x, t; s)$ solution de :

$$(P_2) \begin{cases} \partial_t u - D\nabla u &= 0 & \text{sur } \mathbb{R}^2 \times (0, +\infty) \\ u(t = s) = u_0 &= e^{\alpha s}\mathbf{1}_{[0,\tau]}(s)\rho_h & \text{pour } t = 0 \end{cases}$$

4.2.3 Résolution de (P_2)

Par transformée de Fourier on peut trouver (voir [1] page 47) une expression de la solution de (P_2) comme convolution de u_0 et d'une exponentielle. Plus précisément :

$$u(x, t; s) = \frac{1}{(4\pi D(t-s))^{\frac{2}{2}}} \int_{\mathbb{R}^2} u_0(y, s) e^{-\frac{\|x-y\|^2}{4D(t-s)}} dy \quad (2)$$

Soit en injectant dans l'équation (1) :

$$\begin{aligned} u(x, t) &= \int_0^t \frac{e^{\alpha s} \mathbf{1}_{[0, \tau]}(s)}{(4\pi D(t-s))^{\frac{2}{2}}} \int_{\mathbb{R}^2} \rho_h(y) e^{-\frac{\|x-y\|^2}{4D(t-s)}} dy ds \\ \text{pour } t > \tau, &= \int_0^\tau \frac{e^{\alpha s}}{(4\pi D(t-s))^{\frac{2}{2}}} \int_{\mathbb{R}^2} \rho_h(y) e^{-\frac{\|x-y\|^2}{4D(t-s)}} dy ds \end{aligned}$$

Par application du théorème de convergence dominée pour $\int_{\mathbb{R}^2} \rho_h(y) e^{-\frac{\|x-y\|^2}{4D(t-s)}} dy$ (ρ_h à support compact et e^{-x^2} bornée), étant donné que $\lim_{h \rightarrow 0} \rho_h = \delta_0$ et que δ_0 laisse invariant une fonction par convolution, on trouve finalement pour (P_1) :

$$u(x, t) = \int_0^\tau \frac{e^{\alpha s}}{(4\pi D(t-s))^{\frac{2}{2}}} e^{-\frac{\|x\|^2}{4D(t-s)}} ds \quad \forall t > \tau$$

Et pour (P) sur l'espace \mathbb{R}^2 entier :

$$u(x, t) = e^{-\alpha t} \int_0^\tau \frac{e^{\alpha s}}{(4\pi D(t-s))^{\frac{2}{2}}} e^{-\frac{\|x\|^2}{4D(t-s)}} ds \quad \forall t > \tau \quad (3)$$

4.2.4 Réflexion (retour au demi-espace)

Soit la fonction U définie sur \mathbb{R}^2 suivante (avec u solution de (P_1)) :

$$U(x_1, x_2, t) = \begin{cases} u(x_1, x_2, t) & x_2 \geq 0 \\ u(x_1, -x_2, t) & x_2 < 0 \end{cases}$$

$v = U|_{x_2 \geq 0}$ est solution de (P) . D'où en ne gardant U que pour $x_2 \geq 0$ on trouve la solution de (P) :

$$u(x, t) = 2e^{-\alpha t} \int_0^\tau \frac{e^{\alpha s}}{(4\pi D(t-s))^{\frac{2}{2}}} e^{-\frac{\|x\|^2}{4D(t-s)}} ds \quad \forall t > \tau \quad (4)$$

Remarque : $u(x, t)$ n'ayant une dépendance sur x qu'au travers de sa norme, on obtient bien une solution radiale.

4.3 Application à l'étude de l'évolution de R

Maintenant que l'on a une solution de (P) nous pouvons désormais étudier l'évolution du rayon pour une ligne de niveau.

