

AVC: les mathématiques à la rescousse

Emmanuel Grenier, *professeur à l'École Normale Supérieure de Lyon*

L'AVC, qui touche des milliers de personnes chaque année, est une pathologie complexe dont le diagnostic et le traitement nécessitent encore d'être améliorés. C'est un des domaines où la modélisation mathématique peut venir en aide à la recherche médicale, en complétant notamment l'expérimentation sur les animaux.

D'après l'Association d'aide aux patients et aux familles de patients victimes d'AVC, la France compterait 150 000 nouveaux cas d'accident vasculaire cérébral (AVC en abrégé) chaque année. Un AVC ischémique commence par l'obstruction d'une artère du cerveau, par exemple par un petit caillot sanguin. Le territoire cérébral irrigué normalement par cette artère est alors privé de son afflux sanguin habituel. Les neurones de cette zone n'ont plus de quoi fonctionner normalement et meurent. Mais ce n'est pas tout : la présence de ces cellules mortes (et en particulier nécrosées, c'est à dire qui ont explosé) entraînant des dysfonctionnements, il est nécessaire de les éliminer. L'inflammation survient dans ce but, mais cause elle-même des dommages en faisant gonfler le tissu et en libérant des substances

toxiques. Ces dommages viennent s'ajouter à ceux déjà causés par l'AVC. De plus, des radicaux libres normalement contenus dans les cellules, mais qui, après leur éclatement suite à l'AVC, se retrouvent dans l'espace extracellulaire, sont oxydés, ce qui entraîne aussi la production de substances toxiques. Les dommages causés peuvent ainsi s'enchaîner et évoluer pendant plusieurs jours voire plusieurs semaines après le début de l'accident. L'AVC est donc une pathologie très complexe, impliquant de multiples acteurs. Selon les zones touchées, le patient souffre de paralysie, d'aphasie...

L'arsenal thérapeutique dont on dispose pour guérir les AVC est hélas limité. Les cliniciens cherchent à déboucher l'artère atteinte pour rétablir au plus vite un flux

sanguin normal, mais cela n'est pas sans risque. De plus, le diagnostic de l'AVC est lui-même délicat.

Le mathématicien va traduire les connaissances biologiques et médicales sous forme d'équations. Puis, à partir de ces équations, il va faire des simulations sur son ordinateur.

Pour faire avancer la recherche dans ce domaine, les médecins et les biologistes travaillent sur des « modèles animaux », en provoquant des AVC chez des rongeurs (rats, gerbilles) et en les étudiant par imagerie ou biopsie. Le problème survient lors du passage à l'essai clinique chez l'homme, où les résultats peuvent être différents de ceux observés sur les animaux, et contraires au but recherché, comme nous le verrons par la suite.



Modéliser et simuler les phénomènes

En quoi les mathématiques peuvent-elles aider la recherche clinique? Le principal avantage des mathématiques est qu'elles permettent de quantifier des phénomènes. Le médecin et le biologiste pensent et analysent les systèmes vivants à travers des relations, influences, réseaux... Mais ils ne peuvent pas toujours quantifier précisément les effets, leur donner une valeur numérique.

Confronté à un système complexe, un biologiste ou un médecin aura l'intuition de son fonctionnement. Il va développer des scénarios. Toutefois, les systèmes vivants sont tellement complexes qu'il est difficile d'avoir une intuition correcte et complète de leur fonctionnement.

Le mathématicien va pour sa part tenter de modéliser mathématiquement les phénomènes. Autrement dit, il va traduire les connaissances biologiques et médicales sous forme d'équations. Puis, à partir de ces équations, il va faire des simulations sur son ordinateur. Au lieu d'avoir un modèle animal, il va donc construire un modèle abstrait (des équations). Au lieu de faire des expériences, il va faire des calculs. Bien sûr, modèle abstrait et modèle animal sont deux approximations de la réalité. Le modèle abstrait ne saurait rendre compte de toute la complexité du vivant. Il est par essence faux, approximatif, en progression constante et est seulement une mise en scène d'une partie des connaissances.



Un mathématicien ne va pas découvrir une nouvelle molécule. Mais en mettant en équation les intuitions des médecins, il va tester leur cohérence et leur validité. Parfois, les divers acteurs biologiques s'organisent comme l'avaient prévu les cliniciens, mais parfois ce n'est pas le cas. La simulation numérique peut alors montrer d'autres formes de réponses collectives des acteurs, des scénarios originaux, non initialement envisagés. Elle peut aussi expliquer des résultats paradoxaux. Les premiers résultats dans ce sens commencent à se développer, en oncologie, en neurologie ou encore en cardiologie.



Un résultat inattendu... mais prévisible mathématiquement

Au tout début d'un AVC, les neurones n'ont plus suffisamment d'énergie pour maintenir les concentrations de divers ions à leurs valeurs physiologiques. De nombreux industriels ont donc tenté de développer de nouveaux médicaments pour contrer ces

phénomènes ioniques. L'idée était de bloquer le passage de certains ions à travers la paroi neuronale, en bloquant les canaux qu'ils empruntent. De multiples molécules ont été développées et testées avec succès chez le rongeur. Mais lorsqu'il a été question de passer chez l'homme, vers les années 2000, la déception fut grande: des dizaines de molécules, représentant des années de travail et des centaines de millions d'euros se sont révélées totalement inefficaces, voire nocives! Des tests cliniques ont même été interrompus avant leur fin car ils induisaient une surmortalité chez l'homme: la molécule avait exactement l'effet inverse de celui qui était prévu!

