



Faculté des sciences

Rapport de projet

Filière: Bio-informatique

Thème: MODÉLISATION DE LA CROISSANCE
TUMORALE AVEC ANGIOGENÈSE : DIFFUSION
DU VEGF, INTERACTION DES CELLULES
TUMORALES - TUMOR GROWTH MODELING
WITH ANGIOGENESIS : VEGF DIFFUSION,
TUMOR CELL INTERACTION

Rédigé et présenté par:

Sofiatou TRAORE

Mariama DIALLO

May 14, 2024

Contents

A propos	3
I Introduction	4
I.1 Comprendre les bases : Tumeurs versus Cancer	4
I.2 Définition des termes et processus clés de l'angiogenèse	5
I.2.1 Stade Avasculaire : croissance tumorale "pré-angiogénique"	5
I.2.2 Le "Switch Angiogénique" : clé de la Transition Vasculaire	6
I.2.3 Angiogenèse Tumorale : Formation de Nouveaux Vaisseaux Sanguins	6
I.2.4 Invasion Métastatique	7
I.3 Les modèles d'angiogenèse tumorale	7
II Matériels et méthodes	8
II.1 présentation des équations du modèle	8
II.1.1 Equation du modèle Keller-Segel	8
II.1.2 Equations de croissance tumorale et d'interaction entre les cellules hypoxiques et prolifératives	9
III Simulation	11
III.1 Conditions initiales	11
III.2 Conditions au bord	11
III.3 Résultats des simulations du modèle de chimiotaxie	11
III.4 Résultats des simulations du modèle d'interaction entre les cellules hypoxiques et prolifératives	12
III.5 Résultats des simulations du modèle de croissance tumorale avec Angiogenese et chimiothérapie	14
IV Discussion	15
IV.1 Paramètre du modèle	15
IV.2 Le modèle et la réalité	15
IV.3 Obstacles rencontrés	15
IV.4 Améliorations possibles	15
V Conclusion	16
VI Annexes	18
VI.1 Code python	18
VI.2 Gantt chart	18

Résumé

Les nutriments apportés par les nouveaux vaisseaux sanguins formés à partir de vaisseaux préexistants par le processus d'angiogenèse induit par la tumeur, est indispensable au développement tumoral. L'environnement tumorale fait que cette dernière se compartimente en différent type de cellules tumorale (prolifératif, hypoxique, etc.). Dans ce rapport, nous nous intéressons à l'élaboration d'un modèle mathématique spatio-temporel d'angiogenèse le plus proche possible de la réalité. Ce modèle repose sur des équations aux dérivées partielles de réaction-diffusion, prenant en compte les densités de cellules endothéliales qui forment la paroi des vaisseaux sanguins, la concentration en VEGF ainsi que l'interaction entre les cellules hypoxiques et prolifératives de la tumeur. Notre modèle permet de reproduire de manière virtuelle les mécanismes clés de l'angiogenèse et leurs effets sur la croissance tumorale. De plus, il offre la possibilité de simuler l'effet de la chimiothérapie sur cette croissance tumorale.

Mots clés : modélisation mathématique spatio-temporel ; angiogenèse ; VEGF ; croissance tumorale ; chimiothérapie ;.

Summary

The nutrients supplied by the new blood vessels, formed from preexisting vessels through tumor-induced angiogenesis, are essential for tumor development. The tumor microenvironment leads to the compartmentalization of different types of tumor cells (proliferative, hypoxic, etc.). In this report, we focus on the development of a spatio-temporal mathematical model of angiogenesis that closely mimics reality. This model is based on reaction-diffusion partial differential equations, taking into account the densities of endothelial cells that form the walls of blood vessels, the concentration of VEGF, and the interaction between hypoxic and proliferative tumor cells. Our model enables virtual reproduction of key angiogenesis mechanisms and their effects on tumor growth. Furthermore, it provides the ability to simulate the effect of chemotherapy on this tumor growth.

Keywords: spatio-temporal mathematical modeling; angiogenesis; VEGF; tumor growth; chemotherapy

Remerciements

Nous tenons à exprimer notre plus profonde gratitude à toute l'équipe pédagogique pour leur soutien précieux tout au long du projet. Sans leurs appuis et conseils, nous n'aurions pas pu atteindre les objectifs fixés. De même, leur expertise, patience et encouragement ont été d'une valeur inestimable pour nous.

Une attention particulière à monsieur Simon Girel pour ses conseils inestimables et son enthousiasme qui ont grandement contribué au succès de ce projet. Sa présence et son soutien ont été une source de motivation et de force tout au long du processus.

Nous souhaitons également exprimer notre reconnaissance envers Monsieur Gilles Pages de l'IRCAN, que nous avons eu l'occasion de rencontrer dans le cadre de ce projet, son expertise sur le sujet nous a beaucoup éclairé. Au Professeur Glaichenhaus Nicolas, merci pour votre enthousiasme dans le partage de vos connaissances et votre disponibilité. Leur soutien et les documentations qu'ils nous ont fournies nous ont été d'une grande aide.

Enfin, nous tenons à remercier tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce projet. Chaque contribution a été appréciée et a eu un impact significatif sur les résultats obtenus.

Contributions des auteurs

Sofiatou TRAORE

Recherche d'informations et bibliographie, code des modèles, simulation et rédaction du rapport.

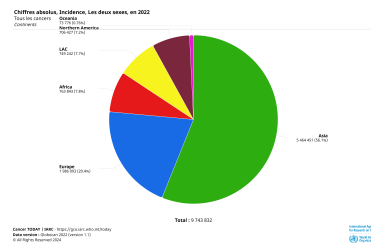
Mariama DIALLO

Recherche d'informations et bibliographie, simulation et rédaction du rapport.

