

## Chapitre 5

# Modélisation numérique de l'hématopoïèse

### 5.1. Introduction

La modélisation des systèmes vivants a connu ces dernières années d'énormes progrès. C'est en particulier grâce au numérique et à l'informatique qu'elle s'est considérablement développée. Néanmoins, elle continue de poser beaucoup de défis. Dans le champ très vaste des sciences de la vie, la modélisation de la prolifération cellulaire occupe une part importante. Des nouvelles techniques d'imagerie médicale et de calcul numérique permettent, en cancérologie par exemple, un diagnostic plus précoce, des traitements mieux adaptés et une meilleure surveillance de l'évolution des tumeurs. Les avancées scientifiques et technologiques de ces dernières années laissent présager, dans un futur proche, de grandes améliorations dans la compréhension des systèmes vivants, de l'échelle des gènes jusqu'à celle des écosystèmes.

L'expression « modélisation du vivant » signifie le développement de nouveaux outils mathématiques, numériques ou informatiques pour étudier le comportement dynamique (quantitatif et qualitatif) des systèmes vivants, et de les simuler sur ordinateur. Un des buts de cette modélisation est de pouvoir prédire ou expliquer certains comportements qui apparaissent dans l'évolution de ces systèmes : oscillations, extinction de populations, etc.

Avant de pouvoir simuler numériquement des systèmes biologiques, il est souvent nécessaire de les représenter sous forme théorique (systèmes d'équations). Pour des populations cellulaires par exemple, à l'image de la mécanique, on peut considérer les différentes causes du mouvement des cellules comme des forces,

d'origines et de natures très diverses (mortalité, division, changement de stade, déplacement, etc.). La notion de « mouvement » doit être précisée : il s'agit ici du déplacement dans un espace abstrait (qui peut contenir aussi le véritable espace physique), dans lequel chaque point représente un individu potentiel de la population, et les coordonnées sont une collection de valeurs, numériques ou autres, attachées à cet individu : position dans un référentiel, âge, taille, maturité, etc. À cela il faut ajouter d'autres équations qui peuvent modéliser non seulement les interactions entre les individus mais également avec le milieu extérieur. L'intérêt de cette représentation est qu'elle peut être capable de reproduire numériquement des propriétés qualitatives remarquables des populations de cellules modélisées. L'une de ces propriétés peut être, par exemple, la capacité à passer d'un état stationnaire stable à un état oscillant ou d'aller vers l'extinction ou au contraire vers une croissance illimitée de la population. Inversement, l'analyse mathématique et numérique permet de déterminer les conditions portant sur les paramètres décrivant un état d'une population de cellules, afin d'observer un phénomène donné, et donc de faire des prédictions qualitatives et quantitatives sur le comportement de cette population.

Concentrons nous ici sur le cas particulier mais très important de la modélisation de la dynamique de l'hématopoïèse et des pathologies qui y sont liées. Rappelons que l'hématopoïèse est l'ensemble des mécanismes qui assurent la fabrication et le renouvellement des différentes lignées sanguines. Elle a lieu dans la moelle osseuse.

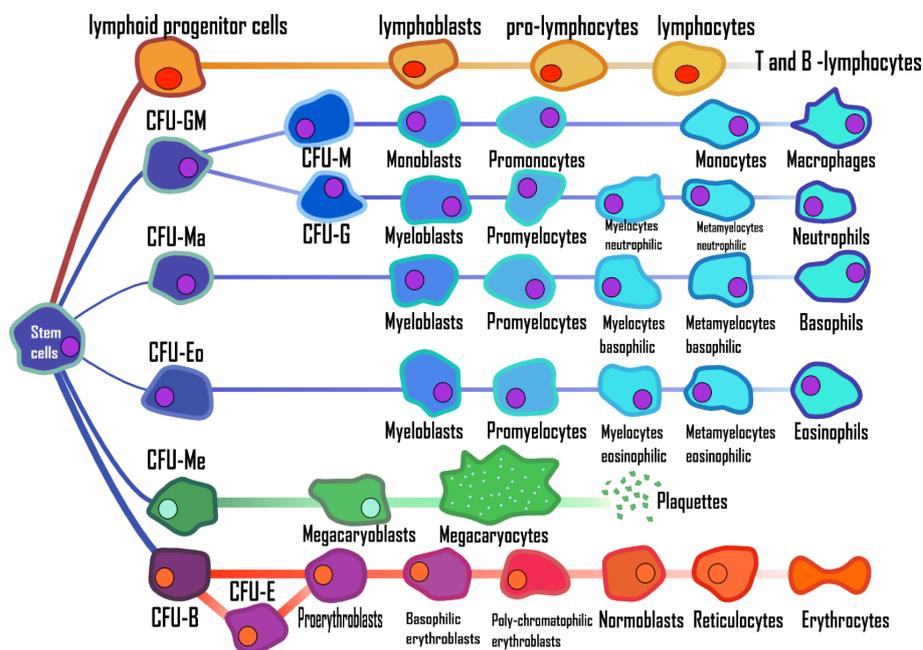


Figure 5.1.: Schéma représentant les différentes lignées sanguines

Les cellules souches hématopoïétiques, en réponse à des signaux spécifiques, vont se différencier en cellules précurseurs des trois lignées sanguines : globules rouges, globules blancs et plaquettes (voir figure 5.1.). Ce n'est qu'une fois parvenues à maturité qu'elles sont libérées dans le sang. Chez un adulte, la moelle osseuse produit  $10^{13}$  cellules sanguines chaque jour. Il arrive qu'une anomalie apparaisse dans une cellule hématopoïétique et se transmette par divisions successives aux cellules filles pour aboutir éventuellement à une pathologie hématologique (très souvent caractérisée par une prolifération incontrôlée de cellules sanguines malignes).

Notre objectif dans ce chapitre est d'exposer, à travers des exemples connus, l'intérêt de la modélisation de l'hématopoïèse et des maladies qui y sont associées. Tous les modèles abordés dans ce chapitre représentent des progrès dans la compréhension des problèmes liés à l'hématopoïèse. Ils offrent un domaine très intéressant dans lequel les mathématiques, l'informatique et le numérique peuvent jouer un rôle important mais aussi se développer par l'apparition de problèmes théoriques inédits.

## 5.2. Histoire de la modélisation de l'hématopoïèse

En 1978, Mackey [MAC 78] a proposé le premier modèle décrivant la dynamique d'une population de cellules souches hématopoïétiques, et l'a appliqué à l'étude de l'anémie aplasique (*i.e.* due à un dysfonctionnement du tissu médullaire, incapable de produire correctement les éléments figurés du sang, par exemple suite à une exposition à des radiations, voir section 5.3.1) et de l'hématopoïèse périodique (section 5.3.2). Il a lié l'apparition d'oscillations du nombre de cellules sanguines lors de l'hématopoïèse principalement à une augmentation de l'apoptose (mort naturelle) des cellules en prolifération. En 1998, une revue des maladies hématologiques présentant des oscillations de certains types cellulaires, parmi lesquelles la neutropénie cyclique, et l'intérêt d'une modélisation mathématique pour leur compréhension a été réalisée par Haurie *et al.* [HAU 98].

