



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD
LYON 1

Séminaire de la SMAI :
Calcul scientifique pour la médecine
04/06/2007

Modélisation d'un accident vasculaire cérébral ischémique

Marie-Aimée Dronne¹, Thierry Dumont²

¹ Equipe « Evaluation et Modélisation des Effets Thérapeutiques », UMR 5558,
Université Lyon 1 - CNRS, Lyon

² Institut Camille Jordan, Université Lyon 1, Lyon

Projet ANR « AVC - in silico »

- **Equipe EMET, UMR 5558 Université Lyon 1 - CNRS, Lyon**
- **Unité de Mathématiques Pures et Appliquées, ENS, Lyon**
- **Institut Camille Jordan, Université Lyon 1, Lyon**
- **Service de Neurologie, CHU, Grenoble**
- ERI 22 INSERM, Faculté de Médecine Laënnec, Lyon
- INSERM U678, Université Paris 6, CHU Pitié Salpêtrière, Paris
- UMR CNRS 7102, Université Paris 6, Paris
- Laboratoire de Neuropathologie, CHU Pitié Salpêtrière, Paris
- CEA, DIF, Bruyères-le-Châtel
- INSERM U594, Université Grenoble 1, Grenoble
- Laboratoire CREATIS, Lyon

Sommaire

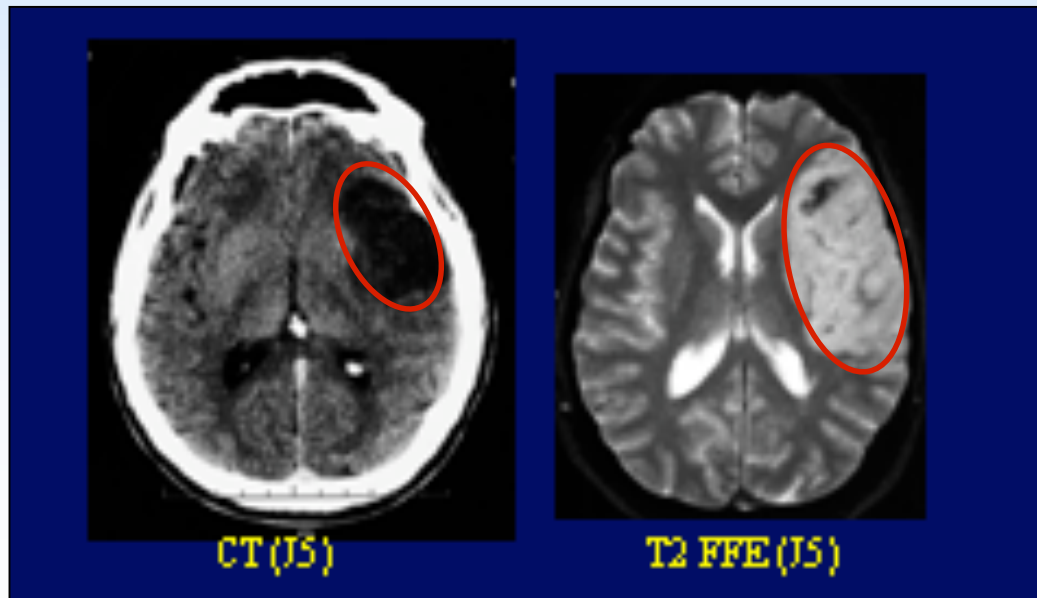
- **Introduction**
- **Modèle EDO**
 - Hypothèses biologiques
 - Equations
 - Résultats de simulation
- **Modèle EDP**
 - Hypothèses biologiques
 - Equations
 - Premiers résultats de simulation
- **Conclusions et perspectives**

AVC ischémique (AVCi)

- **80% des AVC**
- **Problème majeur de santé publique**
 - 3^{ème} cause de mortalité
 - 1^{ère} cause de handicap acquis de l'adulte

scanner

IRM



(source : Service de Neurologie, CHU de Grenoble)

Pourquoi un modèle de l'AVCi ?