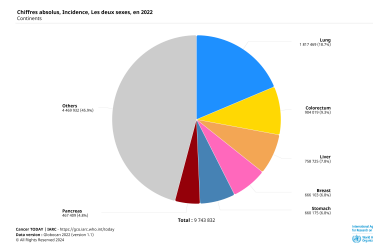
I Introduction

Le cancer représente une préoccupation majeure en matière de santé à l'échelle mondiale. En effet, son incidence ne cesse d'augmenter dans le monde entier, en grande partie en raison du vieillissement de la population et des changements dans nos modes de vie, tels que le tabagisme, la consommation d'alcool et les habitudes alimentaires. Selon les données de l'Agence Internationale de Recherche sur le Cancer (IARC, 2022) le nombre total de nouveaux cas de cancer en France en 2022 s'élevait à 483 568, toutes formes de cancer et sexes confondus.

Le cancer représente une maladie grave, pouvant engendrer d'importantes souffrances physiques, des incapacités et souvent des conséquences fatales. Bien que de nombreux traitements soient efficaces, leur administration peut être difficile pour les patients et leurs effets secondaires peuvent être persistants. Dans cette lutte contre le cancer, les mathématiques jouent un rôle essentiel. Elles permettent notamment de modéliser la maladie, de simuler les traitements afin d'améliorer les thérapies existantes ou encore de concevoir de nouvelles stratégies thérapeutiques plus efficaces.



(a) Graphe tous les types de cancer



(b) cancer dans le monde

OBJECTIFS

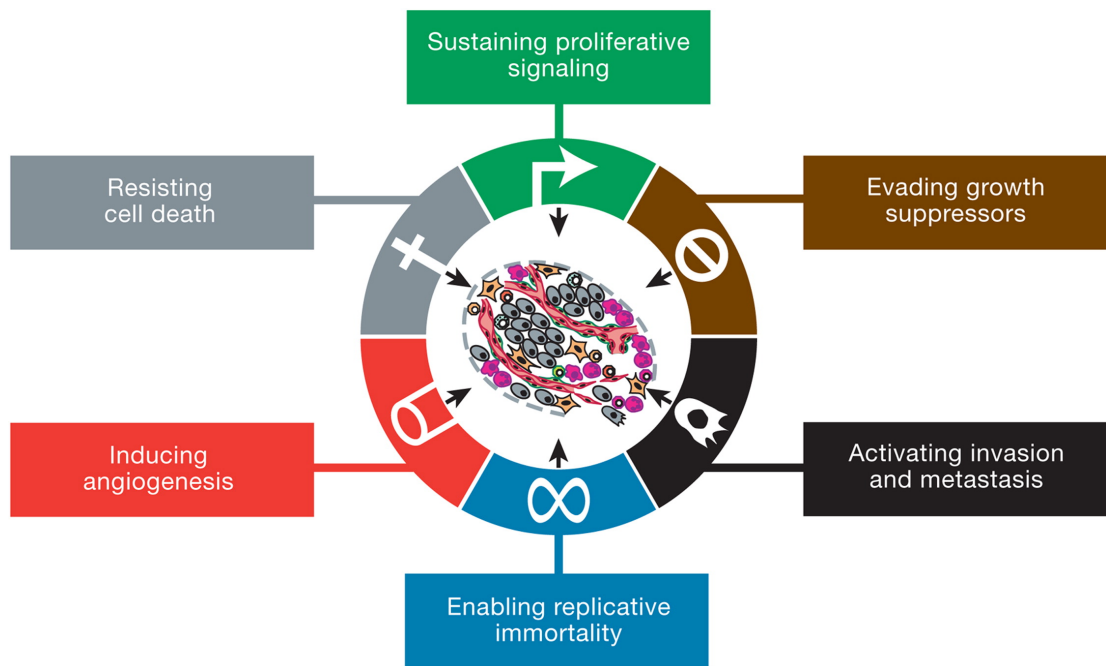
L'objectif principal de cette étude est de concevoir un modèle d'angiogenèse simplifié, capable de reproduire de manière fidèle la formation des vaisseaux sanguins, dans le but d'analyser l'impact de tels processus sur la progression tumorale. En outre, ce modèle doit permettre de simuler l'effet de traitement comme la chimiothérapie afin d'évaluer virtuellement leurs impacts sur la croissance tumorale.

Biologie de la tumeur

I.1 Comprendre les bases : Tumeurs versus Cancer

Les tumeurs peuvent se former dans n'importe quelle partie du corps humain, et il est possible d'avoir de petites tumeurs dans divers tissus et organes. Ces tumeurs sont des masses de tissus qui se forment lorsque les cellules se multiplient de manière incontrôlée. Elles sont dites bénignes ou non cancéreuses

lorsqu'elles se développent lentement et localement sans envahir d'autres parties du corps et ne causent généralement pas de symptômes graves, comme les fibromes utérins. Lorsqu'une tumeur est dite maligne et donc cancéreuse, selon Hanahan et Weinberg (Hanahan et Folkman, 1996; Hanahan et Weinberg, 2011), elle présente plusieurs caractéristiques principales : une activation des processus d'invasion, une activation continue des signaux de prolifération, une insensibilité aux processus inhibant la croissance cellulaire, une résistance à la mort cellulaire, une immortalité répliative, la formation de métastases et donc une induction de l'angiogenèse. C'est sur ce dernier point que portera essentiellement ce rapport.



I.2 Définition des termes et processus clés de l'angiogenèse

Le principal sujet de notre article étant le processus d'angiogenèse tumorale, appréhender le mécanisme par lequel la tumeur orchestre sa propre vascularisation revêt une importance capitale pour l'élaboration du modèle.