Le modèle initialement proposé par Mackey pour décrire la dynamique des cellules souches hématopoïétiques a été modifié de nombreuses fois afin de prendre en compte l'évolution des connaissances sur l'hématopoïèse et ses mécanismes. Un domaine d'application particulièrement fructueux est l'étude de la leucémie myéloïde chronique (LMC) sous sa forme périodique (section 5.3.2). La modélisation a permis de mettre en évidence certains dérèglements pouvant aboutir aux observations réalisées sur des patients atteints de LMC, dont une modification des taux d'apoptose [PUJ 05] et des durées de prolifération [ADI 05].

Au début des années 80, Loeffler et Wichmann [LOE 80] ont également proposé une modélisation de la dynamique des cellules souches hématopoïétiques, différente de celle de Mackey. Ils ont considéré un modèle complet de l'hématopoïèse, comprenant un compartiment de cellules souches, un compartiment de progéniteurs, et un compartiment de cellules matures (en fait, uniquement des érythrocytes et des granulocytes), ces dernières contrôlant la dynamique des progéniteurs, et les progéniteurs contrôlant la dynamique des cellules souches. Leur objectif était de reproduire un nombre conséquent d'expériences (anémies par saignements, irradiations, etc.) afin de déterminer les valeurs de paramètres importants, tels que les taux de prolifération ou de mortalité des cellules hématopoïétiques.

Friberg [FRI 02] et Panetta [PAN 03], tous deux en contact proche avec la clinique et concernés par la représentation de la toxicité hématologique de médicaments anticancéreux, ont développé indépendamment des modèles compartimentaux de l'hématopoïèse. Ces modèles, construits pour servir de base prédictive (quantitative) en clinique, ne prétendent pas à l'explication des désordres observés au cours des maladies sanguines, mais uniquement à la surveillance de l'hématotoxicité (sur une moelle saine) dans le traitement de tumeurs solides, par l'évaluation numérique des paramètres du modèle menée sur des populations de patients.

### 5.2.1. Pourquoi a-t-on eu besoin de modèles mathématiques pour décrire l'hématopoïèse ?

### 5.2.2. Différents types de modélisation de l'hématopoïèse

La plupart des modèles de l'hématopoïèse décrivent les lois qui gouvernent la progression des cellules dans le cycle cellulaire et le transfert d'un niveau de maturité à un autre (voir figure 5.2.2.a). Ces niveaux peuvent être décrits en détail ou non : le moins mature étant les cellules souches, puis viennent les progéniteurs, etc. À chacun des stages de maturité, les cellules ont trois sorts possibles : l'auto-

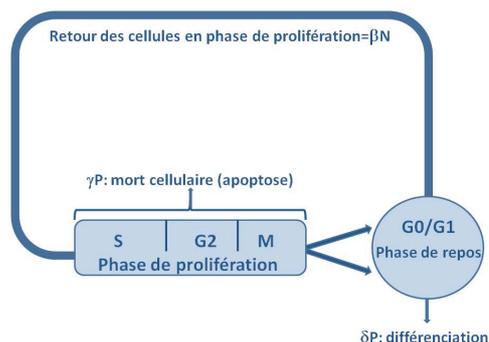
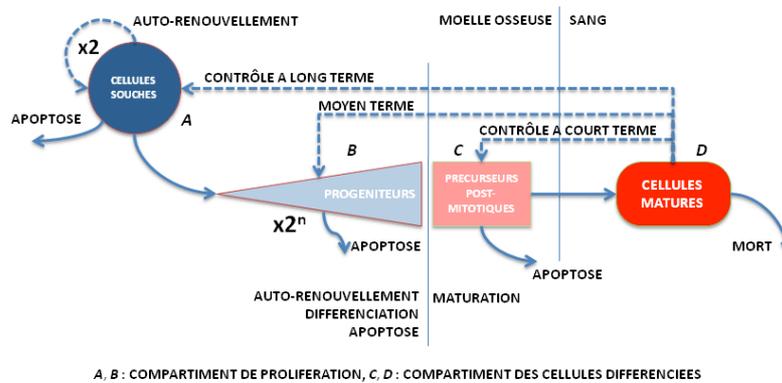


Figure 5.2.2.a: Cycle cellulaire avec phase de repos et phase de prolifération

renouvellement<sup>1</sup>, la différenciation ou l'apoptose.

Les modèles de prolifération-quiescence sont historiquement parmi les premiers à avoir été utilisés pour décrire l'hématopoïèse [MAC 78]. Ces modèles, qui visent à prédire l'évolution quantitative d'une population de cellules, sont fondés sur la représentation d'échanges entre une sous-population proliférante (engagée dans le cycle de division cellulaire) et une sous-population quiescente (au repos), cellules inactives ou bien engagées dans un processus de différenciation (voir figure 5.2.2.a).



**Figure 5.2.2.b:** Schéma représentant les différentes étapes de formation d'une lignée de cellules avec ses différents contrôles à court, moyen et long terme.

Les outils mathématiques les plus simples utilisés pour décrire ces échanges sont les équations différentielles ordinaires. Elles permettent d'explicitier l'évolution temporelle des sous-populations de cellules. Les équations aux dérivées partielles sont un outil plus complexe, apportant en revanche plus d'information notamment en tenant compte de structures inhérentes aux populations. L'« âge » par exemple est une variable de structure classique, représentant le déroulement chronologique des événements moléculaires associés aux phases du cycle cellulaire (synthèse des cyclines et kinases cycline-dépendantes, duplication de l'ADN, formation du fuseau mitotique, etc.). On peut lui ajouter d'autres variables de structure, décrivant par exemple la maturation de la cellule dans sa lignée, depuis la cellule souche jusqu'à

<sup>1</sup> L'auto-renouvellement est la capacité qu'a une cellule de produire, par division, deux cellules filles possédant le même niveau de maturité que leur cellule mère, tout en conservant la possibilité de s'engager dans un processus de différenciation [WAT 00].

la cellule différenciée et fonctionnelle. De nombreuses études théoriques et numériques ont été effectuées sur ces équations. Elles se sont avérées d'un grand intérêt pour la représentation de maladies hématologiques, en apportant des informations sur certains paramètres difficiles à mesurer expérimentalement, comme par exemple le taux de mortalité des cellules, la durée des différentes phases de prolifération, le taux de différenciation, etc. (voir figure 5.2.2.b).