- **Problème des agents neuroprotecteurs**

- résultats prometteurs chez le rongeur

- résultats décevants chez l'homme

Discordance entre ces résultats mal comprise

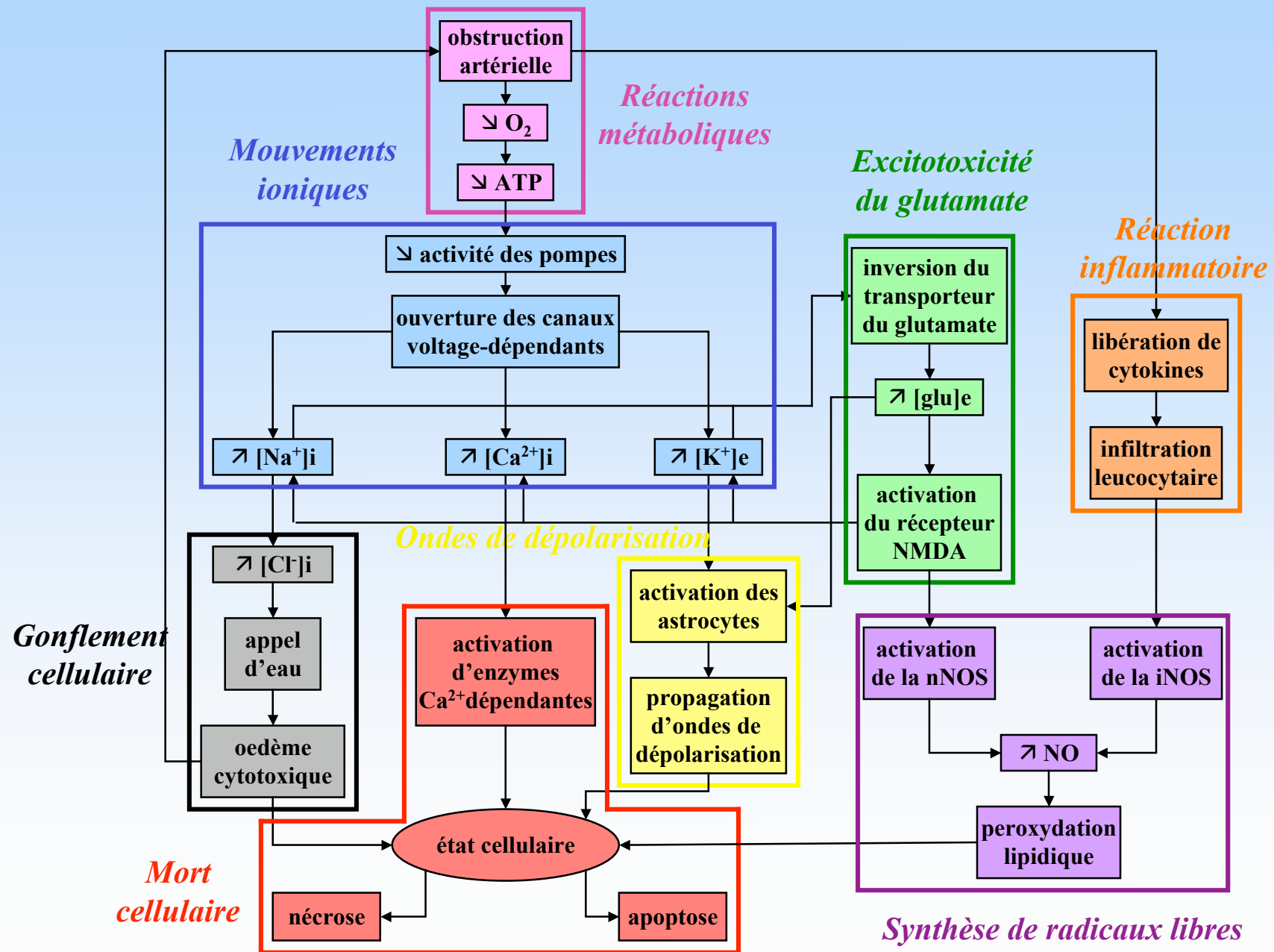
→ **Modélisation mathématique**

- **Objectifs du modèle de l'AVCi :**

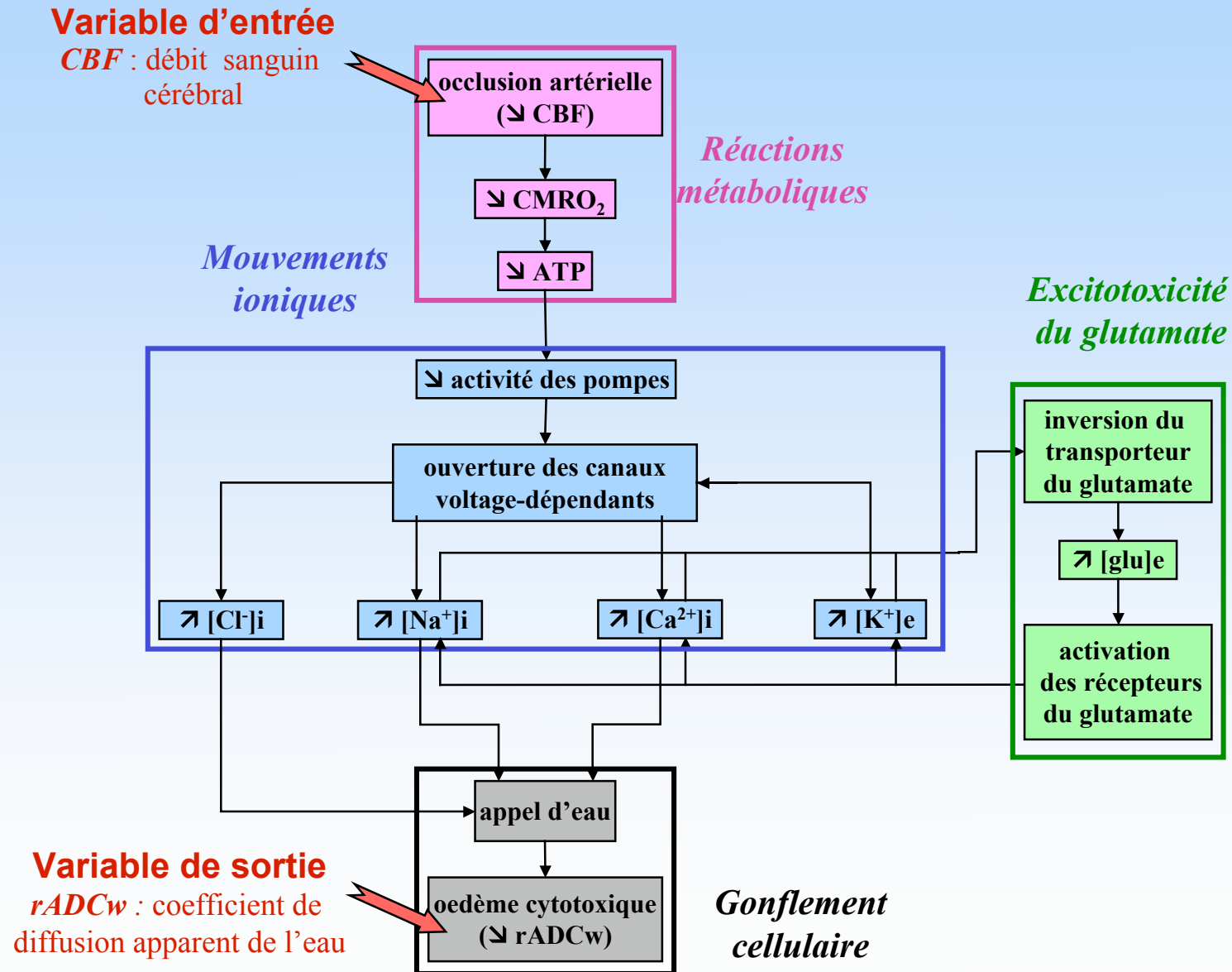
- Elaboration d'un modèle des principaux mécanismes physiopathologiques précoces de l'AVCi

- Réalisation d'expériences *in silico* simulant l'action de neuroprotecteurs chez l'homme et chez le rongeur