I.2.1 Stade Avasculaire : croissance tumorale "pré-angiogénique"

Au premier stade de sa croissance, la tumeur ne mesure que quelques millimètres. À cette étape précoce, la tumeur dépend entièrement des nutriments et de l'oxygène présents dans son environnement immédiat. Avec seulement

les vaisseaux sanguins existants à sa disposition, sa croissance est limitée et progressive.

Les cellules en périphérie de la tumeur continuent de se diviser activement tandis que celles au cœur de la masse tumorale cessent leur division en raison du manque d'oxygène et de nutriments. Ce microenvironnement hypoxique crée une pression sur les cellules tumorales qui doivent s'adapter pour survivre et poursuivre leur croissance.

I.2.2 Le "Switch Angiogénique" : clé de la Transition Vasculaire

lorsque la demande en oxygène dépasse l'apport en oxygène des vaisseaux sanguins environnants les cellules entrent en hypoxie et en réponse à l'hypoxie, les cellules tumorales commencent à stimuler la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins pour assurer son approvisionnement en oxygène et en nutriments : cet événement crucial pour la poursuite de la croissance tumorale est appelé "switch angiogénique" qui est défini comme le passage de la tumeur du stade avasculaire au stade vasculaire.

I.2.3 Angiogenèse Tumorale : Formation de Nouveaux Vaisseaux Sanguins

L'angiogenèse est le processus par lequel de nouveaux vaisseaux sanguins se forment à partir des vaisseaux préexistants. Faisons un zoom et regardons la cascade de réaction qui se produit en réponse à l'hypoxie à l'échelle d'une cellule tumorale : L'un des acteurs clés de cette réponse est le facteur inductible par l'hypoxie 1 alpha (HIF-1 α). Normalement, en présence d'oxygène, HIF-1 α est dégradé par le protéasome, mais ce processus est inhibé par l'hypoxie, ce qui stabilise HIF-1 α dans la cellule. HIF-1 α stabilisé peut alors migrer vers le noyau de la cellule, où il interagit avec un autre facteur de transcription appelé HIF-1 β pour former un complexe hétérodimérique appelé HIF-1.

Le complexe HIF-1 ainsi formé en association avec d'autres facteurs de transcription (qui ne font pas l'objet ici) se lie à des séquences spécifiques dans la région promotrice du gène du VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire). Cette liaison du complexe HIF-1 à la région promotrice du gène VEGF facilite l'activation de la transcription du gène VEGF, entraînant une production accrue de la protéine VEGF. Le VEGF se lie à son récepteur présent à la surface des cellules endothéliales des vaisseaux sanguins. La liaison du VEGF entraîne l'activation de plusieurs voies de signalisation intracellulaire qui vont activer des cellules endothéliales (Hanahan et Weinberg, 2011).

Les cellules endothéliales activées se détachent de la paroi des vaisseaux sanguins existants et se déplacent par chimiotactisme vers les zones de concentrations de VEGF les plus élevées. Petit à petit, de nouveaux vaisseaux sanguins se forment autour de la tumeur, lui fournissant un approvisionnement frais en oxygène et en nutriments. Maintenant bien alimentée, la tumeur peut croître plus rapidement. Elle devient plus grande et commence à exercer une pression sur les tissus environnants.

I.2.4 Invasion Métastatique

La tumeur vascularisée, ce qui accélère son développement, exerce une pression sur les tissus avoisinants. Au fil du temps, les cellules cancéreuses peuvent se détacher de la tumeur initiale, voyagent à travers le système sanguin ou lymphatique et forment de nouveaux foyers tumoraux (métastases) dans d'autres organes. La métastase rend le traitement du cancer plus difficile voir impossible.

I.3 Les modèles d'angiogénèse tumorale

Les mathématiques utilisent principalement deux approches pour modéliser l'angiogénèse. Le modèle continue [Anderson et Chaplain], et le modèle discret [C.L. Stokes, D.A. Lauffenburger, and S.K. Williams].

La principale différence entre ces deux types de modèles réside dans la façon dont ils abordent la représentation du réseau vasculaire. Les modèles continus se concentrent principalement sur la manière dont la densité des cellules endothéliales évolue en fonction des concentrations en substances chimiques impliquées dans le processus. En revanche, les modèles discrets examinent individuellement chaque cellule impliquée dans le processus angiogénique. Cette approche permet une description plus détaillée et précise de l'évolution et de la structure du réseau vasculaire par rapport aux modèles continus, qui est plus simple car considère les quantités comme étant uniformément distribuées dans l'espace et le temps.

Notre modèle est un modèle continue de croissance tumorale avec angiogénèse en tenant compte de la diffusion du VEGF dans le tissu environnant, la réaction chimique (décrit la manière dont les cellules endothéliales migrent vers les régions où la concentration de VEGF est la plus élevée) et l'interaction entre les cellules hypoxiques et prolifératives.

