

Analyse de stabilité d'un modèle multiphase : application à la croissance d'un mélanome

Clément Chatelain¹, Pasquale Ciarletta¹ & Martine Ben Amar¹

Laboratoire de Physique Statistique, École Normale supérieure
 clement.chatelain@lps.ens.fr

Résumé. Un modèle typique simplifié de mélange à deux phases est utilisé pour décrire la croissance en deux dimensions d'une tumeur avasculaire de type mélanome. Les conditions d'apparition d'instabilités de contour sont étudiées numériquement pour une croissance en front plan et une croissance radiale. Une étude analytique de la stabilité d'un front plan aux courtes et grandes longueurs d'ondes met évidence la possibilité d'apparition d'instabilités pour certaines valeurs des paramètres du modèle.

Abstract. A simple two-phase model is used to describe the two dimensional growth of an avascular tumor of melanoma type. Numerical methods are used to investigate the condition of development of instabilities at the tumor border, both in a planar and radial geometry. Analytical study of the stability of a planar front indicates the asymptotic behavior in the short and long wave length limit and the influence of the model parameters.

1 Introduction

Les mélanomes sont des cancers de la peau apparaissant dans l'épiderme et caractérisés par une prolifération anormale des cellules responsables de la pigmentation, les mélanocytes, au détriment des autres types cellulaires constituant l'épiderme (principalement des kératinocytes) [1]. Ce dérèglement se traduit par un envahissement du tissu sain et par le développement d'une tache visible à la surface de la peau, dont la forme, la taille et la vitesse de développement aident les dermatologues à en pronostiquer la dangerosité [2]. Des irrégularités de contour et un écart à la symétrie circulaire sont notamment interprétés comme les signes d'une tumeur agressive. Si la perturbation de l'homéostasie du tissu a des origines génétiques (mutation et changement de comportement d'un groupe de cellules), il a été montré théoriquement [4,5] et *in vitro* [3] que les interactions mécaniques entre les différents constituants du tissu jouent également un rôle important lors du développement tumoral. Nous sommes intéressés ici par le rôle de ces interactions dans l'apparition d'instabilités de contour lors de la croissance de la tumeur.

2 Modèle

La théorie des mélanges a été utilisée avec succès ces dernières années pour décrire plusieurs problèmes concernant la croissance de tumeurs [5]. On considère un système simplifié d'un mélange à deux phases, une phase constituée des cellules proliférant et d'une phase liquide dans lequel les nutriments nécessaires à la survie et à la multiplication des cellules diffusent. On notera ϕ_c et \mathbf{v}_c , ϕ_l et \mathbf{v}_l leurs fractions volumiques et vitesses respectives et n la concentration en nutriment dans la phase liquide. Le mélange est supposé saturé ($\phi_c + \phi_l = 1$) et la conservation de la masse donne dans chaque phase :

$$\frac{\partial}{\partial t}(\rho\phi_c) + \nabla \cdot (\rho\phi_c\mathbf{v}_c) = \rho\Gamma \quad (1)$$

$$\frac{\partial}{\partial t}(\rho\phi_l) + \nabla \cdot (\rho\phi_l\mathbf{v}_l) = -\rho\Gamma \quad (2)$$

Avec ρ la masse volumique qui peut être considérée égale à celle de l'eau pour les deux phases. Γ représente le taux de transformation de liquide en cellule, dû à la compétition entre croissance cellulaire

dépendant de la concentration locale en nutriments, et mort cellulaire. On choisit un modèle simple pour γ proportionnel au taux de cellules tumorales

$$\Gamma = \gamma\phi_c n - \delta\phi_c \quad (3)$$

Le transport des nutriments dans la phase liquide est gouvernée par l'équation de convection-diffusion :

$$\frac{\partial n}{\partial t} + \nabla \cdot (n\phi_l \mathbf{v}_l) = D_n \nabla^2 n - \delta_n \phi_c n \quad (4)$$

Dans laquelle les termes de droite représentent la diffusion des nutriments et leur consommation par les cellules. En pratique les vitesses observées pour de tels systèmes sont très faibles et les nutriments sont des molécules de petite taille, donc avec un large coefficient de diffusion, et on peut négliger le terme d'advection pour cette équation de transport.