Principaux mécanismes physiopathologiques

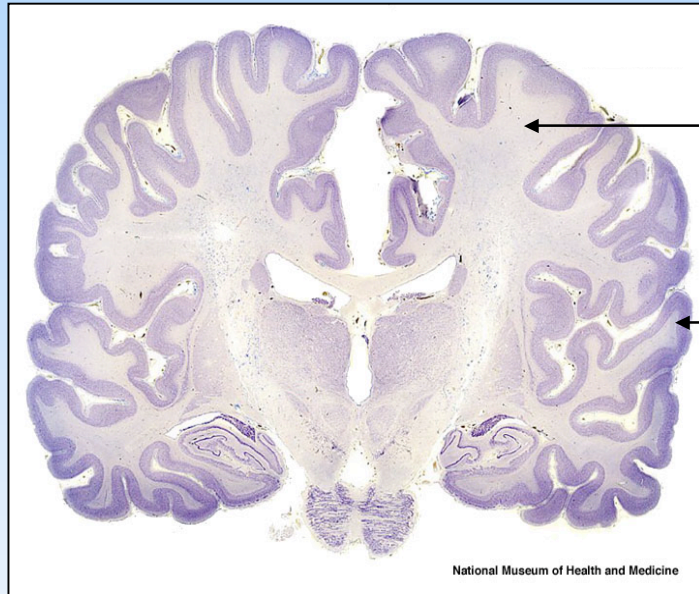


Mécanismes précoces de l'AVCi



Modèle homme/modèle rongeur

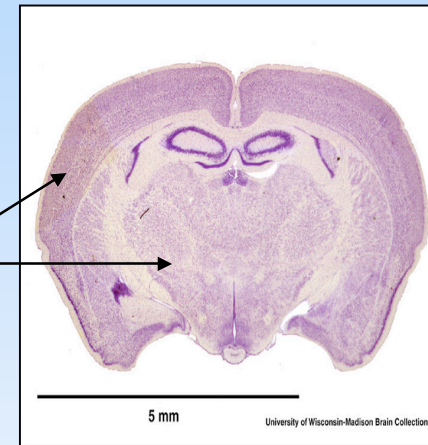
Cerveau homme



Substance
blanche

Substance
grise

Cerveau rongeur



Modèle homme

Substance blanche et substance grise
Proportion c.gliales/neurones = 10

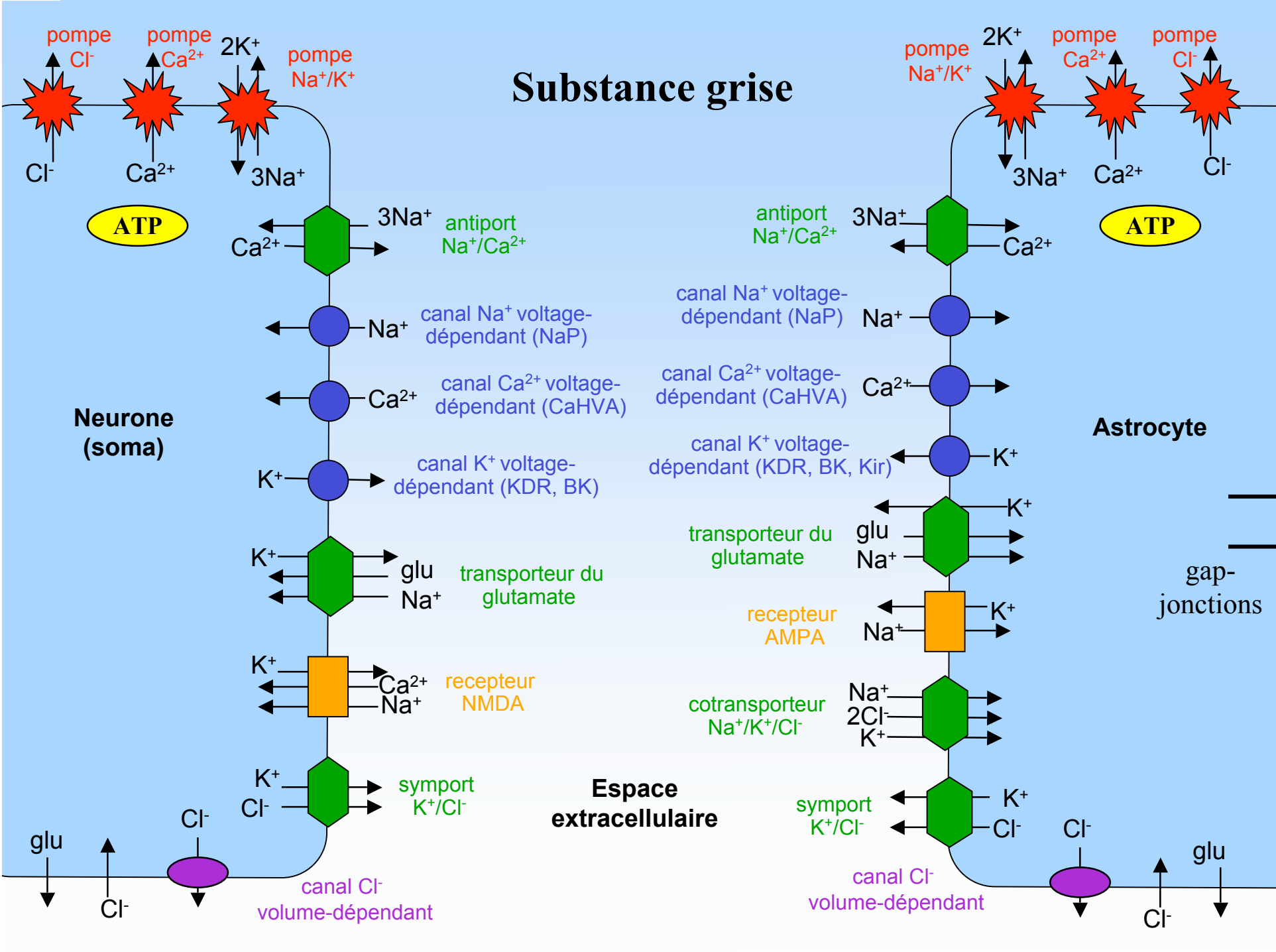


Modèle rongeur

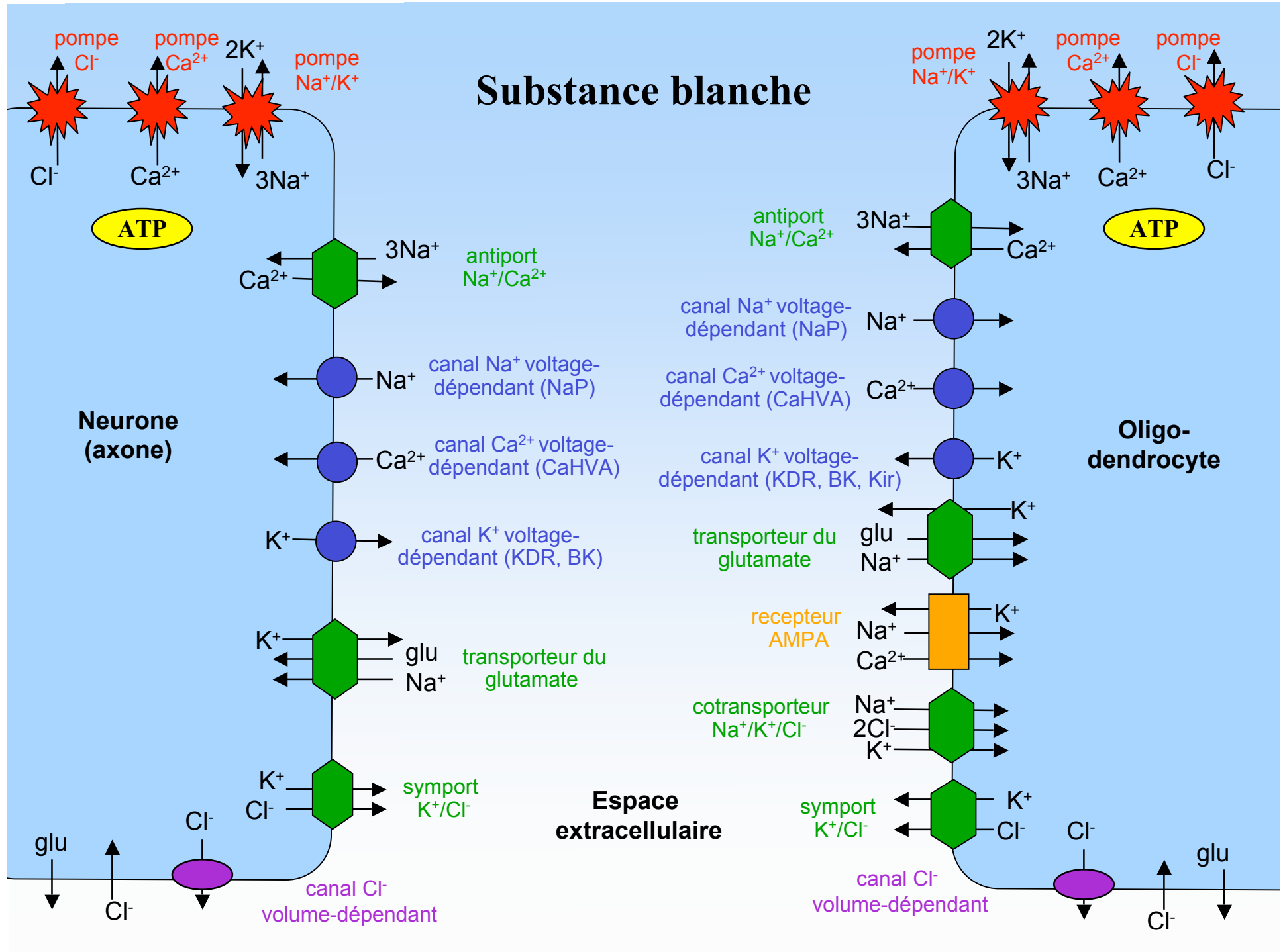
Substance grise uniquement
Proportion c.gliales/neurones = 2

Figures 1 et 2 : coupes coronales de cerveaux (échelle non respectée !)
(<http://www.brainmuseum.org/index.html>)

Substance grise



Substance blanche



Variables du modèle électrophysiologique

- **Variables principales :**
 - Concentrations ioniques intracellulaires : $C_{s,i}$
 - Concentrations ioniques extracellulaires : $C_{s,e}$
 - Potentiels de membrane : Vm_i
 - Proportions de volume cellulaire : f_i
- **Variables intermédiaires :**
 - Potentiels d'équilibre ioniques : $E_{s,i}$
 - Courants ioniques : $I_{s,i,k}$

avec $s = Na^+, K^+, Ca^{2+}, Cl^-, glu^-$

$i = neurone, cellule\ gliale$

$k = canal, transporteur, pompe, \dots$

Equations du modèle

Systeme de 17 EDO

- Concentrations ioniques : $C_{s,i}$ and $C_{s,e}$

$$\frac{dC_{s,i}}{dt} = -\frac{n_i \cdot s_i}{f_i \cdot z_s \cdot F \cdot v} \times \sum_k I_{s,i,k} - \frac{C_{s,i}}{f_i} \times \frac{df_i}{dt}$$