La prise en compte dans la modélisation de l'hématopoïèse du milieu médullaire et de la compétition entre cellules (saines ou pathologiques) pour l'espace dans la moelle a jusqu'ici fait l'objet de peu d'attention et ceci pour deux raisons principales. La première est que la structure de la moelle est poreuse et extrêmement complexe à modéliser. La seconde découle du fait que peu d'expériences *in vivo* dans la moelle osseuse ont été réalisées, et donc la modélisation de l'apparition d'une cellule mutante, son développement et sa relation dynamique avec les autres cellules par exemple restent encore peu connus des biologistes. Deux principales approches se détachent dans ces études. La première est déterministe et continue, faisant intervenir des équations de réaction-diffusion dans les milieux poreux. La deuxième est stochastique et discrète. Il s'agit d'une approche par un modèle multi-agents, appelé aussi individu-centré. Un logiciel simule alors l'évolution et le comportement individuel des cellules dans la moelle selon des règles préétablies. Les premiers résultats obtenus sont prometteurs, même s'ils demeurent pour l'instant plus numériques qu'analytiques, et que les simulations ne prennent en compte que peu de paramètres réalistes pour les biologistes. Ces deux approches sont illustrées dans les sections 5.3 et 5.4.

### **5.3. Quelques modèles de pathologie sanguine**

Le système hématopoïétique est complexe : il maintient de façon continue une capacité à assurer le transport d'oxygène aux tissus, à protéger l'organisme, à réparer les lésions. Pour cela, un équilibre entre production et élimination quotidiennes de cellules est à l'œuvre. Basé sur des voies de contrôle couplées, cet équilibre est associé à une grande réactivité, qui permet de corriger rapidement les dysfonctionnements auxquels l'organisme peut être confronté.

Ainsi, des désordres de différentes natures, aussi bien endogènes (mutation maligne par exemple) qu'exogènes (privation d'oxygène), affectent régulièrement l'organisme et nécessitent une réaction plus ou moins forte du système hématopoïétique. Certains désordres sont passagers, souvent peu létaux, tels un grand nombre d'anémies, d'autres récurrents ou liés à des pathologies potentiellement mortelles (cancers).

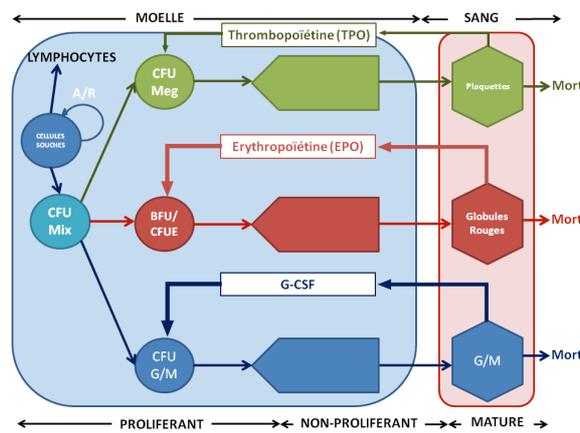
De nombreuses pathologies proviennent d'un dysfonctionnement, passager ou chronique, d'une ou de plusieurs boucles de rétrocontrôle actives dans la production des cellules sanguines (voir figure 5.3.). Certaines pathologies présentent des oscillations temporelles du nombre de cellules sanguines caractéristiques [HAU 98]:

- la neutropénie cyclique est une affection des globules blancs, rare, caractérisée par un manque de neutrophiles ; tous les 21 jours environ le nombre de neutrophiles chute à des niveaux à peine détectables ;

- la thrombocytopénie cyclique est également une maladie rare, durant laquelle le nombre de plaquettes oscille avec une période généralement comprise entre 3 et 5 semaines ;

- la leucémie myéloïde chronique, un cancer très répandu des globules blancs (voir section 5.3.2), peut aussi présenter des oscillations de tous les types de cellules sanguines, avec la même période, généralement comprise entre 40 et 80 jours.

La nature oscillante de ces pathologies a attiré l'attention des modélisateurs, en retour les modèles ont permis d'identifier des causes probables de ces maladies et de proposer des stratégies de traitement. Le cas de la leucémie myéloïde chronique est abordé au paragraphe 5.3.2, et les stratégies de traitement au paragraphe 5.3.3. Avant cela, nous présentons l'intérêt des modèles de pathologies sanguines pour un cas fort commun, celui d'une anémie (section 5.3.1). Qu'elle soit induite expérimentalement, liée à une maladie ou la conséquence de conditions extérieures défavorables, l'organisme réagit de la même façon : en activant une série de rétrocontrôles afin de produire rapidement suffisamment de cellules pour palier l'absence de globules rouges. Comprendre le fonctionnement du système hématopoïétique lors d'une anémie permet de mieux appréhender la complexité de l'hématopoïèse. Ce mécanisme est expliqué dans le paragraphe suivant.



**Figure 5.3:** Schéma représentant les différentes boucles de rétrocontrôle suivant les lignées.

### 5.3.1 L'anémie

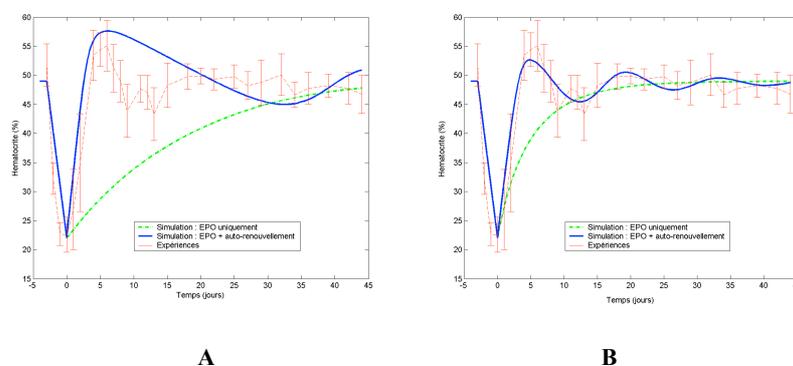
L'anémie est sans nul doute le plus commun des désordres hématopoïétiques : il s'agit d'une diminution de la quantité d'hémoglobine dans le sang. L'hémoglobine étant transportée par les globules rouges, le plus souvent une anémie est associée à une faible quantité de globules rouges dans le sang. La production des globules rouges (érythropoïèse), sous-processus de l'hématopoïèse, est régulée principalement par l'érythropoïétine (EPO), un facteur de croissance produit dans les reins (voir figure 5.3). Celui-ci inhibe l'apoptose des progéniteurs érythrocytaires [KOU 90], ces cellules immatures engagées irrémédiablement dans la production de globules rouges, et réalise ainsi un rétrocontrôle négatif de l'érythropoïèse : moins il y a de globules rouges, plus l'organisme libère d'EPO dans la circulation sanguine, et moins les progéniteurs érythrocytaires meurent, permettant une repopulation rapide des globules rouges.

De nombreux modèles ont décrit cette perturbation de l'hématopoïèse normale, à commencer par le modèle de Mackey de 1978 [MAC 78]. Il a permis notamment l'étude d'une anémie aplasique et a mis en évidence un dérèglement du taux d'apoptose des cellules souches hématopoïétiques à l'origine de cette anémie.

Ce modèle, ainsi que d'autres proposés jusqu'à la fin des années 90, souffraient cependant d'une lacune importante : aucun ne prenait en compte l'action inhibitrice de l'EPO sur l'apoptose, découverte à la fin des années 80. Tout d'abord, l'origine des anémies et la capacité de l'organisme à rétablir un niveau « normal » d'hémoglobine étaient supposées intimement liées aux propriétés des cellules souches hématopoïétiques. La progression constante des connaissances amena à se concentrer sur la lignée érythrocytaire (à l'origine des globules rouges), et en particulier sur les progéniteurs érythrocytaires.