On suppose le système sans force extérieure, ce qui impose la relation sur les vitesses

$$\mathbf{v}_l \phi_l + \mathbf{v}_c \phi_c = 0 \quad (5)$$

On modélise la phase cellule par un fluide élastique dont le tenseur des contraintes est donné par l'équation constitutive

$$\tilde{\mathbf{T}}_c = (-\phi_c p - \Sigma(\phi_c)) \mathbf{I} \quad (6)$$

où p est la pression hydrostatique du liquide interstitiel et Σ est une fonction phénoménologique décrivant l'interaction des cellules. Un comportement généralement assumé pour ce type de modèle est une interaction attractive pour des cellules à une distance moyenne et qui devient ensuite répulsive et diverge lorsque les cellules se rapprochent. On choisit donc pour notre modèle simple une fonction satisfaisant ces caractéristiques

$$\Sigma(\phi_c) = \chi \frac{\phi_c^m (\phi_c - \phi_{ext})}{1 - \phi_c} \quad (7)$$

On n'introduit de viscosité pour aucune des deux phases dans le cadre de ce modèle simplifié. La force d'interaction entre les deux phases est de type friction visqueuse

$$\mathbf{f}_{lc} = -\mathbf{f}_{cl} = M(\mathbf{v}_l - \mathbf{v}_c) \quad (8)$$

avec $M > 0$. Le système étant très dissipatif, l'impulsion dans les deux phases est négligeable et l'équilibre des forces pour la phase cellule avec Eq.5 donne alors une loi de Darcy pour les vitesses [6]

$$\mathbf{v}_c = -\frac{(1 - \phi_c)^2}{M} \nabla \Sigma \quad (9)$$

Nous utiliserons par la suite un potentiel des vitesses $W(\phi)$ défini par $\mathbf{v}_c = -\nabla W = -W_\phi \nabla \phi$. Les équations de notre système peuvent alors être réécrites en fonction des variables adimensionnées

$$\bar{x} = \sqrt{\frac{\delta_n}{D_n}} x \quad \bar{t} = \delta_n t \quad \bar{n} = \frac{n}{n_{ext}} \quad \bar{\Sigma} = \frac{1}{\chi} \Sigma \quad (10)$$

où n_{ext} est la concentration en nutriment à l'extérieur de la tumeur. En négligeant le terme d'advection dans l'équation de transport des nutriments les équations du système deviennent alors

$$\frac{\partial \phi}{\partial \bar{t}} + \bar{\nabla} \cdot (\phi \bar{\mathbf{v}}) = \bar{\gamma} \phi \bar{n} - \bar{\delta} \phi \quad (11)$$

$$\frac{\partial \bar{n}}{\partial \bar{t}} = \bar{\nabla}^2 \bar{n} - \phi_c n \quad (12)$$

$$\bar{\mathbf{v}} = -\bar{D}(1 - \phi)^2 \bar{\nabla} \bar{\Sigma} \quad (13)$$

où on a enlevé les indices pour la fraction volumique et la vitesse de la phase cellule. Par la suite on ne considèrera que les variables et coefficients adimensionnés dont on omettra les barres. On considère des conditions aux limites définies à la frontière de la tumeur

$$n(\mathbf{x}_{inter}) = 1 \quad \phi(\mathbf{x}_{inter}) = \phi_{ext} \quad (14)$$

Avec la forme de Σ choisie, la dernière condition assure une frontière sans contrainte. L'évolution de cette frontière est donnée par continuité de la vitesse de la phase cellule et la normale \mathbf{n} à la frontière

$$\mathbf{n} \cdot \frac{d\mathbf{x}_{inter}}{dt} = \mathbf{n} \cdot \mathbf{v}(\mathbf{x}_{inter}) \quad (15)$$