$$\frac{dC_{s,e}}{dt} = \frac{\sum_i \left(n_i \cdot s_i \cdot \sum_k I_{s,i,k} \right)}{\left(1 - \sum_i f_i \right) \cdot z_s \cdot F \cdot v} - \frac{C_{s,e}}{\left(1 - \sum_i f_i \right)} \times \frac{d\left(1 - \sum_i f_i \right)}{dt}$$

s_i : surface du compartiment i
 n_i : nombre de cellules i par sous-unité

z_s : valence de l'ion s

F : constante de Faraday

v : volume d'une sous-unité

- Proportions de volumes cellulaires : f_i

$$\frac{df_i}{dt} = \frac{1}{S_0} \cdot \frac{d}{dt} \left(f_i \cdot \sum_s C_{s,i} \right)$$

S_0 : somme des concentrations extracellulaires dans les conditions physiologiques

Equations du modèle

- Potentiels de membrane : Vm_i

$$\sum_s z_s \cdot C_{s,i} = 0$$

z_s : valence de l'ion s

$C_{s,i}$: concentration en ions s dans i

- Potentiels d'équilibre : $E_{s,i}$

$$E_{s,i} = \frac{R \cdot T}{z_s \cdot F} \ln \left(\frac{C_{s,e}}{C_{s,i}} \right)$$

R : constante des gaz parfaits

T : température absolue

F : constante de Faraday

$C_{s,e}$: concentration extracellulaire en ions s

- Courants ioniques : $I_{s,i,k}$

$$I_{s,i,k} = g_{i,k} \cdot m^p \cdot h^q \cdot (Vm_i - E_{s,i})$$

$g_{i,k}$: conductance max du canal k dans i

m : proba d'ouverture de la porte d'activation

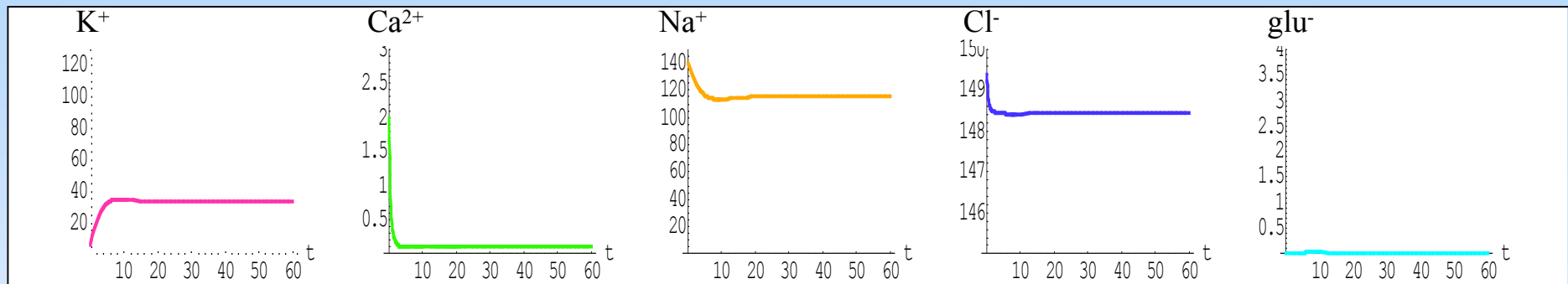
h : proba d'ouverture de la porte d'inactivation