Une fois le rôle de l'EPO clairement identifié, les quelques tentatives de modélisation des anémies ignorèrent encore son action sur l'apoptose des progéniteurs [BEL 95, ADI 06], préférant étudier les conséquences d'un contrôle négatif d'un facteur de croissance (pas nécessairement l'EPO) sur l'introduction de cellules quiescentes en prolifération. Puis, successivement, Adimy et Crauste [ADI 07] en 2007 et Crauste *et al.* [CRA 08] en 2008 proposèrent une description de l'érythropoïèse dans laquelle l'action de l'EPO sur l'apoptose apparaissait clairement. Dans [CRA 08], l'hypothèse d'un auto-renouvellement des progéniteurs érythrocytaires est également prise en compte. En effet, des travaux récents [BAU 99, GAN 99] ont mis en évidence de l'auto-renouvellement (propriété généralement considérée comme caractéristique des cellules souches) dans des populations de progéniteurs érythrocytaires lors d'une érythropoïèse de stress (*i.e.* lorsque l'organisme est soumis à un stress, par exemple un saignement).

Ainsi, Crauste *et al.* [CRA08] ont proposé un nouveau modèle d'érythropoïèse de stress, basé sur les modèles précédents, incluant à la fois un rétrocontrôle négatif de l'apoptose des progéniteurs érythrocytaires par l'EPO et un rétrocontrôle positif de l'auto-renouvellement des mêmes progéniteurs par le nombre total de globules rouges. Ce modèle a été confronté à des données expérimentales d'anémie chez des souris. Deux groupes de 12 souris, composés de mâles et de femelles à parts égales, ont été étudiés. Un groupe a servi de contrôle, les souris de l'autre groupe ont reçu deux injections intra-péritonéales, à 24 heures d'intervalle, de phenylhydrazine, une substance qui détruit les globules rouges, et induit donc une anémie (Figure 5.3.1).



**Figure 5.3.1.** Evolution de l'hématocrite chez des souris anémisées par injection de phenylhydrazine (aux jours -3 et -2). Les données expérimentales sont représentées en rouge et pointillés (avec les barres d'erreur). Deux résultats simulés sont représentés : en vert et pointillés les résultats lorsqu'on ne tient pas compte de l'auto-renouvellement des progéniteurs, il n'y a donc qu'un seul rétrocontrôle, par l'EPO ; en bleu les résultats du modèle complet, avec les rétrocontrôles par l'EPO et sur l'auto-renouvellement. A : L'espérance de vie usuelle des globules rouges (40 jours) est utilisée. B : Une espérance de vie raccourcie (10 jours) est utilisée.

L'hématocrite<sup>2</sup> de chaque souris dans chaque groupe a été mesuré régulièrement durant plus de 40 jours, afin d'observer clairement le retour à l'équilibre. Sous l'action de la phenylhydrazine, l'hématocrite chute brutalement durant 2-3 jours, puis remonte aussi rapidement qu'il a chuté pendant 4 jours. La valeur « normale » (de l'ordre de 45-50%) est même dépassée, et l'hématocrite se stabilise par la suite lentement autour de sa valeur moyenne.

La confrontation du modèle de Crauste *et al.* [CRA 08] aux données décrites ci-dessus a permis de mettre en évidence deux points essentiels. Tout d'abord, la régulation de l'érythropoïèse uniquement par l'EPO ne suffit pas à expliquer les

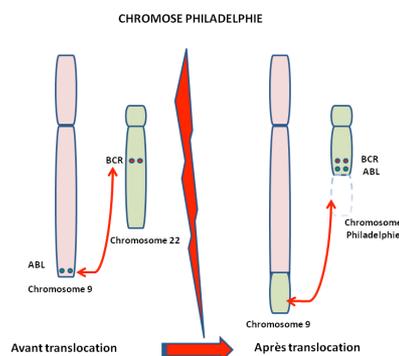
<sup>2</sup> L'hématocrite est le rapport entre le volume de globules rouges et le volume total de sang dans un organisme. Il s'exprime donc en pourcentages.

données expérimentales. La prise en compte de l'auto-renouvellement est essentielle : l'anémie induite par les injections de phenylhydrazine est très forte (l'hématocrite chute jusqu'à des valeurs proche du seuil de survie) et, en plus d'empêcher les cellules de mourir par apoptose (*via* l'EPO), l'organisme doit être capable d'augmenter la quantité de progéniteurs érythrocytaires pour rétablir un hématocrite normal. Deuxièmement, le modèle prédit que, suite au stress important induit par la phenylhydrazine, les globules rouges nouvellement formés ont une espérance de vie plus courte qu'habituellement (40 jours en moyenne chez une souris). Cette hypothèse, proposée à partir des années 50 par Berlin *et al.* [BER 51], Walter *et al.* [WAL 75] notamment, est ainsi confirmée par un modèle mathématique.

### 5.3.2 La leucémie myéloïde chronique

La leucémie myéloïde chronique, ou LMC, est un syndrome myéloprolifératif chronique prédominant sur la lignée granuleuse (myéloblastes, promyélocytes, myélocytes, métamyélocytes et polynucléaires). Elle est liée à un processus monoclonal affectant une cellule souche hématopoïétique.

La présence, dans toutes les lignées de cellules sanguines nucléées, du



**Figure 5.3.2:** Apparition du chromosome Philadelphie.

chromosome Philadelphie (trans-location entre les chromosomes 9 et 22) (voir figure 5.3.2.) renforce l'hypothèse d'une cellule souche cancéreuse à l'origine de la maladie. L'observation, chez des patients non traités, d'oscillations au cours du temps du nombre de toutes les cellules du sang, avec une période identique variant entre 40 et 80 jours selon les patients, soutient également cette hypothèse.

Mathématiquement, les oscillations sont des objets intéressants, que l'on peut appréhender, et leur existence lors d'un événement biologique aussi complexe que l'apparition d'une maladie comme la LMC laisse entrevoir la pertinence d'une modélisation de ce phénomène. Les périodes des oscillations observées lors de LMC sont très longues comparées à la durée d'un cycle cellulaire (quelques heures) ou au temps de maturation des cellules sanguines (quelques jours). De plus, le nombre de cellules varie fortement,

les globules blancs passant par exemple de  $200 \times 10^9$  cellules/L à  $30 \times 10^9$  cellules/L, alors que le nombre de globules rouges et de plaquettes a plutôt tendance à augmenter.

Comme cela a été mentionné plus haut, la LMC n'est pas la seule maladie du système hématopoïétique pouvant présenter des oscillations du nombre de cellules en circulation. Chacune a ses particularités : période et amplitude des oscillations différentes, oscillations dans une ou plusieurs lignées. Cependant, l'apparition des oscillations semble correspondre à une déstabilisation de la boucle de rétro-contrôle négative agissant sur la mort et la différenciation des cellules souches.

