

# Compte rendu de la réunion du 13 mars 2012

## Personnes présentes

- **IGR** : Lluis, Marie, Aude
- **Ampère** : François, Marie, Naoufel, Damien, Riccardo, Alban, Ronan
- **MC2** : Thierry, Mathieu, Michael, Olivier, Clair, Otared

## 1 Autour des tasks 3 et 4 (aspects tissulaires)

On s'intéresse à l'électroporation des pommes de terre par micropulses.

### 1.1 Modèle statique de conductivité à partir des données expérimentales

Les données expérimentales sont obtenues pour une **durée de pulse fixée (100 $\mu$ s)**. A partir des diagrammes de Nyquist obtenus pour différentes amplitudes, on extrapole la conductivité de l'échantillon de pdt. Comme les électrodes sont grandes devant l'échantillon (qui est de l'ordre du mm<sup>2</sup>), on peut supposer que la conductivité est homogène sur tout l'échantillon.

On doit obtenir le comportement suivant de la conductivité  $\sigma$  en fonction de l'amplitude du champ (on fixe la longueur du pulse):

$$\sigma_{pdt}(E) = \sigma_0 + (\sigma_{irr} - \sigma_0)\beta(E),$$

où  $\sigma_0$  est la conductivité sans électroporation,  $\sigma_{irr}$  la conductivité irréversible. La fonction  $\beta$  est un Heaviside régularisée. On peut prendre par exemple la fonction à deux paramètres ( $k_{ep}$  décrit le passage d'un état normal à un état électroporé,  $E_{th}$  est la valeur seuil du champ):

$$\beta(E) = \frac{1 + \tanh(k_{ep}(E - E_{th}))}{2}.$$

**Remark 1.1** Dans ce modèle on suppose que la conductivité de la pdt réagit instantanément au champ électrique et on néglige la reformation des membranes.

### 1.2 Calcul direct du modèle statique pour une pdt dans un gel

Une fois qu'on a ce premier modèle de conductivité, on peut simuler directement l'influence du pulses sur la conductivité d'une pdt dans un gel. Comme le gel est un matériau inerte, on suppose que sa conductivité ne dépend pas du champ électrique.

On note  $\Omega$  le domaine de calcul composé du gel et de la pdt. La conductivité de  $\Omega$  est donnée par:

$$\sigma(E) = \begin{cases} \sigma_{gel}, & \text{dans le gel} \\ \sigma_{pdt}(E), & \text{dans la pdt.} \end{cases}$$

On prend  $N$  électrodes, chacune est positionnée sur le domaine  $\omega_i$  avec un potentiel  $V_i$ , pour  $i = 1 : N$ . Les potentiels imposés  $V_i$  sont des fonctions créneaux en fonction du temps.

Le potentiel électrique est solution du problème

$$\nabla \cdot (\sigma(\nabla V)\nabla V) = \sum_{i=1}^N \mathbf{1}_{\omega_i}(x)V_i(t),$$

$$\partial_n V|_{\partial\Omega} = 0.$$

- Pour les géométries de pomme de terre, on commence par un cylindre de quelques cm<sup>2</sup> et la géométrie des électrodes sont celles à la disposition du partenaire VAT Lab (équipe de Lluis).
- Les amplitudes possibles du voltage vont de 100 V a 1000V.
- Une fois que le calcul direct est fait, on définit la zone électroporée comme étant celle où la conductivité de la pdt est supérieure à un seuil (à définir...)

### 1.3 Modèle dynamique

On tient compte des variations temporelles du potentiel et de la zone de perméabilisation.

Pour la conductivité on se base sur la fonction  $\beta$  qui a été paramétrée précédemment. La dynamique de la zone électroporée est donnée, similairement au modèle cellulaire, par

$$\begin{cases} \sigma_{pdt}(t, E) = \sigma_0 + X(t, E)(\sigma_{irr} - \sigma_0), \\ \partial_t X(t, E) = \max\left(\frac{\beta(E) - X}{\tau_{ep}}, \frac{\beta(E) - X}{\tau_{res}}\right), \\ X(0, E) = X_0, \end{cases}$$

et la conductivité du milieu est La conductivité de  $\Omega$  est donnée par:

$$\sigma(t, E) = \begin{cases} \sigma_{gel}, & \text{dans le gel} \\ \sigma_{pdt}(t, E), & \text{dans la pdt.} \end{cases}$$

et la permittivité est

$$\varepsilon = \begin{cases} \varepsilon_{gel}, & \text{dans le gel} \\ \varepsilon_{pdt}, & \text{dans la pdt.} \end{cases}$$

**Remark 1.2** *Il n'est pas évident que la permittivité des milieux changent, ni qu'il y ait une différence entre pomme de terre et gel...*

Vu qu'une loi en puissance  $\alpha$  semble correspondre aux données, le potentiel électrique est solution du problème suivant

$$\begin{aligned} \partial_t \int_0^t \frac{1}{(t-s)^{1-\alpha}} \nabla \cdot (\varepsilon \nabla V) ds + \nabla \cdot (\sigma(t, \nabla V)\nabla V) &= \sum_{i=1}^N \mathbf{1}_{\omega_i}(x)V_i(t), \\ \partial_t X(t, \nabla V(t, s)) &= \max\left(\frac{\beta(\nabla V(t, s)) - X}{\tau_{ep}}, \frac{\beta(\nabla V(t, s)) - X}{\tau_{res}}\right), \\ \partial_n V(t, x_{\partial\Omega}) &= 0, \quad V(0, \cdot) = V_0, \quad X(0, \cdot) = \beta(\nabla V|_{t=0}). \end{aligned}$$

### 1.4 Problème direct et optimisation des paramètres du pulse

#### 1.4.1 Cas tests

Dans un premier temps on étudie l'influence des paramètres du modèles sur le problème direct.