Pour cela, nous regardons comment évolue dans le temps u au point $\frac{x}{\|x\|}R(t)$ et nous étudions donc l'équation : $u\left(\frac{x}{\|x\|}R(t), t\right) = cst$

On pourrait alors par exemple dériver cette équation, on retrouverait alors l'EDP de transport suivante :

$$\partial_t u\left(\frac{x}{\|x\|}R(t), t\right) + \left\langle R'(t)\frac{x}{\|x\|}, \nabla u\left(\frac{x}{\|x\|}R(t), t\right) \right\rangle = 0.$$

Mais l'étude de cette EDP ne permet pas de trouver une solution analytique simple pour $R(t)$. Nous allons ajouter une hypothèse supplémentaire au modèle.

4.4 Simplification du modèle ...

On passe la fonction source dans la condition initiale. (on perd la « dynamique » de l'injection) :

$$(P_s) \begin{cases} \partial_t u - D\nabla u + \alpha u = 0 & \text{sur } \Omega \times (0, +\infty) \\ \partial_n u = 0 & \text{pour } x_2 = 0 \\ u = \delta_0 & \text{pour } t = 0 \end{cases}$$

En se servant du résultat obtenu en 4.2.3 (avec donc $u_0 = \delta_0$ et ainsi une simplification de la convolution) on obtient la formule « simple » suivante :

$$u(x, t) = \frac{e^{-\alpha t}}{(4\pi Dt)^{\frac{n}{2}}} e^{-\frac{\|x\|^2}{4Dt}}$$

En étudiant alors l'évolution de $R(t)$ sur la ligne de niveau $u(x, t) = C$ on trouve :

$$\Leftrightarrow \begin{cases} \frac{e^{-\alpha t}}{(4\pi Dt)^{\frac{n}{2}}} e^{-\frac{R(t)^2}{4Dt}} = C \\ -\frac{R(t)^2}{4Dt} = \alpha t + \ln\left((4\pi Dt)^{\frac{n}{2}} C\right) \end{cases}$$

$$\boxed{R(t)^2 = -4\alpha Dt^2 - 2nDt \ln\left(4\pi Dt C^{\frac{2}{n}}\right)} \quad (5)$$

Cette formule permet assez facilement (méthode des moindres carrés) d'obtenir une bonne estimation de α et D plus on connaît de valeurs de t_i et $R_i = R(t_i)$.

5 Simulations numériques

Pour la simulation des différentes EDP nous sommes tout d'abord parti sur un modèle par différence finie que nous présenterons dans la prochaine section. Rapidement nous avons changé pour un modèle par éléments finis pour plus de souplesse au niveau de la discrétisation temporelle.

5.1 Différences finies

La méthode des éléments finis étant bien plus adaptée à notre type d'EDP, nous ne donnerons ici que l'exemple de l'équation à 2 dimensions sans terme d'adhésion. Pour l'équation générale on se ramènerait – dans le cas d'un schéma implicite – à la résolution d'un système de la forme $AU^{n+1} = U^n$.

$$\begin{aligned} \frac{u_{x,y}^{n+1} - u_{x,y}^n}{dt} &= \frac{k_{x+\frac{1}{2},y} \frac{u_{x+1,y}^n - u_{x,y}^n}{dx} - k_{x-\frac{1}{2},y} \frac{u_{x,y}^n - u_{x-1,y}^n}{dx}}{dx} \\ &+ \frac{k_{x,y+\frac{1}{2}} \frac{u_{x,y+1}^n - u_{x,y}^n}{dy} - k_{x,y-\frac{1}{2}} \frac{u_{x,y}^n - u_{x,y-1}^n}{dy}}{dy} \\ &- \alpha_{x,y} \times u_{x,y}^n \end{aligned}$$