Pujo-Menjouet *et al.* [PUJ 05] et Adimy *et al.* [ADI 05] ont proposé des modèles décrivant la dynamique des cellules souches hématopoïétiques, basés sur le modèle de Mackey [MAC 78], afin d'expliquer l'apparition des oscillations périodiques lors de la LMC. Précisons que cela signifie, comme cela a été mentionné précédemment, que la LMC n'est pas traitée : dans le cas inverse, les oscillations ne devraient pas être observées. Les modèles de traitement de la LMC sont abordés dans la section 5.3.3.

Dans [PUJ 05], les auteurs ont établi l'existence d'oscillations avec de longues périodes – c'est-à-dire beaucoup plus longues que la durée du cycle cellulaire – dans un modèle de la LMC. Ils ont également déterminé quels paramètres du modèle permettaient l'apparition d'oscillations, et quels paramètres agissaient sur leurs périodes et leurs amplitudes. Considérant uniquement la lignée des globules blancs, les taux d'apoptose et de différenciation semblent contrôler la période des oscillations, alors que les amplitudes dépendent fortement de la durée du cycle cellulaire et des taux de prolifération.

Récemment, Colijn et Mackey [COL 07] ont proposé un modèle plus général de la LMC, décrivant notamment les dynamiques cellulaires pour les trois lignées myéloïdes (globules rouges, blancs et plaquettes) en plus de la dynamique des cellules souches. Utilisant des données de 11 patients atteints de LMC, ils ont tout d'abord déterminé un ensemble de valeurs cohérentes pour les paramètres du modèle, puis étudié les causes de l'apparition de la LMC et des oscillations. Leurs résultats indiquent que la déstabilisation du taux d'apoptose des cellules souches hématopoïétiques, du taux de différenciation en globules blancs et du taux de prolifération des globules blancs est plus susceptible de déclencher une LMC périodique.

### 5.3.3 Des stratégies de traitement

Pour traiter les maladies sanguines, il apparaît nécessaire de perturber l'hématopoïèse par des transfusions sanguines ou avec des médicaments afin de permettre au système de retrouver une production normale de cellules dans la moelle osseuse. Chacune de ces thérapies est adaptée à une maladie spécifique. Par exemple, la transfusion sanguine est souvent utilisée pour traiter l'anémie. Tandis que la neutropénie cyclique (NC), chez les humains, est souvent soignée par l'utilisation de G-CSF (Granulocyte colony-stimulating factor), une hormone qui agit comme facteur de croissance de la population granulocytaire. Elle est connue pour s'opposer à l'apoptose des granulocytes (principe analogue à l'EPO pour les globules rouges, voir paragraphe 5.3.1). Enfin, l'Imatinib (Gleevec, STI571) est une molécule connue pour lutter contre la leucémie myéloïde chronique (LMC). L'Imatinib agit en activant un inhibiteur de prolifération (la tyrosine kinase) et en augmentant l'apoptose chez les cellules cancéreuses (celles qui contiennent la translocation BCR-ABL (voir figure 5.3.2).

Les patients répondent souvent de façons très différentes pour un même soin. Ceci est dû principalement à la régulation hautement non-linéaire de l'hématopoïèse. Depuis le début des années 2000, des modèles mathématiques ont joué un rôle important dans la recherche des mécanismes et de la prédiction de résultats pour des protocoles thérapeutiques donnés. Dans de nombreuses études [COL 07], [FOL 06], [FOL 09], [FOO 09], [MIC 05], [ROE 06], les auteurs se sont concentrés sur les traitements par G-CSF et Imatinib pour la simple raison que de nombreuses données cliniques étaient à leur disposition. Ce sont ces deux approches qui sont détaillées ci-dessous.

Le G-CSF est un facteur de croissance qui stimule la moelle osseuse pour accroître la production de neutrophiles (voir figure 5.3). Il est produit naturellement dans le corps, mais des formes recombinantes telles que la Filgrastim (Neupogen), la Lenograstim (Granocyte), et la Pegfilgrastim (Neulasta) sont utilisées comme des médicaments qui accélèrent la guérison de la neutropénie. Le traitement s'effectue sous forme d'injection sous-cutanée. Certaines études cliniques ont montré que l'administration du G-CSF à des patients souffrant de NC aboutit à une augmentation de l'amplitude et une diminution de la période des oscillations de la population cellulaire [HAU 99]. Des modèles mathématiques peuvent simuler les effets du G-CSF [BER 03] en faisant varier les paramètres appropriés. Ces modifications incluent l'accroissement du nombre de neutrophiles qui correspond à la réduction de l'apoptose chez les précurseurs neutrophiles ainsi que les amplification à la fois du taux de différenciation des cellules souches vers la lignée des neutrophiles et du taux d'apoptose chez les cellules souches. L'utilisation d'une représentation réaliste de l'effet du G-CSF au niveau du système hématopoïétique comme celui proposé par [COL 07] pourrait permettre des prédictions chez des patients spécifiques. Par

exemple, les simulations proposées dans [FOL 09] ont montré que la variation du début ou de la durée du traitement au G-CSF pouvait mener à des différences significatives dans les réponses du nombre de neutrophiles. Ces auteurs ont également montré qu'il était possible d'obtenir les résultats cliniques désirés en utilisant bien moins de G-CSF que ce qui est fait au début du traitement quotidien standard. Les conséquences de ces études apportent ainsi un double bénéfice pour le patient : un traitement beaucoup moins lourd de la leucémie et un coût beaucoup moins important par l'utilisation moins massive de cette molécule.

D'un autre côté, l'Imatinib (connu sous le nom de Gleevec ou Glivec) est un médicament utilisé pour traiter certains types de cancer, incluant la LMC et certaines tumeurs gastro-intestinales. Cette molécule agit comme un inhibiteur d'enzymes tyrosine kinase. L'oncogène BCR-ABL est présent dans toutes les cellules leucémiques. Il mène vers une lente expansion clonale de cellules souches leucémiques et accélère la production de cellules progénitrices et différenciées cancéreuses. Malgré le succès initial de l'Imatinib dans le traitement de la LMC, seulement quelques patients sont arrivés à une rémission complète de la maladie. La question qui s'est alors posée est la suivante : est-ce que l'Imatinib peut débarrasser le système des cellules leucémiques comme ceci est spéculé par certains théoriciens [MIC 05], [ROE 06] ? Les patients traités par cette molécule montrent un déclin biphasique typique de cellules leucémiques durant la première année de la thérapie ainsi qu'une rechute rapide lors de l'arrêt du traitement, certains patients devant le cesser à cause de complications dues aux effets secondaires.

Deux groupes se sont alors penchés sur des modèles théoriques, basés sur différentes hypothèses pour étudier la réponse à cette thérapie. Michor *et al.* [MIC 05] d'un côté proposèrent deux choses : d'une part, que ce traitement permet aux cellules saines de prendre le dessus sur les cellules leucémiques progénitrices et différenciées. D'autre part, que les cellules souches cancéreuses ne sont pas détruites. Roeder *et al.* [ROE 06] quant à eux suggérèrent une inhibition de l'activité proliférante et une dégradation de la prolifération des cellules souches. Les deux modèles ont permis d'expliquer les données cliniques connues mais aucun d'entre eux n'a été validé d'un point de vue biologique. Par conséquent, des recherches expérimentales et théoriques plus poussées sont nécessaires non seulement pour comprendre la dynamique des cellules souches leucémiques, mais également pour clarifier les effets de l'Imatinib. Dingli *et al.* [DIN 06] ont créé un modèle mathématique simple pour montrer l'importance de l'élimination totale de cellules souches cancéreuses pour la réussite du traitement.