3 Méthode numérique

Les Eqs.11,12,13 sont discrétisées en utilisant une méthode de différence finie similaire à celle de [7,8] où les vitesses sont définies sur les bords de maille. La frontière de la tumeur est initialement discrétisée par N marqueurs listés dont l'évolution est donnée par une estimation de leur vitesse v locale, déterminée par la méthode des marqueurs de surface [7,8]. Pour éviter des erreurs dues à la discrétisation lors de la croissance de la frontière, un nouveau marqueur est introduit entre deux marqueurs voisins si leur distance devient plus grande que $a\delta x$ où δx est la taille de maille et $a = 0.25$ dans les simulations, ce qui assure d'avoir un nombre minimum de marqueurs par maille. Les Eqs.11,12,13 sont résolues uniquement à l'intérieur de la frontière et les conditions aux limites sont données à cette frontière par les Eqs.14

Pour certains paramètres on trouve numériquement la possibilité de développement d'instabilités dans le cas d'une croissance plane (Fig. 3) et d'une croissance radiale (Fig. 1). Cependant ces instabilités saturent à une certaine taille, ce qui est peut être dû à la méthode numérique utilisée [8].

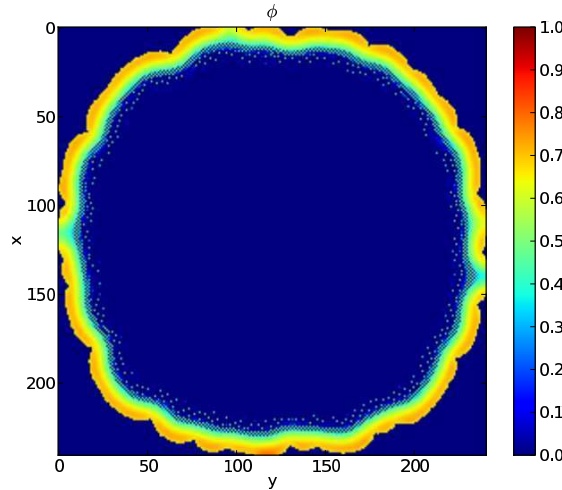


Fig. 1. Instabilité de contour pour une croissance radiale. $\gamma = 0.05$, $\delta = 0.02$, $D = 0.2$ et $\phi_{ext} = 0.6$

4 Front plan

4.1 Onde progressive

On considère ici un front plan orthogonal à l'axe des x , invariant selon y . La simulation numérique du système d'équations Eqs.11,12,13 à partir d'une condition initiale symétrique par rapport à $x = 0$ et

à support fini présente des solutions de type onde progressive de vitesse U constante (Fig. 2). Le type d'onde obtenu ne semble pas dépendre de la forme de la condition initiale pour ce modèle (Fig. 2 droite). On remarque que pour des modèles plus élaborés [9], il a été montré que la taille des solutions sature après une croissance initiale. Cette différence peut être sûrement expliquée par la simplicité du modèle envisagé ici. La recherche de solutions de type onde plane progressive avec $\phi(x, t) = \phi_0(z = x - Ut)$ et

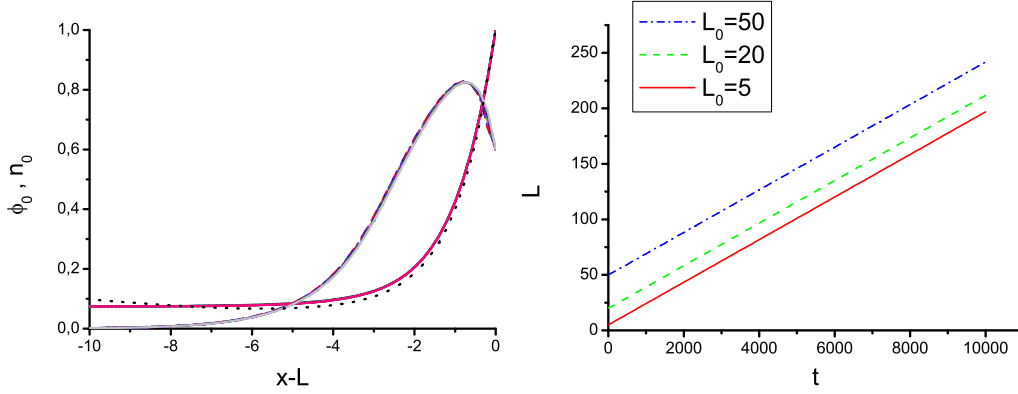


Fig. 2. Gauche : Profils de ϕ_0 et n_0 (profil monotone) dans le référentiel mobile associé à la frontière de la tumeur aux temps $t = 10^3, 2.10^3 \dots, 10^4$. Approximation WKB de n établi à partir du profil numérique de ϕ_0 (courbe noire en traits). Droite : Evolution de la position de la frontière de la tumeur $L(t)$ pour trois différentes taille initiale. $m = 3, \gamma = 0.05, \delta = 0.02, D = 0.2$ et $\phi_{ext} = 0.6$