Vm_i : potentiel de membrane de i

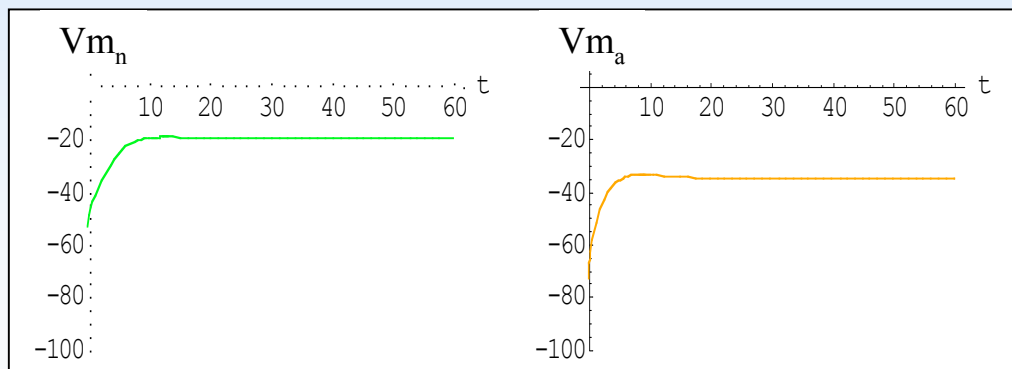
$E_{s,i}$: potentiel d'équilibre de l'ion s dans i

Simulation d'une ischémie modérée

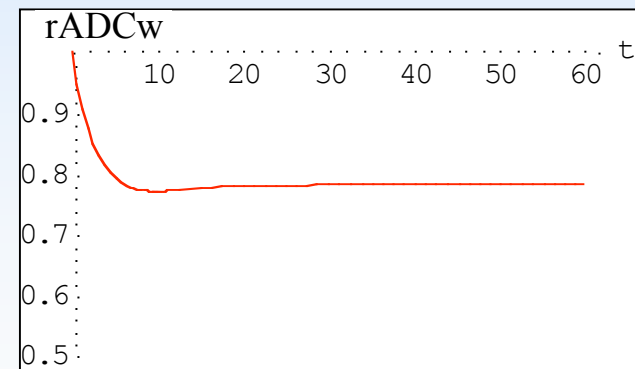
- Concentrations extracellulaires (en mM) en fonction du temps (en min) :



- Potentiels membranaires (en mV) :



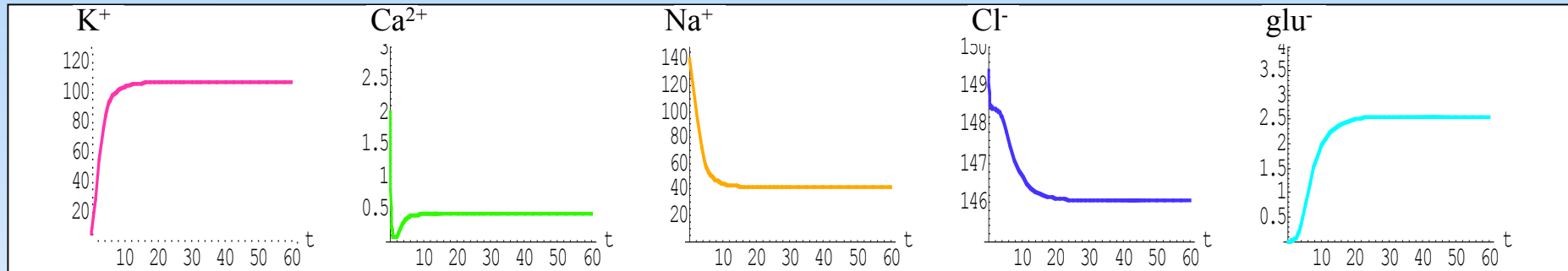
- rADC_w :



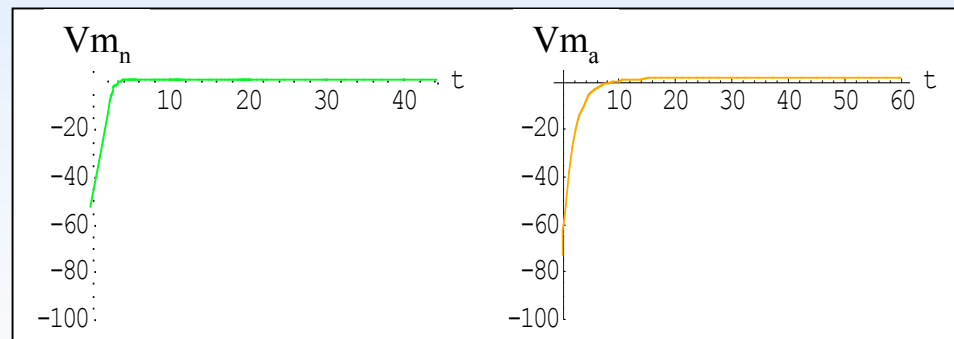
→ Résultats conformes aux résultats des expériences *in vitro* et *in vivo* obtenus pour la zone de pénombre

Simulation d'une ischémie sévère

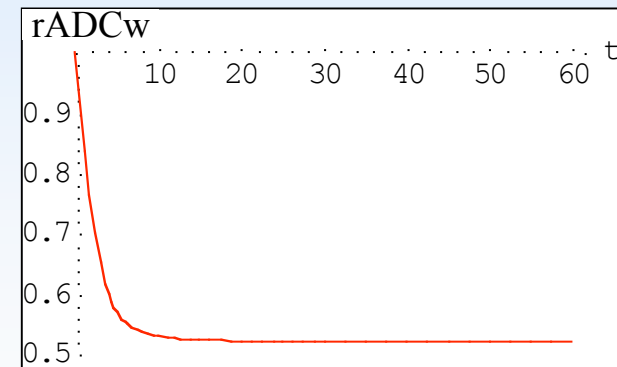
- Concentrations extracellulaires (en mM) en fonction du temps (en min) :



- Potentiels membranaires (en mV) :



- rADCw :