II Matériels et méthodes

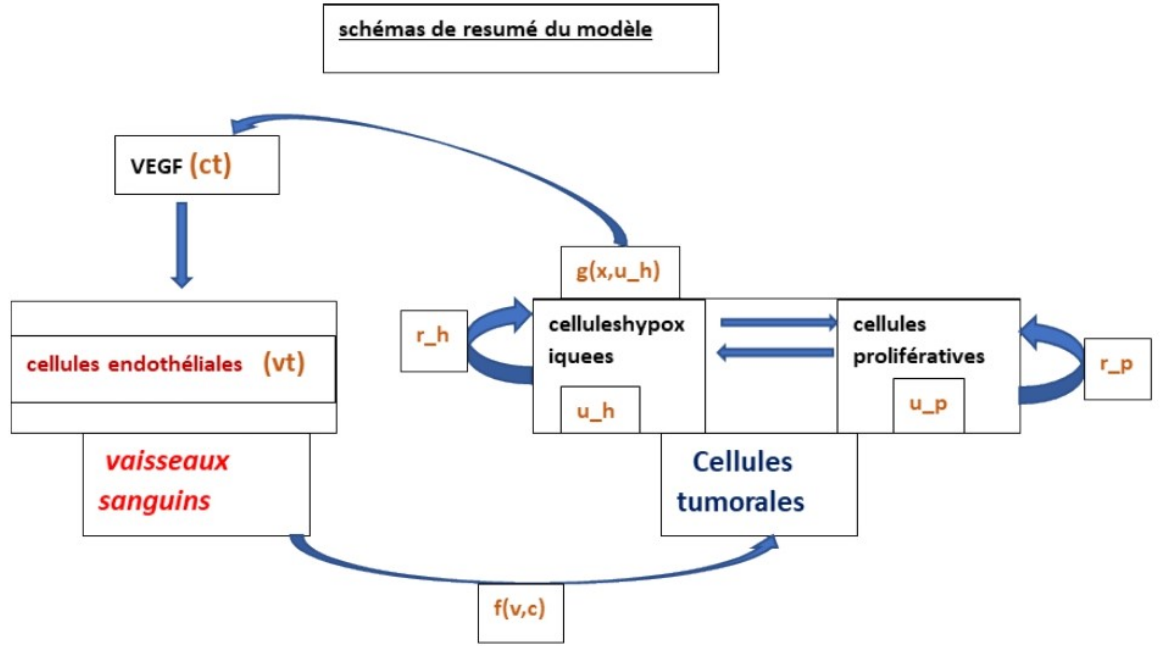


Figure 2: Dans ce modèle, nous considérons deux types de cellules : les cellules endothéliales et les cellules tumorales, avec ces dernières divisées en proliférantes et hypoxiques. Les cellules hypoxiques sécrètent du VEGF, qui favorise la migration et la prolifération des cellules endothéliales en direction de la tumeur. Le modèle intègre également les effets de saturation produit par les néovaisseaux dans l'environnement tumoral entraînant des flux de cellules prolifératives et hypoxiques, offrant ainsi une vision plus complète de la croissance tumorale.

II.1 présentation des équations du modèle

II.1.1 Equation du modèle Keller-Segel

L'équation de chimiotaxie [Jessica Ann Hulzebos] nous a permis de modéliser le processus d'angiogenèse, qui repose sur la dynamique spatio-temporelle de la diffusion et de la prolifération des cellules endothéliales en réponse à un gradient de concentration en VEGF. Sous l'influence du VEGF, les cellules endothéliales sont incitées à migrer vers des régions où la concentration de VEGF est plus

élevée, entraînant leur agrégation et leur organisation en une structure tubulaire, aboutissant à la formation de néovaisseaux.

$$v_t = \overbrace{f(v, c)}^{\text{source de } v} + \overbrace{v_{xx}}^{\text{diffusion de } v} - \overbrace{(cv)_x}^{\text{flux de migration de } v} \quad (1)$$

$$c_t = \overbrace{c_{xx}}^{\text{diffusion de } c} + \overbrace{g(x, u_h)}^{\text{source de } c} \quad (2)$$

Les solutions numériques de ces équations, tirée de la thèse [Jessica Ann Hulzebos], qui utilise la méthode de l'amont (Upwind) qui est une technique de différences finies utilisée pour résoudre numériquement des équations aux dérivées partielles hyperboliques, telles que les équations de Keller-Segel. Et ces équations du schéma Upwind peuvent être interprétées comme suit :

Pour la variable v (cellules endothéliales) :

$$\begin{aligned} v_{n+1,j} = v_{n,j} - \frac{\Delta t}{\Delta x} \left(\frac{3}{2} p_{n,j} v_{n,j} - 2 p_{n,j-1} v_{n,j-1} + \frac{1}{2} p_{n,j-2} v_{n,j-2} \right) \\ + \frac{\Delta t}{\Delta x^2} (v_{n,j+1} - 2v_{n,j} + v_{n,j-1}) + \Delta t \cdot f(v_{n,j}, c_{n,j}) \end{aligned} \quad (3)$$

Pour la variable c (VEGF) :

$$\begin{aligned} c_{n+1,j} = c_{n,j} + \frac{\Delta t}{\Delta x^2} (c_{n,j+1} - 2c_{n,j} + c_{n,j-1}) \\ + \Delta t \cdot g(x, u_h) \end{aligned} \quad (4)$$

Dans ces équations :

- $v_{n,j}$ représente la valeur approximative de la densité cellulaire des vaisseaux sanguins à l'emplacement x_j et au temps t_n .
- $c_{n,j}$ représente la valeur approximative de la concentration de VEGF à l'emplacement x_j et au temps t_n .
- $p_{n,j}$ représente la vitesse de propagation du flux.
- $f(v_{n,j}, c_{n,j})$ est une fonction décrivant la production des cellules endothéliales.
- $g(x, u_h)$ est une fonction décrivant la production de VEGF par la tumeur en fonction de la densité des cellules hypoxiques.