#### **5.4. Modélisation des cellules dans la moelle osseuse : les modèles spatiaux**

Une approche de la modélisation de l'hématopoïèse consiste à considérer la population non plus comme une cohorte de cellules mais plutôt un ensemble de cellules individuelles en connexion constante les unes avec les autres, mais aussi avec leur environnement. Il est alors possible de suivre le destin de chacune des cellules capables de prendre plusieurs décisions : la différenciation, l'auto-renouvellement, l'apoptose, la migration. Les cellules intègrent ces informations non seulement de leur environnement : diffusion des cytokines, contact intercellulaire, interaction avec la matrice extra-cellulaire, etc., mais également de leur propre matériel intra-cellulaire. Dans ce cadre particulier, l'hématopoïèse peut être considérée comme un micro-système où les cellules luttent pour leur survie. Il n'y a pas alors de régulation globale (les boucles de rétrocontrôle sont maintenues constantes), seule la régulation locale à travers l'interaction des cellules est considérée. Ces modèles sont principalement linéaires, donc ils ne sont ni robustes, ni flexibles. Les questions qui se posent sont donc assez différentes de ce qui a été proposé jusqu'ici. L'une d'elle consiste à trouver les conditions pour lesquelles une cellule souche mutante peut donner lieu au développement d'une leucémie. Comment dès lors le système sanguin pourrait évoluer pour se protéger contre une telle propagation, en termes de contrôle de cellules souches, de niches et de prolifération ? Et enfin, selon l'organisation du système hématopoïétique, quelle serait la meilleure stratégie pour le traitement des leucémies ? Trois modèles se détachent pour l'étude d'une telle approche : les modèles stochastiques, les modèles multi-agents et les modèles de réaction-diffusion.

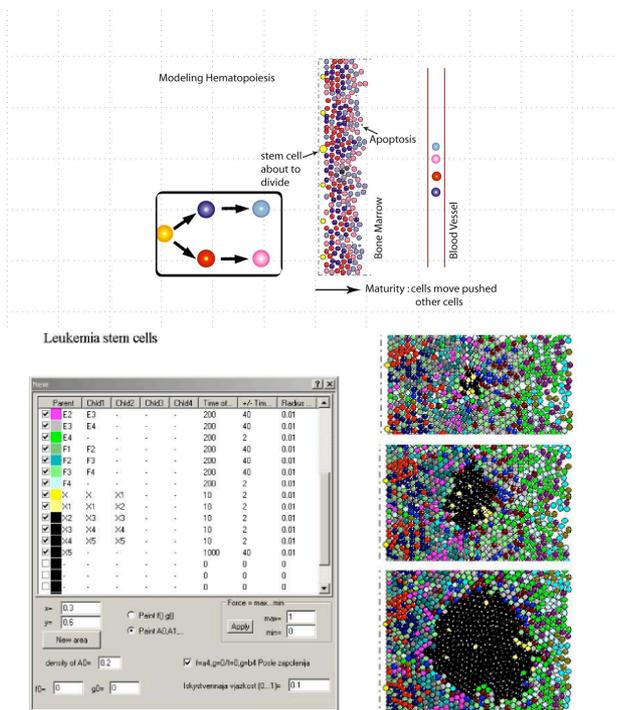
#### **5.4.1. Les modèles stochastiques**

D'après Abkowitz *et al.* [ABK 96], l'hématopoïèse est stochastique *in vivo*, avec toutes les décisions déterminées au hasard. Les modèles stochastiques ont été utilisés pour étudier la cinétique *in vivo* des cellules souches [ABK 00], [DIN 07], [ROE 02]. Ces approches sont discrètes, chaque individu étant simulé selon un ensemble de règles définies au préalable, incluant bien sûr des décisions stochastiques. Dans la plupart des cas, les paramètres du modèle mathématique sont déterminés en comparant la théorie avec les données expérimentales. Cependant, la fluctuation d'un paramètre en particulier, comme le taux de prolifération, d'apoptose ou de différenciation, peut dans certaines situations avoir une influence notable sur la dynamique d'une cellule. Une hématopoïèse avec des fluctuations extrinsèques des paramètres du système peut être modélisée par des équations différentielles stochastiques. Dans plusieurs études, seul un bruit blanc est ajouté aux paramètres quand les fluctuations sont faibles. Les effets de ces variations diffèrent suivant les paramètres perturbés. Une analyse mathématique apportée par Lei *et al.* [LEI 07] a montré que la stabilité des cellules souches hématopoïétiques est sensible aux perturbations des paramètres de différenciation et de mortalité, mais insensible aux perturbations du taux de prolifération.

### 5.4.2. Les modèles multi-agents

Une autre approche stochastique de la modélisation de la fabrication de cellules sanguines dans la moelle osseuse consiste à considérer des cellules non seulement comme des individus capables de s'auto-renouveler, de mourir ou de se différencier mais également comme des objets dans un espace fermé représentant le milieu médullaire. Elle peut être étudiée grâce aux modèles multi-agents : une approche discrète et stochastique prenant en compte la compétition spatiale ainsi que la communication et les mutations cellulaires. Les cellules matures, prêtes à rentrer dans la circulation sanguine, sont poussées par les cellules immatures ou les cellules nouvellement créées. Ce mécanisme physique est plus proche du système *in vivo* que les autres modèles dans le sens où il prend en considération le manque d'espace dans la moelle osseuse. Les niches contenant les cellules souches peuvent alors être simulées.

Ce processus de compétition cellulaire dans la moelle grâce aux modèles multi-agents a été étudié par plusieurs auteurs, de Pimentel [PIM 06] qui a proposé une interface basée sur le modèle de Mackey [MAC 78], jusqu'à Ramas qui a développé un programme appelé Netlogo (<http://ccl.northwestern.edu/netlogo/>) avec



application aux cellules du sang, en passant par D'Inverno [DIN 08] qui s'est penché sur les cellules souches et Bessonov *et al.* [BES 06] qui, en 2006, ont créé une nouvelle interface pour les biologistes, dédiée aux simulations de l'hématopoïèse dans la moelle osseuse (voir figure 5.4.2).