5.2 Éléments finis

5.2.1 Schéma temporel : différence finie

Afin de se ramener à une EDP elliptique nous devons tout d'abord supprimer la dépendance temporelle de l'équation. Pour cela une discrétisation temporelle d'ordre 1 par différence finie convient parfaitement :

$$\boxed{\frac{u^{n+1} - u^n}{dt} = \underbrace{\chi_1 \nabla \cdot (k \nabla u^{n+1})}_{\text{diffusion}} + \underbrace{\chi_2 \nabla \cdot (u^{n+1} \nabla k)}_{\text{adhésion}} - \underbrace{\alpha \times u^{n+1}}_{\text{atténuation}}} \quad (6)$$

$$\text{conditions aux limites : } \begin{cases} \partial_n u = 0 & \text{sur } \Gamma_n = \{(x, 0), x \in [0, 1]\} \\ \partial_n u = -\lambda u & \text{sur } \Gamma_r = \partial\Omega - \Gamma_1 \end{cases}$$

5.2.2 Formulation variationnelle

Avec $\Omega = [0, 1]^2$, $v \in H^1$, en multipliant chaque terme de 6 par v et en intégrant sur Ω on obtient :

$$\begin{aligned} \text{diffusion : } \int_{\Omega} \nabla \cdot (k \nabla u^{n+1}) v &= \underbrace{- \int_{\Omega} k \nabla u^{n+1} \nabla v + \int_{\partial\Omega} k \partial_n u^{n+1} v}_{\text{Formule de Green}} \\ &= - \int_{\Omega} k \nabla u^{n+1} \nabla v - \underbrace{\int_{\Gamma_r} \lambda k u^{n+1} v}_{\text{conditions aux limites}} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\text{adhésion : } \int_{\Omega} \nabla \cdot (u^{n+1} \nabla k) v &= \underbrace{- \int_{\Omega} u^{n+1} \nabla k \nabla v + \int_{\partial\Omega} u^{n+1} (\nabla k \cdot n_i) v}_{\text{Formule de Green}} \\
&= \int_{\Omega} u^{n+1} \nabla k \nabla v \quad \text{cf. } \partial_n k = 0
\end{aligned}$$

Ce qui donne finalement après factorisation :

$$\text{(FV)} \quad \boxed{\int_{\Omega} (\chi_1 k \nabla u^{n+1} + \chi_2 u^{n+1} \nabla k) \nabla v + \left(\alpha + \frac{1}{dt} \right) u^{n+1} v + \chi_1 \int_{\Gamma_r} k \lambda u^{n+1} v = \int_{\Omega} \frac{u^n}{dt} v}$$

$$\Leftrightarrow a(u^{n+1}, v) = l(v)$$

5.2.3 Coercivité

Afin de garantir l'existence et l'unicité d'une solution à la formulation variationnelle précédente nous allons vérifier que les hypothèses du théorème de Lax-Milgram s'appliquent bien dans le cas de **(FV)**.

La linéarité et la continuité des fonctions a et l ne posent pas de soucis. Seule manque la vérification de la coercivité de a :

$$\begin{aligned}
a(u, u) &= \int_{\Omega} \chi_1 k (\nabla u)^2 + \chi_2 u \nabla k \nabla u + \left(\alpha + \frac{1}{dt} \right) u^2 dx + \int_{\Gamma_r} \lambda \chi_1 \gamma_0 (k^{\frac{1}{2}} u)^2 \\
&\geq \chi_1 \min_{\Omega}(k) \|\nabla u\|_{L^2}^2 + \left(\|\alpha\|_{L^\infty} + \frac{1}{dt} \right) \|u\|_{L^2}^2 + \chi_2 \int_{\Omega} u (\nabla k \cdot \nabla u) \quad \text{cf. } \lambda \geq 0
\end{aligned}$$

Pour le terme provenant de notre facteur d'adhésion, nous allons le minimiser par l'opposé du maximum de sa valeur absolue.