II.1.2 Equations de croissance tumorale et d'interaction entre les cellules hypoxiques et prolifératives

Les équations suivantes décrivent l'évolution des variables u_p et u_h qui modélisent respectivement la croissance des cellules tumorales prolifératives

et hypoxiques :

$$u_{p_{n+1},j} = u_{p_{n,j}} + \Delta t \cdot u'_p \quad (5)$$

$$u_{h_{n+1},j} = u_{h_{n,j}} + \Delta t \cdot u'_h \quad (6)$$

$$(7)$$

où u'_p est la dérivée de u_p par rapport au temps et u'_h celle de u_h

$$u'_p = r_p u_p \ln \left(\frac{K_0 + \beta v}{u_h + u_p} \right) + \underbrace{(\text{satur}(K_0 + \beta \max(v)) - u_p) u_h}_{\text{flux } u_h \text{ vers } u_p} - \underbrace{(u_p - (\text{satur}(K_0 + \beta \max(v)))) u_p}_{\text{flux } u_p \text{ vers } u_h} \quad (8)$$

$$u'_h = r_h u_h \ln \left(\frac{K_0 + \beta v}{u_h + u_p} \right) - (\text{satur}(K_0 + \beta \max(v)) - u_p) u_h + (u_p - (\text{satur}(K_0 + \beta \max(v)))) u_p \quad (9)$$

Pour u'_h :

$r_h u_h \ln \left(\frac{K_0 + \beta v}{u_h + u_p} \right)$: représente la croissance intrinsèque des cellules tumorales hypoxiques.

$(\text{satur}(K_0 + \beta \max(v)) - u_p) u_h$ et $(u_p - (\text{satur}(K_0 + \beta \max(v)))) u_p$: représente les termes de flux qui utilise des conditions de saturation pour modéliser la transition entre les cellules tumorales proliférantes (u_p) et hypoxiques (u_h). Cela reflète le fait que les cellules hypoxiques peuvent se transformer en cellules proliférantes et vice versa en fonction des niveaux des cellules endothéliales.

Pour u'_p :

Elle suit une structure similaire à u'_h mais avec des signes inversés dans les termes concernant les flux de cellules hypoxiques et proliférantes.

On obtient donc le système d'équations différentielles suivant :

$$\begin{cases} v_t = f(v, c) + v_{xx} - (cxv)_x \\ f(v, c) = r_v \times \frac{c}{1+c} - d_v \times v \\ c_t = c_{xx} + g(x, u_h) \\ g(x, u_h) = \alpha u_h \\ u'_p = r_p u_p \ln \left(\frac{K_0 + \beta v}{u_h + u_p} \right) + (\text{satur}(K_0 + \beta \max(v)) - u_p) u_h - (u_p - (\text{satur}(K_0 + \beta \max(v)))) u_p \\ u'_h = r_h u_h \ln \left(\frac{K_0 + \beta v}{u_h + u_p} \right) - (\text{satur}(K_0 + \beta \max(v)) - u_p) u_h + (u_p - (\text{satur}(K_0 + \beta \max(v)))) u_p \\ chimi = kC \end{cases} \quad (10)$$

$chimi$ correspond à la variation de la quantité de chimiothérapie

Le terme de saturation est défini comme $\text{satur} = \frac{v}{\max(v)}$ où $\max(v) = \frac{r_v}{d_v}$.

Paramètres	Descriptions	Valeurs	références
r_p	Taux de prolifération des cellules tumorales proliférantes	0.08 J-1	arbitraire
r_h	Taux de prolifération des cellules tumorales hypoxiques	0.05 J-1	arbitraire
k_0	Constante déterminant la capacité de charge maximale	200×10^1 cellules	arbitraire
r_v	Taux de production des cellules endothéliales	0.5 J-1	arbitraire
d_v	Taux de dégradation du VEGF	0.05 J-1	arbitraire
β	Coefficient associé à l'augmentation de la capacité du milieu par la vascularisation	0.5 J-1	arbitraire
α	Coefficient associé à la production du VEGF par les cellules tumorales hypoxiques	0.05 J-1	Anderson et Chaplain
C	Concentration initiale du chimio	1000 mM	
k	taux de consommation de C	0.01 mM/cellule	arbitraire
N	nombre de points de discrétisation spatiale	166	arbitraire
Tmin-Tmax	position de la tumeur	45-55	arbitraire
xmin-xmax	Bornes spatiales de la simulation	0-70	arbitraire
dx	Taille de chaque intervalle spatial	$(x_{\max} - x_{\min}) / N$	arbitraire
tmax	temps maximal de la simulation	80	arbitraire
CFL	Nombre de Courant-Friedrichs-Lewy, condition de stabilité pour le pas de temps.	0.25	arbitraire
dt	Pas de temps de la simulation	$CFL * (dx ** 2)$	arbitraire
t	les valeurs temporelles discrétisées.	$(0, t_{\max}, dt)$ J	arbitraire

Table 1: Tableau des paramètres du modèle

III Simulation

III.1 Conditions initiales

Nous avons supposé que la tumeur se composait de cellules à la fois hypoxique et proliférantes, telle que $u_p(x, 0) = 2$ et $u_h(x, 0) = 1$ Nous sommes parties avec une quantité de cellules endothéliales et de VEGF nulle partout dans l'espace telle que $v(x, 0) = 0$ et $c(x, t) = 0$ ce qui nous semblait plus pertinent pour mieux évaluer l'effet du VEGF sur les vaisseaux.