Toutes les lignées cellulaires peuvent y être considérées, et la variation pour chaque cellule de sa durée de vie, sa taille et son choix de différenciation est prise en compte. La durée du cycle cellulaire peut varier de manière

Figure 5.4.2.: Représentation de la moelle osseuse par le logiciel de Bessonov *et al.*

stochastique, chaque cellule normale peut muter et être ainsi à l'origine d'une maladie sanguine qui se propage, comme la leucémie myéloïde chronique (voir figure 5.4.2.). Les simulations effectuées avec le logiciel permettent aux utilisateurs d'identifier quelques paramètres importants impliqués dans différentes pathologies. Il est alors possible de considérer la taille de chacune des cellules et d'obtenir une description réaliste de l'interaction entre elles indifféremment de leur type et de leur niveau de maturité. Trois comportements fondamentaux de cas de leucémie ont été simulés : la disparition des cellules pathologiques, la persistance des cellules leucémiques (correspondant à une leucémie aigüe myéloïde), ou bien l'apparition d'une forme chronique de la maladie, ce qui pourrait correspondre à la situation de la LMC. Il faut toutefois noter que toutes les études sont numériques et que les résultats sont pour le moment qualitatifs, le point à retenir étant que la description de l'hématopoïèse normale ou pathologique avec un logiciel est réalisable et, encore mieux, les utilisateurs de ce logiciel peuvent en plus trouver les paramètres décrivant la spécificité propre de telle ou telle maladie.

### **5.5. Les approches plus récentes : la modélisation multi-échelle**

Récemment, Roeder *et al.* [ROE 06b] et Huang *et al.* [HUA 07] ont étudié les mécanismes moléculaires de l'hématopoïèse, afin d'analyser les spécificités des lignées cellulaires. Ils ont modélisé un réseau de régulation impliqué dans les décisions cellulaires des progéniteurs mégacaryocytaires érythroïdes (progéniteurs communs aux plaquettes et aux globules rouges), appelés PME. Ces cellules immatures n'ont toujours pas pris leur décision sur leur lignée : rouge ou plaquette. Il a été montré qu'à l'intérieur des cellules PME, deux protéines, PU.1 et GATA-1, sont en compétition. Selon la surexpression de l'une ou de l'autre, une cellule PME peut soit se différencier en un progéniteur érythroïde ou mégacaryocytaire.

En 2009, Chickarmane *et al.* [CHI 09] ainsi que Crauste *et al.* [CRA 09] ont étendu l'étude des équipes de Roeder et Huang. Crauste *et al.*, par exemple, ont cherché à évaluer le rôle des différents contrôles de régulation de la formation de la lignée rouge (érythropoïèse) avec un système d'équations différentielles non linéaires. Les auteurs ont décrit le problème en partant du niveau microscopique de la régulation du destin cellulaire – c'est à dire l'auto-renouvellement, la différenciation ou l'apoptose – par des protéines intra-cellulaires en interaction avec les facteurs de croissance (comme l'EPO) pour aller vers le niveau macroscopique de la population cellulaire : ils ont établi un modèle complexe multi-échelle de l'érythropoïèse. En comparant leurs simulations avec des données expérimentales correspondant à une anémie sévère (voir paragraphe 5.3.1), ils ont montré que dans des situations de stress l'EPO inhibe l'apoptose indépendamment du réseau de régulation reposant sur la compétition de deux protéines induisant respectivement l'auto-renouvellement et la différenciation/l'apoptose.

Ces approches sont seulement au tout début de leur développement étant donné la complexité des modèles, le manque de données expérimentales et le fait que les connaissances dans ce domaine sont assez récentes et encore en plein essor.

## 5.6. Conclusion

Tous les exemples donnés ci-dessous sont assez récents, le développement des biomathématiques en général et des mathématiques appliquées à l'étude de la formation des cellules sanguines étant assez jeunes. Malgré des premiers résultats timides mais assez significatifs, les progrès dans ce domaine ont été assez conséquents ces dix dernières années et ceci est dû principalement à trois choses :

- l'avancée des connaissances en biologie et des outils permettant d'effectuer des expériences de plus en plus pointues d'une part ;
- l'avancée des connaissances en modélisation mathématique des phénomènes biologiques et des outils qui ont, soit été développés, soit créés pour résoudre les problèmes bien spécifiques d'autre part ;
- mais surtout, au rapprochement des communautés de biologistes et cliniciens avec les communautés de théoriciens.

Des collaborations solides sont désormais installées qui augurent des résultats encore plus fins, plus réalistes et à la pointe immédiate des connaissances biologiques. La difficulté mathématique n'étant quelques fois pas dans la résolution des problèmes mais dans le respect du réalisme à respecter, de la contingence des événements qui se déroulent au niveau de l'infiniment petit (moléculaire) et du choix des paramètres importants par rapport à d'autres moins nécessaires dans le phénomène décrit. La modélisation mathématique en biologie est un récit qui s'écrit à plusieurs et comme un récit, il est plein d'accidents, de rebondissements que l'on maîtrise plus ou moins, mais qui permettent toujours d'avancer.

## 5.7. Bibliographie

- [ABK 00] ABKOWITZ, J. L., GOLINELLI, D., HARRISON, D. E., GUTTORP, P. « In vivo kinetics of murine hemopoietic stem cells », *Blood*, 96, 3399-3405, 2000.
- [ABK 96] ABKOWITZ, J. L., GOLINELLI, D., HARRISON, D. E., GUTTORP, P. « Evidence that hematopoiesis may be stochastic in vivo », *Nat. Med.*, 2, 190-197, 1996.
- [ADI 07] ADIMY M., CRAUSTE F., « Modelling and asymptotic stability of a growth factor-dependent stem cells dynamics model with distributed delay » *Discrete and Continuous Dynamical Systems Series B*, vol. 8 (1), p. 19-38, 2007.
- [ADI 06] ADIMY M., CRAUSTE F., RUAN S., « Modelling hematopoiesis mediated by growth factors with applications to periodic hematological diseases ». *Bulletin of Mathematical Biology*, vol. 68 (8), p. 2321-2351, 2006.