$$\begin{aligned}
\chi_2 \int_{\Omega} u (\nabla k \cdot \nabla u) &= \chi_2 \int_{\Omega} u \sum_{i=1}^2 \partial_{x_i} k \partial_{x_i} u \\
&\leq \chi_2 \|\nabla k\|_{L^\infty} \sum_{i=1}^2 \int_{\Omega} u \partial_{x_i} u \\
&= \frac{\chi_2}{2} \|\nabla k\|_{L^\infty} \left(\epsilon \|u\|_{L^2}^2 + \frac{1}{\epsilon} \|\nabla u\|_{L^2}^2 \right) \quad \forall \epsilon \quad \text{cf. inégalité de Young}
\end{aligned}$$

$$\forall \epsilon \quad a(u, u) \geq \min \left(\chi_1 \min_{\Omega}(k) - \epsilon \frac{\chi_2}{2} \|\nabla k\|_{L^\infty}, \left(\|\alpha\|_{L^\infty} + \frac{1}{dt} \right) - \frac{\chi_2}{2\epsilon} \|\nabla k\|_{L^\infty} \right) \|u\|_{H^1}^2$$

Donc si $\exists \epsilon$ tq. $\chi_1 \min_{\Omega}(k) > \epsilon \frac{\chi_2}{2} \|\nabla k\|_{L^\infty}$ et $\left(\|\alpha\|_{L^\infty} + \frac{1}{dt} \right) > \frac{\chi_2}{2\epsilon} \|\nabla k\|_{L^\infty}$ alors on aura coercivité. Soit :

$$\begin{aligned}
&\exists \epsilon \text{ tq. } \frac{2\chi_1 \min_{\Omega}(k)}{\chi_2 \|\nabla k\|_{L^\infty}} > \epsilon \quad \text{et} \quad 4\chi_1 \left(\|\alpha\|_{L^\infty} + \frac{1}{dt} \right) \min_{\Omega}(k) > \chi_2^2 \|\nabla k\|_{L^\infty}^2 \\
&\Leftrightarrow \chi_1 \neq 0, \min_{\Omega}(k) \neq 0 \quad \text{et} \quad \boxed{dt < \frac{1}{\frac{\chi_2^2 \|\nabla k\|_{L^\infty}^2}{4\chi_1 \min_{\Omega}(k)} - \|\alpha\|_{L^\infty}}}
\end{aligned}$$

5.3 Petit point théorique : équation parabolique et Lax-Milgram

L'application que nous avons fait du théorème de Lax-Milgram sur l'équation 6 ne permet pas de déduire une solution sur $(\mathbb{R}^n \times \mathbb{R})$.

Afin de garantir l'existence et l'unicité d'une telle solution il est nécessaire d'utiliser la généralisation du théorème de Lax-Milgram (cf. [5]) décrit ci-dessous.

Toutes les conditions de linéarité/continuité sur les formes a et l sont vérifiées et :

$$\exists \alpha > 0, \lambda \in \mathbb{R} \text{ tq. } \forall v \in H_1, a(v, v) + \lambda \|v\|_{H_1} \geq \|v\|_{L^2}$$

Alors l'équation $\frac{d}{dt}(u(t), v) + a(u(t), v) = l(v)$ admet une solution unique.

Cette condition est donc « plus faible » que la condition de Lax-Milgram classique et est donc vérifiée par notre modèle, ce qui nous assure bien de l'existence et de l'unicité de la solution de notre équation aux dérivées partielles.