III.2 Conditions au bord

Nous avons considéré qu'il n'y avait pas de sortie du modèle que les valeurs au bord N_0 étaient égales aux valeurs au bord N_{final}

III.3 Résultats des simulations du modèle de chimiotaxie

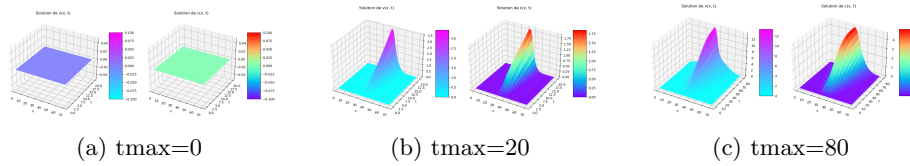


Figure 3: évolutions spatio temporelles de la quantité de cellules endothéliales et de la quantité de VEGF produit par la tumeur. Paramètres utilisés : paramètres du tableau (la tumeur est à la position xmin-xmax=30-40)

Dans ce modèle, le VEGF est produit en un point de l'espace où la tumeur est présente, les cellules endothéliales sont stimulées par le VEGF, qui agit comme un signal chimiotactique, attirant les cellules endothéliales vers les zones où il est présent en concentration élevée. Les cellules endothéliales prolifèrent et migrent

vers ces zones de concentration élevée de VEGF, favorisant ainsi la formation de nouveaux vaisseaux sanguins. Ce modèle permet aussi de quantifier la variation des cellules endothéliales, et la production de VEGF par la tumeur en fonction du temps. Et l'analyse du modèle montre une augmentation de la quantité de VEGF et des cellules endothéliales en fonction du temps. Ce qui colle assez fidèlement à la réalité .

III.4 Résultats des simulations du modèle d'interaction entre les cellules hypoxiques et prolifératives

Dans ce modèle, le VEGF est produit en un point de l'espace où la tumeur est présente, les cellules endothéliales sont stimulées par le VEGF, qui agit comme un signal chimiotactique, attirant les cellules endothéliales vers les zones où il est présent en concentration élevée. Les cellules endothéliales prolifèrent et migrent vers ces zones de concentration élevée de VEGF, favorisant ainsi la formation de nouveaux vaisseaux sanguins. Ce modèle permet aussi de quantifier la variation des cellules endothéliales, et la production de VEGF par la tumeur en fonction du temps. Et l'analyse du modèle montre une augmentation de la quantité de VEGF et des cellules endothéliales en fonction du temps. Ce qui colle assez fidèlement à la réalité.

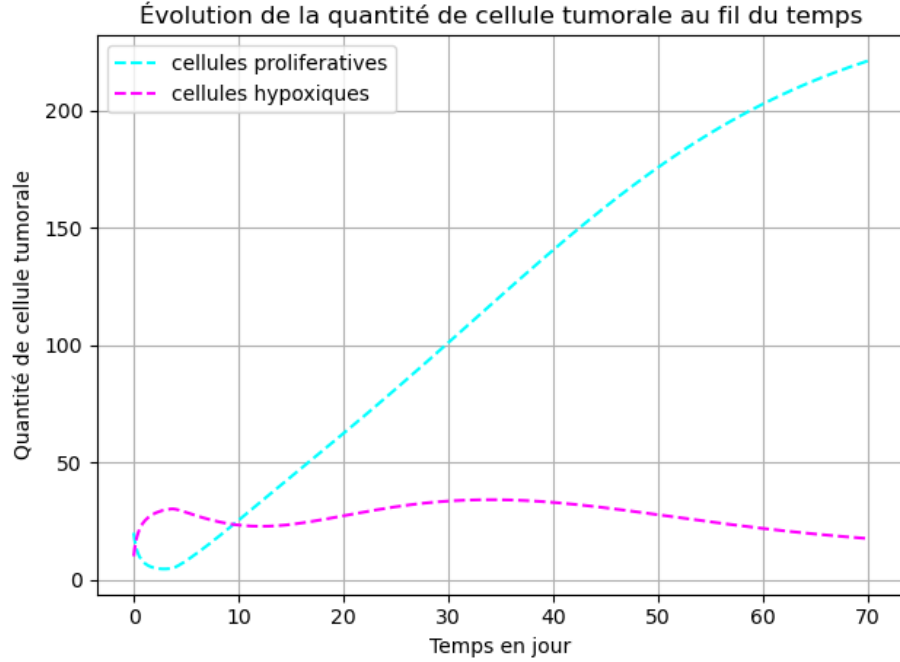


Figure 4: l'évolution temporelle de la quantité de cellules hypoxiques et prolifératives en fonction de leur interaction . Paramètres utilisés : paramètres du tableau (sauf $k_0 = 20$ au lieu de 200 qui est ajusté pour mieux apprécier , cette interaction tumorale)

L'analyse des résultats révèle une dynamique de croissance tumorale initialement similaire à celle observée en l'absence d'angiogenèse au cours des cinq premiers jours. Ce phénomène découle du faible niveau de vascularisation dans le milieu, conduisant les cellules prolifératives à entrer en hypoxie et à induire un flux vers le compartiment hypoxique. Dans ce contexte, les cellules hypoxiques libèrent du VEGF, initiant ainsi le processus d'angiogenèse. Cependant, après cinq jours, la tendance s'inverse, avec une diminution des cellules hypoxiques, qui deviennent inférieures en nombre aux cellules prolifératives au jour dix et restent inférieures jusqu'à la fin de la simulation. Ce changement est attribuable à la néovascularisation qui se produit en périphérie de la tumeur, laquelle s'intensifie au fil du temps. Cette vascularisation accrue alimente la croissance exponentielle des cellules prolifératives, qui bénéficient des nutriments fournis par les nouveaux vaisseaux pour amorcer leur expansion, qui ne sera limitée que par la capacité du milieu. Malgré la complexité des interactions cellulaires et des processus impliqués, ce résultat est assez proche de ce qui est observé lorsque seule la vascularisation périphérique est prise en compte. Cela souligne l'importance de la néovascularisation dans la croissance tumorale et permet de mieux comprendre ces mécanismes pour développer des approches thérapeutiques efficaces

contre le cancer.