$n(x, t) = n_0(z = x - Ut)$ donne alors le système d'équations

$$((v - U)\phi_0)' = \gamma\phi_0 n_0 - \delta\phi_0 \quad (16)$$

$$n_0'' + Un_0' + \phi_0 n_0 = 0 \quad (17)$$

où les indices ' indiquent la dérivée par rapport à z . L'étude du comportement asymptotique en $-\infty$ donne notamment $\phi_0(z) \rightarrow 0$, indiquant la présence d'un coeur nécrotique, ce qui est en accord avec nos solutions numériques où nous trouvons une décroissance exponentielle de n_0 et ϕ_0 . Une solution approchée pour n_0 peut être trouvée en utilisant une approximation WKB donnant

$$n_0(z) = n_0(L) \left(\frac{\phi_0(L) + U^2/4}{\phi_0(z) + U^2/4} \right)^{1/4} e^{-\frac{U}{2}(z-L) + S(z)} \quad (18)$$

où ϕ_0 est traité comme un champs extérieur et avec $S(z) = -\int_z^L \sqrt{U^2/4 + \phi(z')} dz'$. Cette approximation est valide normalement pour $(U^2/4 + \phi) \gg 1$, ce qui n'est pas ce qui est observé dans nos simulations. Elle donne néanmoins des solutions très proche de nos résultats numériques et semble donc permettre une bonne estimation de la pénétration des nutriments dans la tumeur (Fig. 2 gauche).

4.2 Analyse de stabilité aux grandes longueurs d'onde

Nous sommes intéressés à connaître les conditions d'apparition d'instabilités sur la frontière de la tumeur. On étudie ici la stabilité de la solution en onde plane progressive à une perturbation selon y de la forme [10]

$$x_{inter} = L_0 + \epsilon e^{\lambda t} \cos(\kappa y) \quad (19)$$

$$\phi(x, t) = \phi_0(z) + \epsilon f(z) e^{\lambda t} \cos(\kappa y) \quad (20)$$

$$n(x, t) = n_0(z) + \epsilon g(z) e^{\lambda t} \cos(\kappa y) \quad (21)$$

A l'ordre ϵ les équations du système donnent

$$\lambda f + \kappa^2 D\phi_0 W_\phi f - D(\phi_0 W_\phi f)'' = \gamma(\phi_0 g + n_0 f) + Uf' - \delta f \quad (22)$$

$$\lambda g + (\phi_0 g + n_0 f) = g'' - \kappa^2 g + Ug' \quad (23)$$

et les conditions aux limites

$$f(L) = -\phi'_0(L) \quad g(L) = -n'_0(L) \quad DW_\phi(\phi''_0 + f') = -\lambda \quad (24)$$

Pour $\kappa = 0$ (une simple translation), une solution du problème est donné par $f_0(z) = -\phi_0(z)$ et $g(z) = -n_0(z)$. On étudie alors de manière asymptotique le comportement aux grandes longueurs d'onde

$$\lambda = \lambda_1 \kappa^2 + O(\kappa^4) \quad f = f_0 + f_1 \kappa^2 + O(\kappa^4) \quad g = g_0 + g_1 \kappa^2 + O(\kappa^4) \quad (25)$$