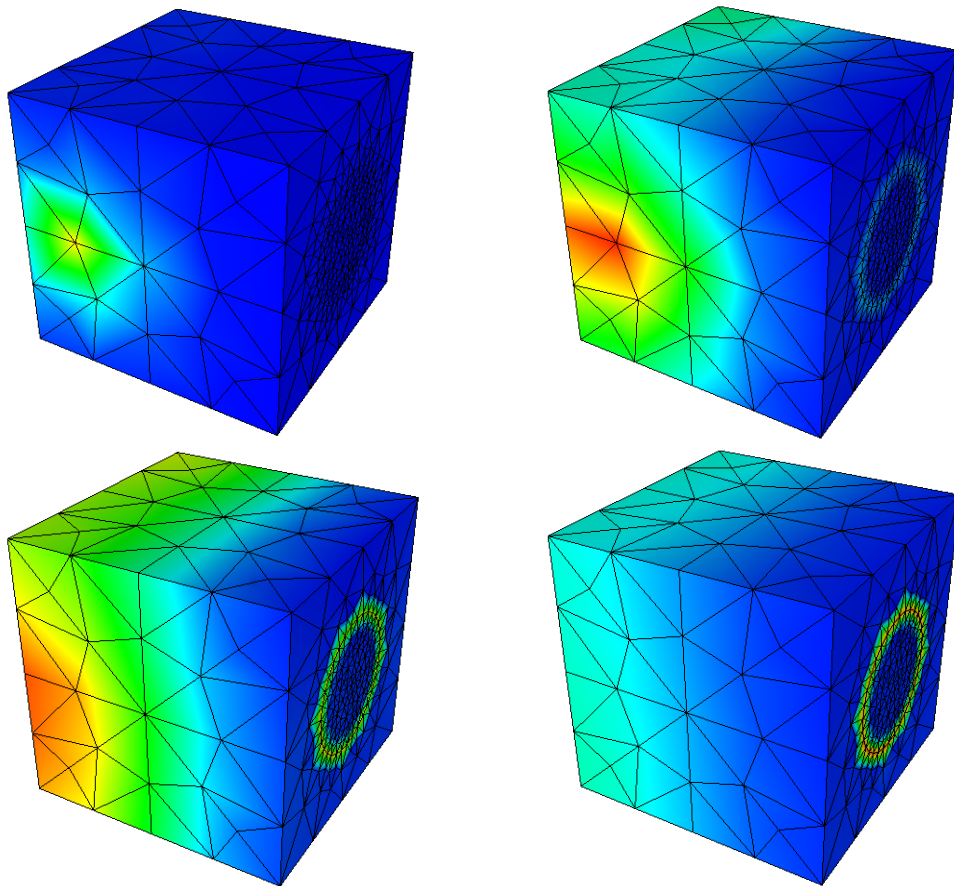


FIGURE 5 – Quelques étapes d'une simulation de la diffusion en 3D. On voit bien la diffusion par rapport au point d'injection initial et l'« accrochage » aux bords de la tumeur.

6 Conclusion

6.1 Résumé

Finalement l'étude que j'ai effectuée peut se résumer en 3 points :

1. Mise en place de modèles mathématiques pour la diffusion du marqueur dans la peau ainsi que du mécanisme d'acquisition des images. Ces modèles ont été confrontés à la réalité expérimentale mais le peu de données à ma disposition ne m'a pas permis de pouvoir vérifier jusqu'au bout le modèle de diffusion mis en place.
2. Mise en place de méthodes numériques à base d'éléments finis pour simuler les équations aux dérivées partielles et analyse mathématique de leur stabilité.
3. Mise en place d'une méthode de calcul du facteur de diffusion du marqueur.

6.2 Bilan

Ce module IRL a été l'occasion pour moi de voir l'ensemble de la « chaîne de production » permettant la mise en place d'un modèle mathématique sur un phénomène physique : analyse du problème → mise en place d'un modèle → simulation numérique → confrontation avec les expériences.

Il était de plus très intéressant de voir un cas pratique de collaboration entre une équipe de recherche en mathématiques appliquées et une équipe de biologistes/médecins avec tous les problèmes de communication qui en découlent.

Seul point noir finalement : il était très difficile d'arriver à synchroniser les équipes des deux laboratoires et les expériences ont mis très longtemps avant de donner des premiers résultats. C'est donc avec un peu de regret que se termine mon IRL alors que de nouvelles expériences médicales sont à nouveau en cours de réalisation.