- [ADI 05] ADIMY M., CRAUSTE F., RUAN S., « A mathematical study of the hematopoiesis process with applications to chronic myelogenous leukemia », *SIAM J. Appl. Math.*, vol. 65 (4), p. 1328-1352, 2005.
- [BAU 99] BAUER A., TRONCHE F., WESSELY O., KELLENDONK C., REICHARDT H.M., STEINLEIN P., SCHUTZ G., BEUG H., « The glucocorticoid receptor is required for stress erythropoiesis », *Genes Dev.*, vol. 13, p. 2996-3002, 1999.
- [BEL 95] BELAIR J., MACKEY M.C., MAHAFFY J.M., « Age-structured and two-delay models for erythropoiesis », *Math. Biosci.*, vol. 128, p. 317-346, 1995.
- [BER 51] BERLIN N.I., LOTZ C., « Life span of the red blood cell of the rat following acute hemorrhage », *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, vol. 78, p. 788, 1951.
- [BER 03] BERNARD, S., BELAIR, J., MACKEY, M.C. « Oscillations in cyclical neutropenia: new evidence based on mathematical modeling », *J. Theor. Biol.*, 223; 283–298, 2003.
- [BES 06] BESSONOV, N., PUJO-MENJOUET, L., VOLPERT, V. « Cell modelling of hematopoiesis », *Mathematical Modelling of Natural Phenomena*, Vol 1 Number 2, 81-103, 2006.
- [CHI 09] CHICKARMANE, V., ENVER, T., PETERSON, C. « Computational modeling of the hematopoietic erythroid-myeloid switch reveals insights into cooperativity », *PLoS Comput. Biol.* 5, doi:10.1371/journal.pcbi.1000268, 2009.
- [COL 07] COLIJN C., MACKEY M.C., « A mathematical model of hematopoiesis: I. Periodic chronic myelogenous leukemia », *J. Theor. Biol.*, vol. 237, p. 117-132, 2005.
- [CRA 08] CRAUSTE F., PUJO-MENJOUET L., GENIEYS S., MOLINA C., GANDRILLON O., « Adding Self-Renewal in Committed Erythroid Progenitors Improves the Biological Relevance of a Mathematical Model of Erythropoiesis », *Journal of Theoretical Biology*, vol. 250(2), p. 322-338, 2008.
- [CRA 09] CRAUSTE, F., DEMIN, I., GANDRILLON, O., VOLPERT, V. « Mathematical study of feedback control roles and relevance in stress erythropoiesis », *J. Theor. Biol.*, in press, 2009.
- [DIN 06] DINGLI, D., MICHOR, F. « Successful therapy must eradicate cancer stem cells », *Stem Cells*, 12, 2603-10. Epub 2006 Aug 24, 2006.
- [DIN 07] DINGLI, D., TRAULSEN, A., PACHECO, J. M. « Stochastic dynamics of hematopoietic tumor stem cells », *Cell Cycle* 6(4); 2007.
- [DIN 08] D'INVERNO, M., SAUNDERS, R., « Agent-Based Modelling of Stem Cell Self-organisation in a Niche », In : *Lecture Notes in Computer Science. Berlin/Heidelberg : Springer*, (vol. 3464/2005), 2008.
- [FOL 06] FOLEY, C., BERNARD, S., MACKEY, M.C. « Cost-effective G-CSF therapy strategies for cyclical neutropenia: Mathematical modelling based hypotheses, » *Journal of Theoretical Biology*, vol. 238; p. 754-763, 2006.
- [FOL 09] FOLEY, C., MACKEY, M.C. « Mathematical model for G-CSF administration after chemotherapy », *Journal of Theoretical Biology*. (in press), 2009.

- [FOO 09] FOO, J., DRUMMOND, M.W., CLARKSON, B., HOLYOAKE, T., MICHOR, F., « Eradication of chronic myeloid leukemia stem cells: a novel mathematical model predicts no therapeutic benefit of adding G-CSF to imatinib », *PLoS Comput Biol.*;e1000503, 2009.
- [FRI 02] FRIBERG L., HENNINGSSON A., MAAS H., NGUYEN L., KARLSSON M.O., « Model of chemotherapy-induced with parameter consistency across drugs », *J. Clin. Oncol.*, 20, 4713-4721, 2002.
- [GAN 99] GANDRILLON O., SCHMIDT U., BEUG H., SAMARUT J., « TGF-beta cooperates with TGF-alpha to induce the self-renewal of normal erythrocytic progenitors : evidence for an autocrine mechanism », *Embo. J.*, vol. 18, p. 2764-2781, 1999.
- [HAU 98] HAURIE C., DALE D.C., MACKEY M.C., « Cyclical neutropenia and other periodic hematological diseases : A review of mechanisms and mathematical models », *Blood*, vol. 92, p. 2629-2640, 1998.
- [HAU 99] HAURIE, C., MACKEY, M.C. AND DALE, D.C. « Occurrence of periodic oscillations in the differential blood counts of congenital, idiopathic and cyclical neutropenic patients before and during treatment with G-CSF », *Hematol.*, 27, 401-409, 1999.
- [HUA 07] HUANG, S., GUO, Y.-P. MAY, G., ENVER, T. « Bifurcation dynamics in lineage-commitment in bipotent progenitor cells », *Dev. Biol.* 305, 695-713, 2007.
- [KOU 90] KOURY M.J., BONDURANT M.C., « Erythropoietin retards DNA breakdown and prevents programmed death in erythroid progenitor cells », *Science*, vol. 248, p. 378-381, 1990.
- [LEI 07] LEI, J. AND MACKEY, M. C., « Stochastic differential delay equation, moment stability, and application to hematopoietic stem cell regulation system », *SIAM J. Appl. Math.* 67, 387-407, 2007.
- [LOE 80] LOEFFLER M., WICHMANN H.E., « A comprehensive mathematical model of stem cell proliferation which reproduces most of the published experimental results », *Cell Tissue Kinet.*, 13 : 543-561, 1980.
- [MAC 78] MACKEY M.C., « Unified hypothesis for the origin of aplastic anaemia and periodic hematopoiesis », *Blood*, vol. 51(5), p. 941-956, 1978.
- [MIC 05] MICHOR, F., HUGUES, T.P., IWASA, Y., BRANFORD, S., SHAH, N.P., SAWYERS, C.L., NOWAK, M.A. « Dynamics of chronic myeloid leukaemia », *Nature*, 435 (7046):1267-70, 2005.
- [PAN 03] PANETTA J.C., « A mechanistic model of temozolomide myelosuppression in children with high-grade gliomas », *Math. Biosciences*, 186 : 29-41, 2003.
- [PIM 06] PIMENTEL, J. « Agent Based Model for the Production Mechanism and Control of Blood Cells in the Human Body », *Proceedings of The National Conference On Undergraduate Research (NCUR), The University of North Carolina at Asheville, North Carolina*, 2006.
- [PUJ 05] PUJO-MENJOUET L., BERNARD S., MACKEY M.C., « Long period oscillations in a  $G_0$ -model of hematopoietic stem cells », *SIAM J. Appl. Dynam. Syst.*, vol. 4 (2), p. 312-332, 2005.

- [ROE 06] ROEDER, I., HORN, M., GLAUCHE, I., HOCHHAUS, A., MUELLER, M.C., LOEFFLER M. « Dynamic modeling of imatinib-treated chronic myeloid leukemia: functional insights and clinical implications », *Nat Med.*, 1181-4. Epub 2006 Oct 1.
- [ROE 06b] ROEDER I., GLAUCHE, I. « Towards an understanding of lineage specification in hematopoietic stem cells: A mathematical model for the interaction of transcription factors GATA-1 and PU.1. », *J. Theor. Biol.*, 241, 852-865, doi:10.1016/j.jtbi.2006.01.021, 2006.
- [ROE 02] ROEDER, I.; LOEFFLER, M. « A novel dynamic model of hematopoietic stem cell organization based on the concept of within-tissue plasticity », *Exp. Hematol.* 30, 853–861, 2002.
- [WAL 75] WALTER H., KROB E.J., ASCHER G.S., « Abnormal membrane surface properties during maturation of rat reticulocytes elicited by bleeding as measured by partition in two-polymer aqueous phases », *Br. J. Haematol.*, vol. 31, p. 149-157, 1975.
- [WAT 00] WATT F.M., HOGAN B.L., « Out of Eden: stem cells and their niches », *Science*, vol. 287, p. 1427-1430, 2000.