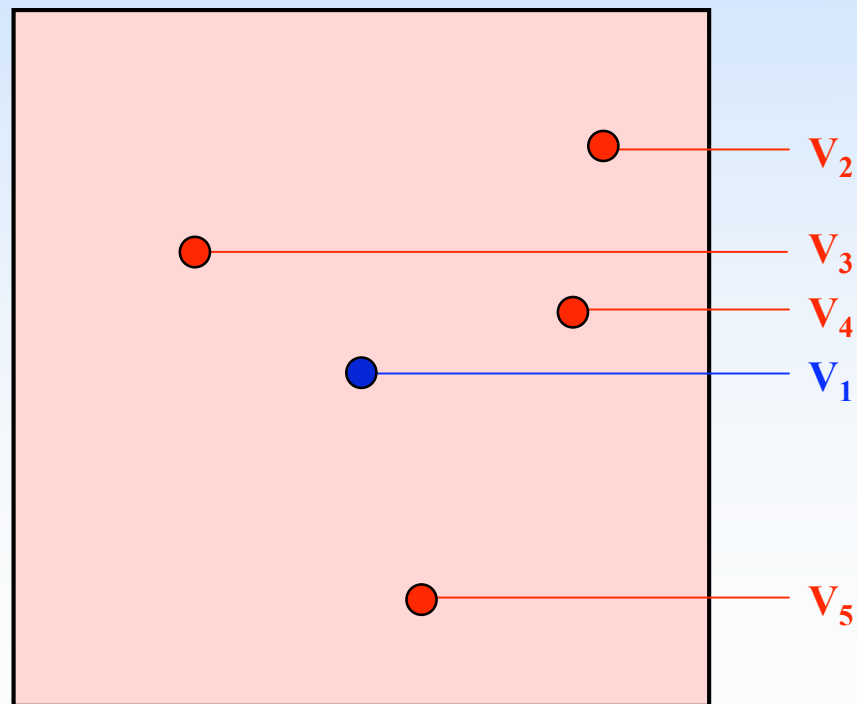
→ Résultats conformes aux résultats des expériences *in vitro* et *in vivo* obtenus pour la zone infarctée

Essais effectués avec des agents « neuroprotecteurs »

- **Bloqueurs des canaux sodiques voltage-dépendants**
 - Fosphénytoïne (Pulsinelli, 1999)
 - **Bloqueurs des canaux calciques voltage-dépendants**
 - Nimodipine (VENUS, Horn *et al.*, 2001)
 - Flunarizine (FIST, Franke *et al.*, 1996)
 - **Antagonistes des récepteurs NMDA**
 - Selfotel (Morris *et al.*, 1999)
 - Aptiganel (Albers *et al.*, 2001)
- Résultats positifs chez le rongeur mais absence d'efficacité chez l'homme (phase III)

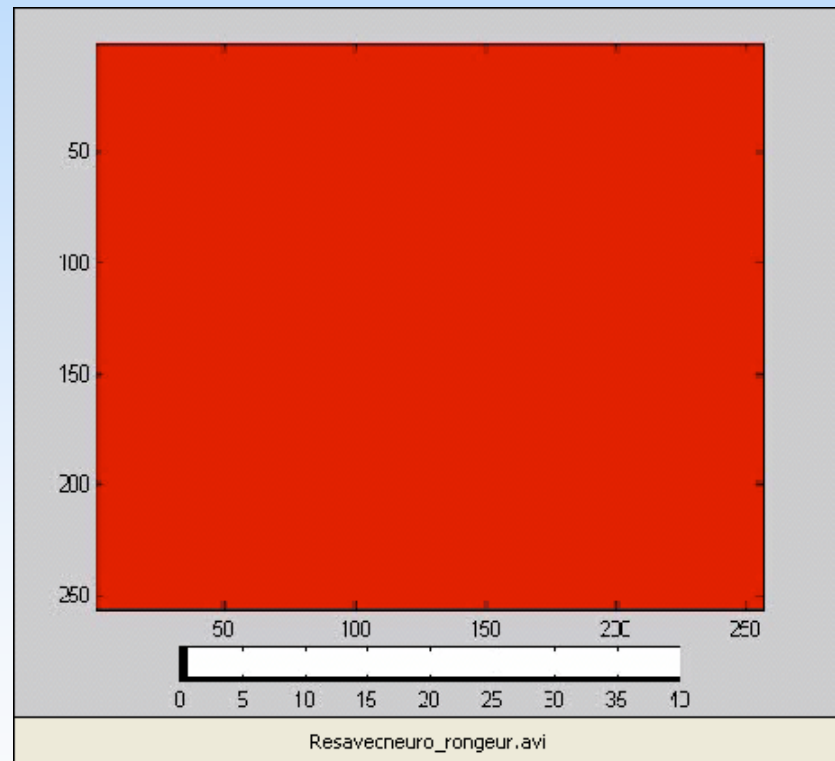
Représentation spatiale

- **Région cérébrale** : matrice de 256 x 256 sous-unités
- **Vascularisation** :
 - 1 vaisseau obstrué (V_1)
 - 4 vaisseaux sains (V_2 V_3 V_4 V_5)



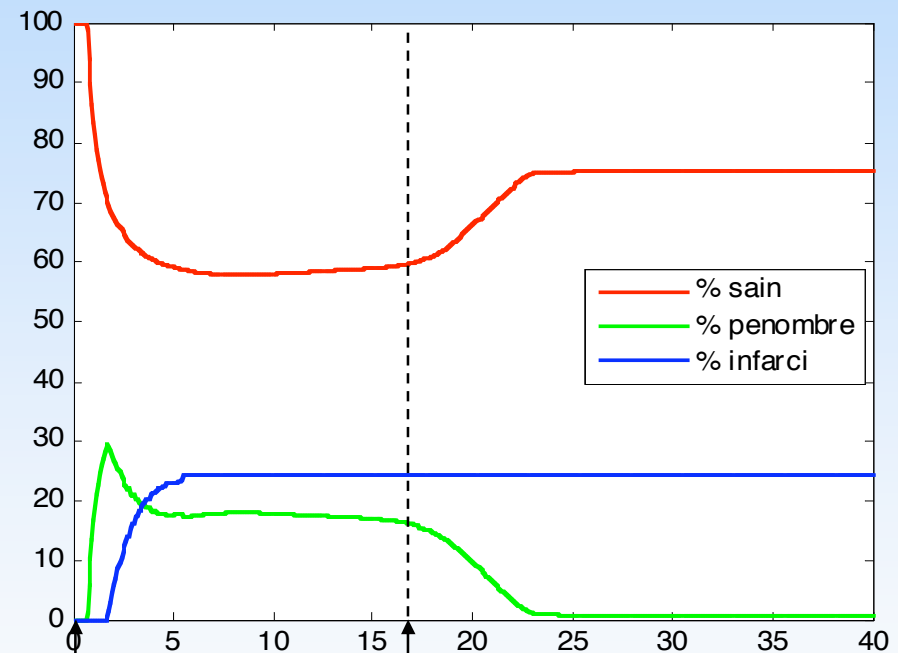
Effet d'un bloqueur du canal NaP chez le rongeur

Evolution des 3 zones ischémiques sur 40 minutes lors de l'introduction d'un bloqueur du canal NaP dans la SG du rongeur