Eqs.22,23 donnent alors à l'ordre κ^2

$$\lambda_1 f_0 + \phi_0 V_0 - D(\phi_0 W_\phi f_1)'' = \gamma(\phi_0 g_1 + n_0 f_1) + Uf'_1 - \delta f_1 \quad (26)$$

$$\lambda_1 g_0 + (\phi_0 g_1 + n_0 f_1) = g''_1 - g_0 + Ug'_1 \quad (27)$$

En intégrant ces équations entre $-\infty$ et 0, en utilisant les conditions aux limites (Eq.24) et la décroissance de la perturbation en $-\infty$ on obtient

$$\lambda_1 = \frac{1}{\gamma \Delta n_0} \left(\int_{-\infty}^L V_0 \phi_0 dx - \gamma \Delta n + \delta \int_{-\infty}^L f_1 \right) \quad (28)$$

où $\Delta n = 1 - n_0(-\infty)$ est la différence de concentration en nutriment entre l'extérieur de la tumeur et son centre. En supposant alors le terme en δ négligeable, on voit que la stabilité des grandes longueurs d'onde dépend de la valeur de l'intégrale de $V_0 \phi_0$ par rapport à $\gamma \Delta n$. Avec une vitesse donnée par une loi de Darcy (Eq.13) cette intégrale a une forme explicite et permet d'obtenir un diagramme de stabilité approché (Fig. 3)

$$\int_{-\infty}^L V_0 \phi_0 dx = D \int_0^{\phi_{ext}} (1 - 4\phi + 3\phi^2) \Sigma(\phi) d\phi \quad (29)$$

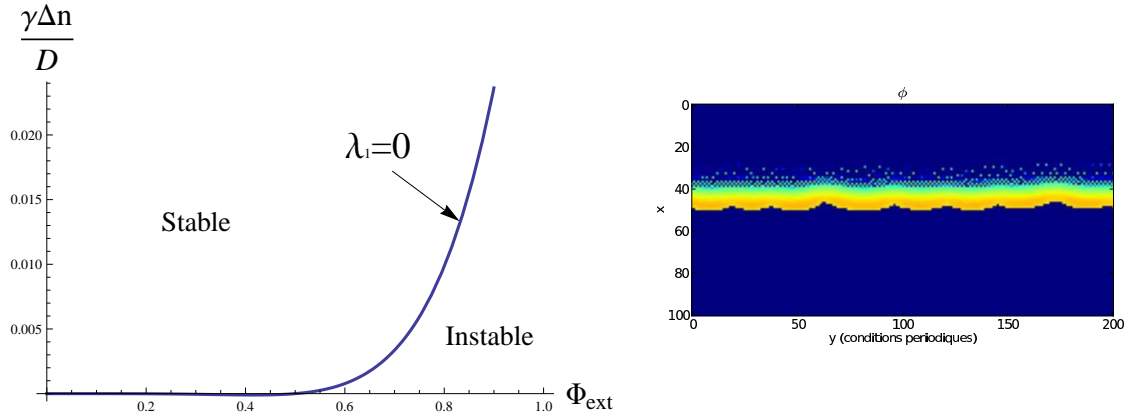


Fig. 3. Haut : Diagramme de stabilité pour des perturbations à grande longueur d'onde pour notre forme particulière de Σ avec $m = 3$. Bas : Perturbation développée sur un front plan en croissance selon x . $\delta = 0.02$, $\gamma = 0.05$, $D = 0.2$, $\phi_{ext} = 0.6$ et $m = 3$

Pour différentes tailles initiales de tumeur, nous avons observé numériquement le même scénario de déstabilisation, les instabilités se développent jusqu'à une certaine taille et saturent ensuite. On remarque

qu'il a été possible d'observer ces instabilités pour des paramètres au delà de la ligne $\lambda_1 = 0$ dans la zone stable du diagramme de stabilité approché (Fig. 3). Il convient cependant de remarquer qu'il s'agit ici d'une étude asymptotique pour des grandes longueurs d'onde ne garantissant pas la stabilité pour des longueurs d'onde intermédiaires comme cela semble être le cas Fig. 3.