III.5 Résultats des simulations du modèle de croissance tumorale avec Angiogenese et chimiothérapie

Nos données expérimentales sont tirées d'une étude menée par L. Yang et ses collègues, 2022, publiée dans la revue Med, l'utilisation combinée du régime cétogène et de la chimiothérapie perturbe le métabolisme et la croissance du cancer du pancréas. Cette étude suggère que l'approche combinée pourrait offrir de nouvelles stratégies pour améliorer les résultats cliniques chez les patients atteints de cancer du pancréas qui fait partie des plus mortels.

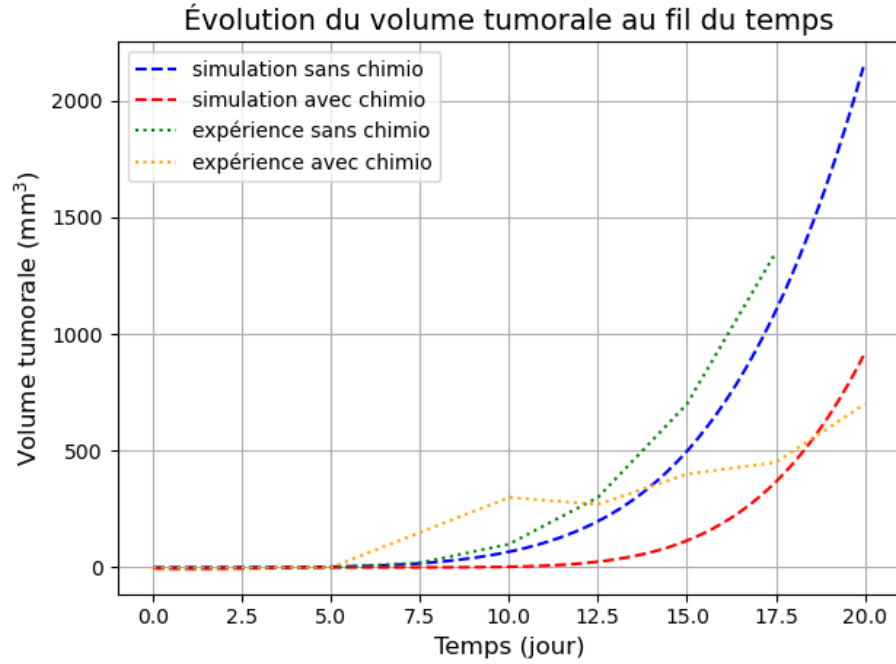


Figure 5: l'évolution temporelle de la quantité de cellules hypoxiques et prolifératives en fonction de leur interaction. Paramètres utilisés : paramètres du tableau (sauf $k_0 = 20$ au lieu de 200 qui est ajusté pour mieux apprécier, cette interaction tumorale)

Lorsqu'on confronte, le modèle théorique et le modèle expérimental, on constate que les prédictions du modèle théorique correspondent étroitement aux observations expérimentales, en effet on observe l'augmentation du volume tumoral en fonction du temps avec un décalage du côté du modèle théorique qui débute un peu plus tard que le modèle expérimental ce qui témoigne de la capacité du modèle à reproduire assez fidèlement les comportements observés

dans la réalité. Cette concordance renforce la validité et la fiabilité du modèle théorique, tout en soulignant son utilité dans la prédiction et la compréhension des phénomènes complexes associés à la croissance tumorale. Le volume tumoral croît de façon exponentielle en fonction du temps sans la chimiothérapie mais avec la chimiothérapie on observe une diminution de la vitesse de prolifération.

En ciblant spécifiquement les cellules tumorales prolifératives, la chimiothérapie inhibe leur prolifération et leur survie, limitant ainsi la croissance tumorale.

IV Discussion

IV.1 Paramètre du modèle

La majorité des valeurs de nos paramètres sont choisis arbitrairement pour coller au mieux à la réalité. Ces paramètres étant dépendant d'énormément de condition nous les avons choisis pour ne pas complexifier inutilement le modèle.

Les taux de croissance des cellules hypoxiques sont très faibles par rapport aux cellules hypoxiques car elles sont en état de quiescence.

Le temps de simulation est limité à 80 car au-delà la tumeur devient trop grosse pour la souris.

IV.2 Le modèle et la réalité

La croissance d'une tumeur dépend de beaucoup de facteurs notamment de l'âge, l'espèce, du tissu infecté, des caractéristiques propres à la tumeur à cause des mutations etc. Ce qui rend si difficile son traitement et la réalisation de modèle qui colle parfaitement à la réalité. Nous avons fait au mieux pour que chaque partie respectent fidèlement la réalité mais cela reste encore à améliorer

IV.3 Obstacles rencontrés

L'un des principaux obstacles a été la recherche documentaire, le domaine du cancer est l'un des domaines les plus documentés en médecine, avec une vaste quantité de recherches, d'études cliniques et de littérature scientifique disponibles. Ce qui peut paraître bénéfique mais devient vite laborieux, quand il faut trouver des données et des modèles types comme base. La plupart traitent de thérapies.

Et la complexité du processus d'angiogenèse et de la complexité d'une tumeur.

IV.4 Améliorations possibles

Notre modèle présente certaines limitations, notamment en ce qui concerne la représentation de l'angiogenèse. Des aspects importants tels que la haptotaxie, la maturation des vaisseaux sanguins et la production d'angiopoïétine ne sont pas pris en compte. De plus, le modèle ne tient pas compte du flux sanguin, et l'intégration des effets de la connectivité du réseau vasculaire et de la diffusion

de l'oxygène, avec une équation de diffusion similaire à celle du VEGF, pourrait permettre une croissance plus réaliste.