Occlusion
artérielle

Bloqueur



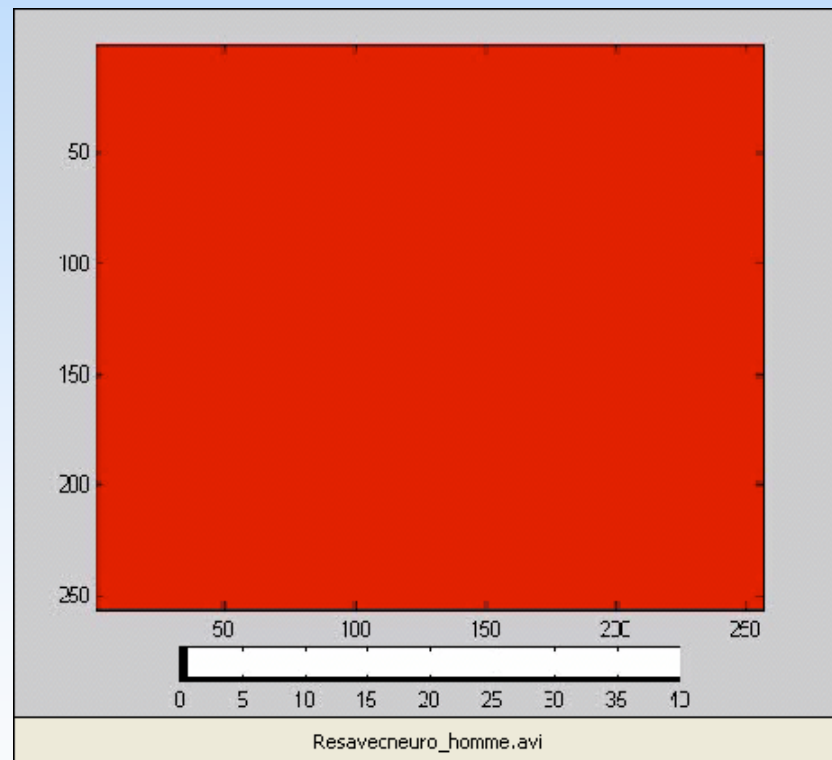
Occlusion
artérielle

Introduction d'un
bloqueur du canal NaP

→ Récupération de la zone de pénombre d'environ 95%

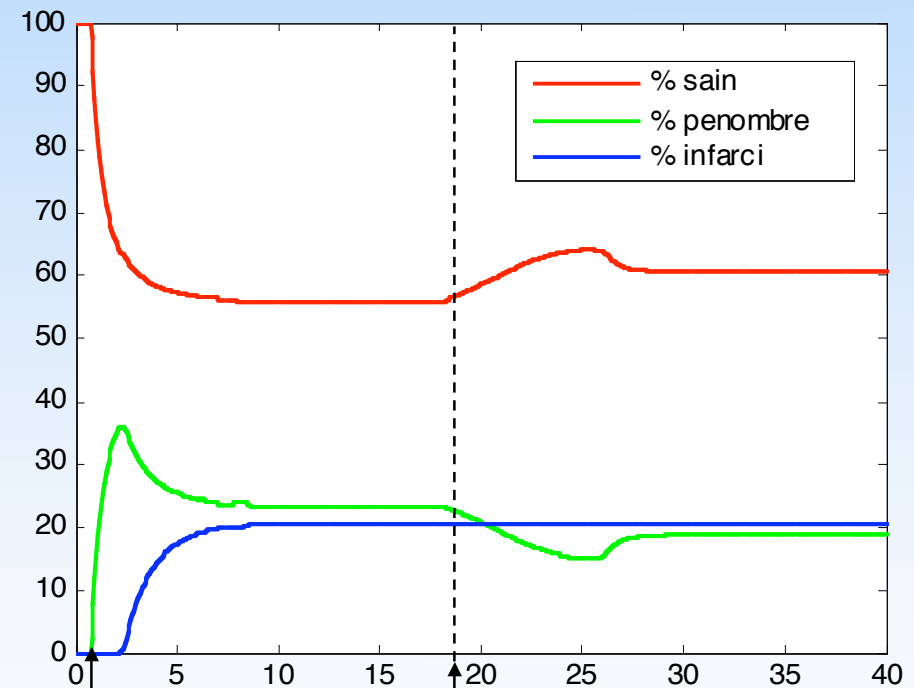
Effet d'un bloqueur du canal NaP dans la SG de l'homme

Evolution des 3 zones ischémiques sur 40 minutes lors de l'introduction d'un bloqueur du canal NaP dans la SG de l'homme