Cet échec total s'est produit alors que les canaux ioniques sont très étudiés et très connus depuis les années cinquante (Hodgkin et Huxley ont reçu le prix Nobel de médecine pour cette découverte). Est-ce qu'un tel gâchis était prévisible? Pouvait-on anticiper certaines des difficultés rencontrées par une analyse mathématique?

Le modèle mathématique des échanges ioniques montre que le rapport cellules gliales/neurones a un effet crucial sur l'efficacité des bloqueurs de canaux ioniques. Or, l'effet de ce rapport est difficile à trouver par intuition pure.

Ici, pour construire le modèle mathématique, la démarche consiste d'abord à faire la liste des ions importants, ainsi que des canaux ioniques, pompes, échangeurs... dans lesquels ces ions circulent. Puis, il



s'agit d'établir tous les paramètres physiologiques liés aux objets listés (concentrations, nombre de portes, potentiels d'ouverture...). Ensuite, le tout est mis en équation (on utilise les équations de Nernst, les potentiels de membrane...). Ce travail long et délicat est basé sur une démarche développée depuis quelques décennies, notamment pour le cœur, entre autres par l'équipe du Professeur Denis Noble, d'Oxford.

Le modèle construit indique bien des effets très positifs des différents médicaments chez le rongeur... mais aussi des effets très faibles, voire négatifs, chez l'homme ! Autrement dit, si dans les années 90 on avait mis en équation les échanges ioniques dans un AVC et simulé ces modèles, on aurait pu prédire ce qui s'est passé.

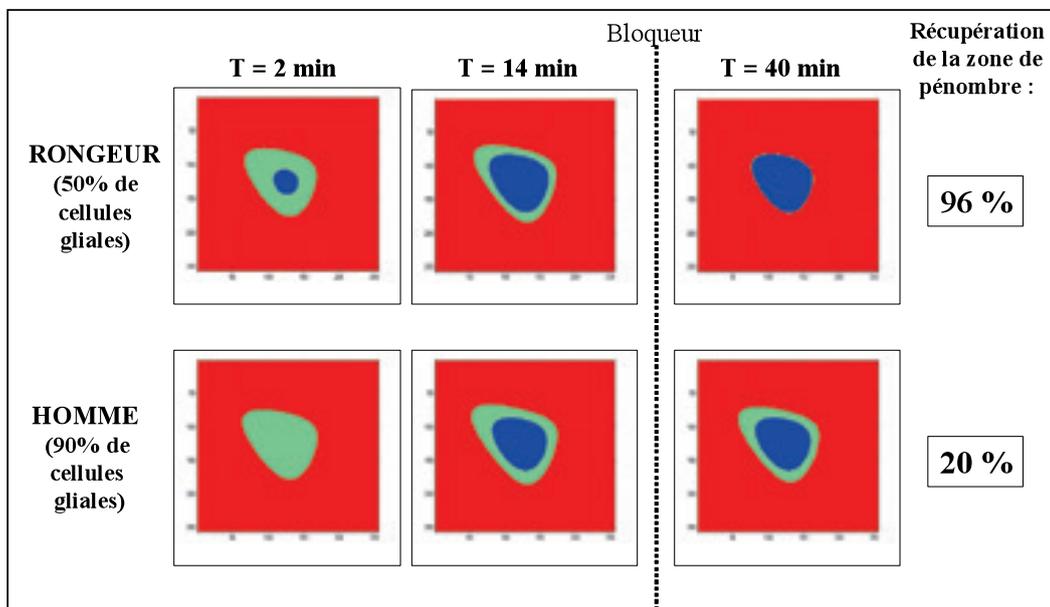


Figure 1 : Résultats de simulations obtenus avec le modèle de l'AVC permettant de voir l'évolution des différentes zones ischémisées sur 40 minutes suite à une obstruction artérielle (à $t = 0$ min) et suite à l'introduction d'un bloqueur d'un canal ionique sodique spécifique (à $t = 20$ min) pour le « modèle rongeur » et pour le « modèle homme » (différant par leur proportion de cellules gliales). La zone infarctée (où les cellules sont totalement mortes) est en bleu, la zone de pénombre (où les cellules sont endommagées ou affaiblies, et peuvent soit mourir, soit se réparer et survivre) en vert et la zone saine en rouge. L'enjeu de tout traitement est évidemment la zone de pénombre, le but étant qu'elle évolue au maximum vers l'état sain. Les résultats de ces simulations montrent que, suite à l'introduction de ce bloqueur, la récupération de la zone de pénombre est très importante dans le cas du rongeur alors qu'elle est assez faible dans le cas de l'homme. (d'après M.A. Dronne, E. Grenier, G. Chapuisat, M. Hommel, J.-P. Boissel, *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 2008, vol. 97).

Peut-on comprendre l'échec clinique à partir du modèle? Ici, le point crucial réside dans la composition différente des tissus nerveux du cerveau de l'homme et du rongeur. Dans le cerveau, on distingue les neurones et les cellules gliales (cellules de support, qui nourrissent les neurones, les protègent, contribuent à l'homéostasie...). Chez le rat, il y a 2 cellules gliales pour un neurone, alors que chez l'homme il y a près de 9 cellules gliales pour un neurone. Le modèle mathématique des échanges ioniques montre que ce rapport cellules gliales/neurones a un

effet crucial sur l'efficacité des bloqueurs de canaux ioniques: plus ce rapport augmente et moins le médicament est efficace. Les cellules gliales étant proportionnellement plus nombreuses chez l'homme, l'effet du médicament chute et devient faible, voire négatif dans certains cas. Or, l'effet de ce rapport cellules gliales/neurones est difficile à trouver par intuition pure. C'est pourquoi le recours à un modèle mathématique et à sa simulation était nécessaire pour tester l'influence de ce paramètre de façon plus précise et de dégager ce scénario inattendu.