6.3 Perspectives

Maintenant qu'une modélisation numérique du marqueur et de l'appareil d'acquisition sont mis en place, de nombreuses directions de recherche sont ouvertes :

- **La mesure de tous les coefficients.** Certains coefficients sont toujours à mesurer précisément (χ_1 , χ_2 , certains paramètres du modèle d'acquisition). Une solution analytique permettant d'obtenir directement ces coefficients à partir de plusieurs expériences paraissant impossible il semble nécessaire de se tourner vers des méthodes d'optimisation numérique.
- **La forme des tumeurs.** En pratique, lors de l'injection du marqueur à un patient, seule la forme de la tumeur à la surface de la peau est connue. Il est donc nécessaire de déterminer la forme a-priori de la tumeur en 3 dimensions dans la peau (dans le cadre de cet IRL nous avons toujours supposé une forme « sphérique » à l'intérieur de la peau).

Pour cela une méthode envisageable pourrait par exemple être d'étudier un modèle

de prolifération des cellules tumorales (modèles déjà très étudiés théoriquement et avec de nombreuses publications) et de chercher compte tenu de la forme de la tumeur à la surface de la peau quelles formes sont possibles « en profondeur ».

- **L'optimisation des injections.** Le but final de cette étude est de déterminer quelles sont les positions et quantités d'injection optimales à effectuer. Pour cela, il faut déjà voir quelles sont les variables à optimiser.

En pratique il est impossible de dépasser les 2 voir 3 injections de marqueurs donc le nombre d'injections pourrait être fixé à 2. Pour ce qui est de la profondeur des injections, celles-ci étant effectuées en sous-cutanées et peu précises en pratique, nous pouvons considérer cette profondeur comme constante (environ quelques millimètres).

Il reste donc à déterminer 3 paramètres pour les 2 injections : la position (x, y) et la quantité injectée.

Étant donné que le but est de maximiser la quantité de produit sur le bord de la tumeur de densité v en $\alpha_v \beta_3$ à un temps T , un modèle simple d'optimisation numérique pourrait être :

$$\left\{ \begin{array}{l} \max_{(x_i, y_i, q_i)} \int_{\Omega} \|\nabla v\| u(T, x, y) \, dx \, dy \\ x_i, y_i \in [0, 1] \\ \sum_{i=1}^2 q_i = Q \text{ fixé} \\ u(T, \cdot, \cdot, \cdot) \text{ La simulation de la densité de} \\ \text{photons à la surface de la peau} \\ \text{au temps } T \text{ pour ces injections.} \end{array} \right.$$

Note : $\|\nabla v\|$ permet de « détecter les bords », ce gradient est non nul uniquement au bord de la tumeur.

Un autre modèle pourrait aussi considérer le fait que l'on aimerait que la concentration soit à peu près homogène sur le bord et donc par exemple minimiser simultanément la quantité :

$$\int_{\Omega} \left(\|\nabla v\| u(T, \cdot, \cdot) - \frac{\int_{\Omega} \|\nabla v\| u(T, \cdot, \cdot)}{\int_{\Omega} \|\nabla v\|} \right)^2$$

Références

- [1] Lawrence Craig Evans. *Partial Differential Equations*. American Mathematical Society, 2010.
- [2] Laure Giovangigli Habib Ammari, Josselin Garnier. Mathematical modeling of fluorescence diffuse optical imaging of cell membrane potential changes. *Quarterly of Applied Mathematics*, 2012.
- [3] F. Hecht. New development in freefem++. *J. Numer. Math.*, 20(3-4) :251–265, 2012.
- [4] Hongkai Zhao Kui Ren. Quantitative fluorescence photoacoustic tomography. *SIAM J. Imaging Sciences*, 2013.
- [5] Jean-Marie Thomas Pierre-Arnaud Raviart. *Introduction à l'analyse numérique des équations aux dérivées partielles*. DUNOD, 1998.