Occlusion
artérielle

Bloqueur

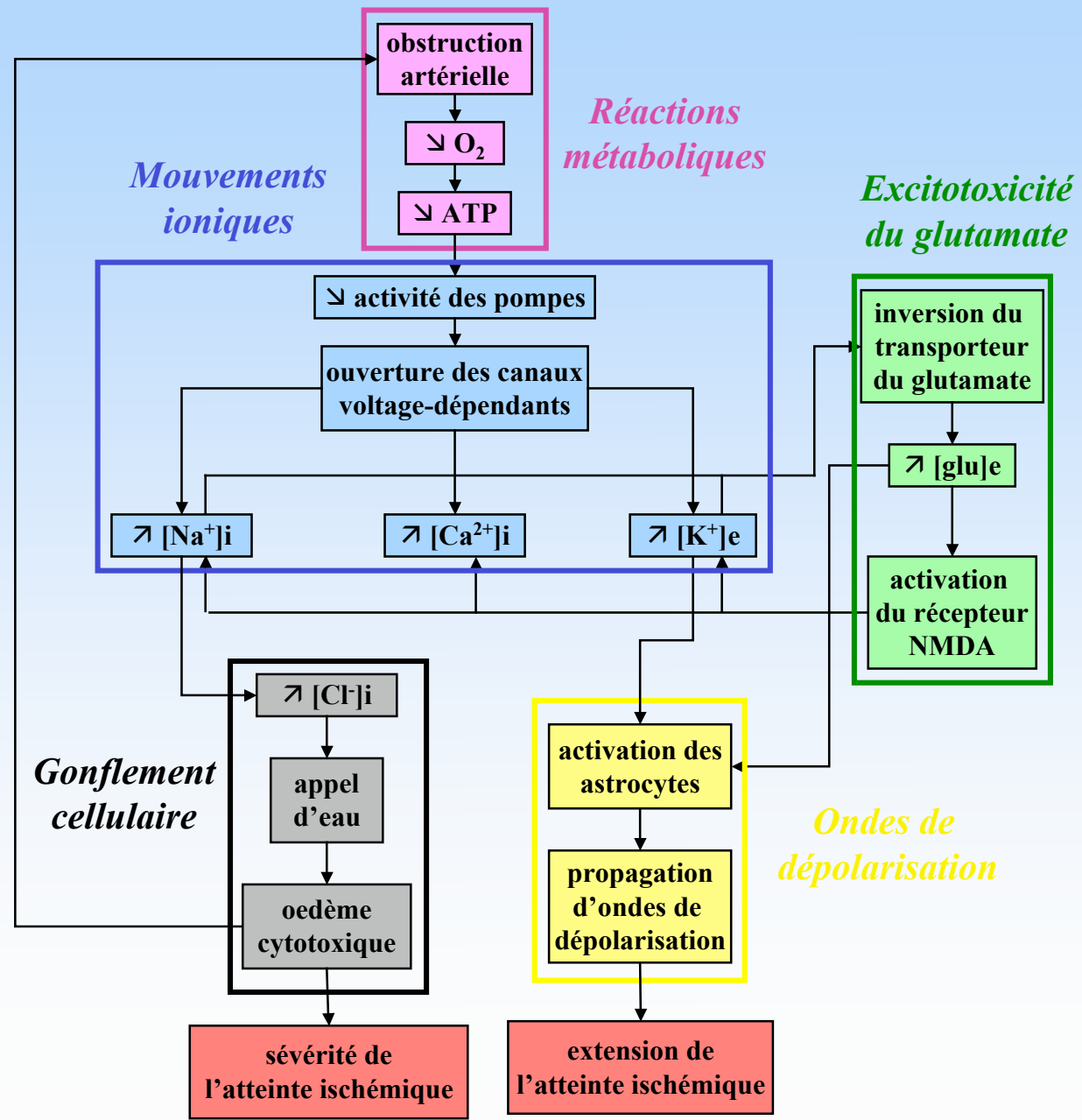


Occlusion
artérielle

Introduction d'un
bloqueur du canal NaP

→ Récupération de la zone de pénombre d'environ 20%

Nouveau modèle



Prise en compte de la diffusion

- **Diffusion dans la substance grise :**

- Extracellulaire

$$\frac{\partial C_{s,e}}{\partial t} - \alpha_{s,e} \cdot \ddot{A} C_{s,e} = \frac{\sum_i \left(n_i \cdot s_i \cdot \sum_k I_{s,i,k} \right)}{\left(1 - \sum_i f_i \right) \cdot z_s \cdot F \cdot v} - \frac{C_{s,e}}{\left(1 - \sum_i f_i \right)} \times \frac{\partial \left(1 - \sum_i f_i \right)}{\partial t}$$

- Inter-astrocytaire

$$\frac{\partial C_{s,a}}{\partial t} - \alpha_{s,a} \cdot \ddot{A} C_{s,a} = - \frac{n_a \cdot s_a}{f_a \cdot z_s \cdot F \cdot v} \times \sum_k I_{s,a,k} - \frac{C_{s,a}}{f_a} \times \frac{\partial f_a}{\partial t}$$

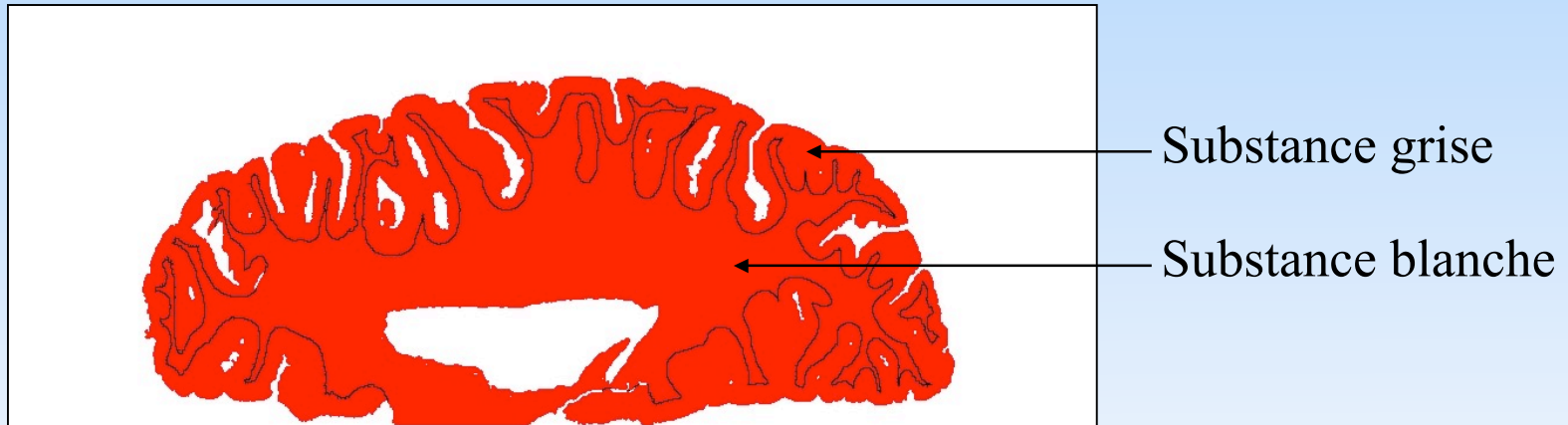
- **Diffusion dans la substance blanche :**

- Extracellulaire

$$\frac{\partial C_{s,e}}{\partial t} - \alpha_{s,e} \cdot \ddot{A} C_{s,e} = \frac{\sum_i \left(n_i \cdot s_i \cdot \sum_k I_{s,i,k} \right)}{\left(1 - \sum_i f_i \right) \cdot z_s \cdot F \cdot v} - \frac{C_{s,e}}{\left(1 - \sum_i f_i \right)} \times \frac{\partial \left(1 - \sum_i f_i \right)}{\partial t}$$

Propagation d'ondes

- Représentation de la région cérébrale :



- Ondes sans récupération :

sansrecup_sansbloc

→ Propagation d'ondes dans la substance grise

Propagation d'ondes

- **Modélisation de la récupération des ondes :**

Introduction de 2 ED supplémentaires

avecrecup_sansbloc

→ Récupération des ondes dans la zone saine

- **Simulation de l'effet de différents neuroprotecteurs sur les ondes :**

Exemple du bloqueur du canal CaHVA :

avecrecup_blocCaHVA

→ Arrêt de la propagation des ondes avec ce bloqueur

Conclusions - Perspectives

- **Conclusions :**

- Obtention d'un 1^{er} modèle des principaux mécanismes de l'AVCi
- Réalisation d'expériences *in silico* chez l'homme et le rongeur avec différents agents thérapeutiques

- **Perspectives :**

- **Ajouts d'autres mécanismes physiopathologiques**
 - Apoptose
 - Inflammation
- **Prise en compte d'autres différences hommes/rongeur**
 - Vascularisation
- **Validation par l'imagerie médicale**
 - IRM de perfusion
 - IRM de diffusion