4.3 Analyse de stabilité des courtes longueurs d'onde

On utilise ici une approximation WKB pour trouver une solution approchée $f(x) = p(x)e^{\kappa S(x)}$ à l'Eq.22 dans le cas $\kappa \gg 1$. Les conditions aux limites (Eq.24) suggèrent de considérer $\lambda = \Theta(\kappa)$. Pour la forme considérée de Σ et les profils obtenus numériquement, $\phi_0 W_\phi$ s'annule en un seul point que l'on définit ici comme $z = 0$. Une condition nécessaire de validité de l'approximation WKB de l'Eq.22 est $|\phi_0 W_\phi| \gg 1/\kappa$. Le zéro de la fonction $W_\phi = (1 - \phi)^2 \Sigma'(\phi)$ étant d'ordre un, cette condition de validité s'écrit $|\kappa x| \gg 1$. On appelle I et III les domaines de validité de l'approximation WKB avec respectivement $z < 0$ et $z > 0$. Les solutions approchées dans ces domaines s'écrivent

$$f(z) = e^{\kappa z} p^+(z) + e^{-\kappa z} p^-(z) \quad (30)$$

$$p^\pm(z) = A^\pm \frac{\phi_0(c)W_\phi(c)}{\phi_0(z)W_\phi(z)} \exp \left[\frac{U \mp \lambda/\kappa}{2D} \int_z^c \frac{dz'}{\phi_0(z')W_\phi(z')} \right] \quad (31)$$

où on choisit $c = -1$ pour I et $c = L$ pour III. Pour $|x| \ll 1$ il est possible de résoudre analytiquement une équation approchée d'Eq.22, donnant un polynôme de Legendre généralisé comme solution. Cette solution a un domaine de validité commun avec celle des deux approximations WKB ($1/\kappa \ll |x| \ll 1$). Un accord asymptotique entre les solutions dans ces deux domaines impose une relation de proportionnalité entre les coefficients A_I^\pm et A_{III}^\pm . La décroissance de la perturbation en $-\infty$ imposant de prendre $A_I^- = 0$, on a alors $A_{III}^- = 0$. Les conditions aux limites en $x = L$ donnent alors à l'ordre dominant en κ

$$\lambda = -DW_\phi(\phi(L))\kappa e^{\kappa L} A_{III}^+(L) = DW_\phi(\phi(L))\kappa \phi_0'(L) < 0 \quad (32)$$

Semblant indiquer une stabilité du front plan par rapport aux perturbations à courte longueur d'onde. L'analyse du cas limite $\lambda = 0$ semble indiquer une sélection d'une unique longueur d'onde pour certaines solutions ϕ_0 .

Références

1. C. PROST-SQUARCIONI, M. HELLER & S. FRAITAG, Histologie et hysophisiologie de la peau et de ses annexes, *Ann. Dermatol. Venereol.*, **132**, 8S5-48 (2005).
2. W.H. CLARK, D.E. ELDER, D.T. GUERRY, M.N. EPSTEIN, M.H. GREENE & A. VAN HORN, A study of tumor progression : the precursor lesions of superficial spreading and nodular melanoma, *Hum. Pathol.*, **15**, 1147-1165 (1984).
3. T. CLARK, P. A. NETTI, L. L. MUNN, Y. BOUCHER & R. K. JAIN, Solid stress generated by spheroid growth estimated using linear poroelasticity model, *Microvascular Researches*, **66**, 204-212 (2003).
4. M. SARNTINORANONT, F. ROONEY & M. FERRARI, Interstitial stress and fluid pressure within a growing tumor, *Annals of Biomedical Engineering*, **31**, 327-335 (2003).
5. S. ASTANIN & L. PREZIOSI, Multiphase models of tumor growth, *Selected Topics in Cancer Modeling*, Birkhäuser Boston, 1-31 (2008).
6. L. PREZIOSI & A. FARINA, On Darcy's law for growing porous media, *International Journal in Non-Linear Mechanics*, **37**, 485-491 (2002).
7. F. H. HARLOW & J. E. WELCH, Numerical calculation fo time-dependant viscous incompressible flow of fluid with free surface, *Physics of Fluids*, **8**, 2182 (1965).
8. S. CHEN, D. B. JOHNSON, P. E. RAAD & D. FADDA, The surface marker and micro cell method, *International Journal for Numerical Methods in Fluids*, **25**, 749-778 (1997)
9. H. BYRNE & L. PREZIOSI, Modelling solid tumor growth using the theory of mixture, *Mathematical Medicine and Biology*, **20**, 341-366 (2003)
10. P. CIARLETTA, L. FORET & M. BEN AMAR, The radial growth phase of malignant melanoma : multiphase modeling, numerical simulations and linear stability analysis, A paraître