

Méthode d'homogénéisation pour la modélisation de l'électroporation à l'échelle tissulaire

Floriane Gidel, INRIA Bordeaux Sud-Ouest

Clair Poignard, Annabelle Collin, INRIA Bordeaux Sud-Ouest

Sébastien Imperiale, INRIA Saclay - Île-de-France

L'électroporation (EPT) est une thérapie contre le cancer qui consiste à appliquer de courtes pulsations électriques sur les cellules cancéreuses afin de perforer leurs membranes et ainsi y introduire des médicaments ou générer leur auto-destruction par apoptose. De part son aspect non thermique, ce traitement est une alternative intéressante à la chimiothérapie ou à la radiofréquence pour soigner les tumeurs dont la localisation est critique, telles que les tumeurs du cerveau ou du foie. Les pulsations électriques étant appliquées à l'aide d'électrodes placées directement à la périphérie de la tumeur, cette thérapie peu invasive permet également un traitement curatif plutôt que palliatif des patients trop fragiles pour recevoir une chimio - ou radio - thérapie.

Grâce aux études *in vivo* et *in vitro* des dernières années, l'effet de l'électroporation à l'échelle cellulaire est aujourd'hui bien compris et peut être modélisé mathématiquement et numériquement. En revanche, l'étude de l'électroporation à l'échelle tissulaire est plus complexe dû à la nonlinéarité des équations mises en jeu et au grand nombre de cellules à considérer. Pour ces raisons, l'électroporation est pour l'instant principalement utilisée pour traiter des tumeurs cutanées, telles que les mélanomes, alors que l'atout de cette thérapie est au contraire de pouvoir atteindre et soigner les tumeurs difficiles d'accès. Développer des outils de simulation à l'échelle macroscopique qui soient à la fois robustes et peu coûteux est donc nécessaire pour mieux comprendre l'effet de l'électroporation sur les tumeurs et ainsi élargir les applications cliniques de cette thérapie.

Afin de faire le lien entre les échelles cellulaire et tissulaire, un modèle d'amas de cellules soumises à un champ électrique est développé à partir d'une méthode d'homogénéisation inspirée des travaux de Deville [1] et de Collin et Imperiale [2] pour l'électrophysiologie cardiaque. Dans un premier temps, le cas linéaire et statique de cellules réparties périodiquement dans le domaine extracellulaire est considéré. Le modèle macroscopique bi-domaine ainsi obtenu permet d'exprimer les potentiels cellulaires et extracellulaires à partir d'une solution homogène non oscillante et de la géométrie des cellules et est donc numériquement avantageux puisqu'il évite la discrétisation de chaque cellule séparément. De plus, ce modèle exprime le saut de potentiel transmembranaire, impliqué dans la perméabilisation des cellules, en fonction du champ électrique initialement imposé par les électrodes et indique ainsi aux cliniciens comment ajuster la durée et la puissance des pulsations électriques pour créer des pores dans les membranes des cellules tumorales. La convergence du modèle homogène vers le modèle multicellulaire non homogénéisé est vérifiée numériquement à l'aide d'une méthode éléments finis. La conductivité effective du modèle macroscopique homogène sera par la suite comparée à celle du modèle multicellulaire non linéaire implémenté par l'équipe de F. Gibou à l'UCSB (Santa Barbara, USA), et vérifiée avec les données expérimentales de l'IPBS (Toulouse, France).

Références

- [1] M. DEVILLE, *Mathematical modeling of enhanced drug delivery by mean of electroporation or enzymatic treatment*, Thèse à l'Université de Bordeaux et l'Université de Tor Vergata, 2017.
- [2] A. COLLIN AND S. IMPERIALE, *Mathematical analysis and 2-scale convergence of a heterogeneous microscopic bidomain model*, *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences*, World Scientific Publishing, In press., 2018.

Floriane Gidel, Équipe MONC, INRIA Bordeaux Sud-Ouest, 33405 Talence cedex
floriane.gidel@inria.fr

Clair Poignard, Équipe MONC, INRIA Bordeaux Sud-Ouest, 33405 Talence cedex
clair.poignard@inria.fr

Annabelle Collin, Équipe MONC, INRIA Bordeaux Sud-Ouest, 33405 Talence cedex
annabelle.collin@inria.fr

Sébastien Imperiale, Équipe M3DISIM, INRIA Saclay - Île-de-France, 91120 Palaiseau
sebastien.imperiale@inria.fr