- Type d'électrodes

- Forme de pdt
- Paramètres délectroporation ( $\tau_{ep}$ ,  $\tau_{res}$ ,  $k_{ep}$ ,  $V_{rev}$  ...)
- Paramètres du pulses (géométrie des électrodes, nombre d'impulsions/application, nombre d'application, voltage...)

### 1.4.2 Optimisation

Une fois que les modèles et les premiers calculs directs sont prêts, on s'intéresse à l'optimisation des paramètres des pulses pour une durée de pulses donnée (100  $\mu$ s), les voltages allant de 100V à 1000 V.

- Minimiser le nombre d'applications de pulses.
- Maximiser la zone électroporée réversiblement.
- Limiter la zone électroporée irréversiblement à une zone donnée.
- S'interdire une zone d'accès que les électrodes ne doivent pas traverser.

On considère 3 types d'électrodes: les plaques, les 2 rangées de 3 électrodes, et 2 électrodes simples.

## 2 Aspects cellulaires

Il s'agit de paramétrer le modèle

$$\Delta U = 0, \quad \text{in } (0, T) \times (\mathcal{O}_e \cup \mathcal{O}_i), \quad (1)$$

$$[\sigma \partial_n U] = 0, \quad \text{on } (0, T) \times \Gamma, \quad (2)$$

$$C_m \partial_t [U](t, \cdot) + S_L + (S_{irr} - S_L)X(t, [U])[U] = \sigma_i \partial_n U(t, \cdot)|_{\Gamma^-}, \quad \text{on } (0, T) \times \Gamma, \quad (3)$$

$$\frac{\partial X(t, [U])}{\partial t} = \max \left( \frac{\beta([U](t, \cdot)) - X(t, \cdot)}{\tau_{ep}}, \frac{\beta([U](t, \cdot)) - X(t, \cdot)}{\tau_{res}} \right), \quad (4)$$

$$U(t, \cdot) = g(t, \cdot) \quad \text{on } (0, +\infty) \times \partial\Omega, \quad (5)$$

$$U(0, \cdot) = U_0 \quad \text{in } \mathcal{O}_e \cup \mathcal{O}_i, \quad X(0, [U_0]) = \beta([U_0]). \quad (6)$$

On note  $x(t, s) = X(t, [U](t, s))$ . On rajoute l'évolution de la concentration de bléomycine intracellulaire en fonction de l'aire de la zone électroporée

$$\frac{d[B]}{dt} = a[B]_{\text{extra}} \int_{\Gamma} x(t, s) ds.$$

Le taux de survie est alors donnée en fonction du pulse et de la concentration de bléomycine:

$$T_{\text{survie}} = \mathbb{1}_{[B] < B_{\text{death}}} \mathbb{1}_{\int_{\Gamma} x(t, s) ds < X_{\text{pulse}}}.$$

**Remark 2.1** • *En micropulses les données dont on dispose ne font pas apparaître une électroporation irréversible des cellules (il faut des champs supérieurs à 4V/m) donc on peut supposer dans un premier temps*

$$T_{\text{survie}} = \mathbb{1}_{[B] < B_{\text{death}}}.$$

- *Après la reformation de la membrane, la concentration de bléomycine est 33% de la concentration initiale extérieure.*
- *Le temps de reformation complète de la membrane est de l'ordre de 5 minutes: Aude a présenté un histogramme du taux de survie en fonction de l'injection de bléomycine à des instants différents (avant le pulse, 1min apres le pulse, 3min, 5min).  
Au bout de 5min, le taux de survie est de 90% et donc les membranes sont complètement reformées.*
- *Le seuil  $B_{\text{death}}$  est de l'ordre de 1nM car il faut 500 molécules de bléomycine de poids moléculaire 1500 dans une cellule (de volume 2. $\mu$ m<sup>3</sup>) pour la tuer.*

### 3 Aspect Liposomes

Alban a débuté son postdoc au 1er janvier. (Il me faudrait les transparents d'Alban).

- Mise en place des procédés expérimentaux (en cours)

### 4 Passage d'une cellule à une multitude

On s'attachera à simuler un grand nombre de cellules (de façon à être plus près des expériences), via une parallélisation du modèle cellulaire, en mettant une variabilité dans la géométrie des cellules.

- Une répartition de la variabilité de la taille des cellules sera donnée par la partenaire IGR.

### 5 Organisation

La prochaine grande réunion aura lieu vers la fin septembre (pourquoi pas à Lyon? ou bien à l'IHP...).

Entre temps des réunions via visio-conférences ou petites réunions entre partenaires seront organisées.

**Il serait bien de se contacter autour de la fin mai, de façon à garder un rythme d'une réunion tous les 3 mois.**