Une autre hypothèse de notre modèle est que le système vasculaire reste principalement périphérique à la tumeur. Cependant, dans les conditions réelles, la formation de vaisseaux sanguins à l'intérieur de la tumeur peut améliorer le transport de l'oxygène et permettre la croissance de tumeurs de taille plus importante et plus rapide.

De plus, la croissance tumorale dans les tissus réels induit une augmentation des pressions hydrostatiques et solides, ce qui peut entraîner la quiescence et la nécrose des cellules tumorales, ainsi que l'effondrement des vaisseaux sanguins. Une modélisation plus réaliste devrait donc prendre en compte explicitement les cellules nécrotiques et apoptotiques.

V Conclusion

Ce modèle théorique représente une tentative pour simuler et comprendre le processus complexe d'angiogenèse impliqué dans la croissance tumorale et la réponse aux traitements. En utilisant ces équations mathématiques et des simulations informatiques, ce modèle permet d'explorer différentes stratégies thérapeutiques et d'identifier les facteurs clés qui peuvent influencer le succès ou l'échec des traitements.

Bien que ce modèle soit basé sur des hypothèses et des approximations, et possédant des limites comme tout modèle théorique, il offre néanmoins des perspectives précieuses sur la manière dont les cellules tumorales interagissent entre elles et avec les vaisseaux sanguins, et comment ces interactions peuvent être influencées par la chimiothérapie.

Bibliography

- [1] Global Cancer Observatory. (2022). Statistics at a glance, 2022. In Global Cancer Observatory (p. 1) [Report]. <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/250-france-metropolitan-fact-sheet.pdf>
- [2] Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of Cancer: The next generation. *Cell*, 144(5), 646–674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- [3] Treps, L., & Gavard, J. (2015). L’angiogenèse tumorale: Quand l’arbre de vie tourne mal. In *médecine/sciences, Médecine/Sciences* (Vol. 31, Issue 11, pp. 989–995). <https://doi.org/10.1051/medsci/20153111013>
- [4] GUYOT, M. (2013). LES THERAPIES ANTI-ANGIOGÉNIQUES : ENTRE ESPOIR ET REALITE Vers l’identification de marqueurs prédictifs d’efficacité et de nouvelles cibles thérapeutiques dans le traitement du cancer du rein. THESE.
- [5] Lesart, A. (2013, November 13). Modélisation théorique du développement tumoral sous fenêtre dorsale : Vers un outil clinique d’individualisation et d’optimisation de la thérapie. <https://theses.hal.science/tel-01061838>
- [6] Anderson, A., & Chaplain, M. (1998). Continuous and discrete mathematical models of tumor-induced angiogenesis. *Bulletin of Mathematical Biology*, 60(5), 857–899. <https://doi.org/10.1006/bulm.1998.0042>
- [7] Stokes, C. L., Lauffenburger, D. A., & Williams, S. K. (1991). Migration of individual microvessel endothelial cells: stochastic model and parameter measurement. *Journal of Cell Science*, 99(2), 419–430. <https://doi.org/10.1242/jcs.99.2.419>
- [8] Hulzebos, J. A. (2017). Keller-Segel models for chemotaxis. In Jue Yan, Hailiang Liu, & Pablo Ra’ul Stinga, *Iowa State University*. <https://faculty.sites.iastate.edu/jyan/files/inline-files/Hulzebos-thesis.pdf>

- [9] Murray, J. D. (s. d.). Mathematical Biology. Springer Science & Business Media
- [10] Yang, L., TeSlaa, T., Ng, S., Nofal, M., Wang, L., Lan, T., Zeng, X., Cowan, A., McBride, M., Lu, W., Davidson, S., Liang, G., Oh, T. G., Downes, M., Evans, R., Von Hoff, D., Guo, J. Y., Han, H., & Rabinowitz, J. D. (2022). Ketogenic diet and chemotherapy combine to disrupt pancreatic cancer metabolism and growth. *Med*, 3(2), 119-136.e8. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2021.12.008>

VI Annexes

VI.1 Code python

VI.2 Gantt chart

Projet_pp_finale

May 15, 2024

MODELISATION ET SIMULATION

```
[1]: import numpy as np
import matplotlib.pyplot as plt
from mpl_toolkits.mplot3d import Axes3D
import math

#les paramètres
N = 166
Tmin=30
Tmax=40
xmin = 0
xmax = 70
dx = (xmax - xmin) / N
x = np.linspace(xmin, xmax, N + 1)
tmax = 20 # Temps maximal
CFL = 0.25
dt = CFL * (dx ** 2)
t=np.arange(0,tmax,dt)
M=len(t)

# Définir les constantes du modèle
r_p=0.08
r_h=r_p/10
k0=200
r_v=0.5
d_v=0.05
beta=0.5
alpha=0.05
k=0.01
k1=0.001
lamda= 0.01
C=1000
indices_tumeur=np.ones(len(x))
for i in range(len(x)):
    if x[i]<Tmin or x[i]>Tmax:
        indices_tumeur[i]=0

#fonctions

def pj_calcul(E,U):
```

```

        return (cold[E] - cold[U]) / (2 * dx)
        # nouvelle valeur de u
def cal_vnew_m(I,U,A,O,E,G,j,pj):
    """
    Calcule la nouvelle valeur de u à l'indice j.
    """
    pj1 = (cold[j] - cold[I]) / (2 * dx)
    pj2 = (cold[U] - cold[A]) / (2 * dx)
    return vold[j] - (dt / dx) * (pj * vold[j] * 3 / 2 - 2 * pj1 * vold[U] + 1/
    ↪ 2 * pj2 * vold[I]) + (dt / (dx ** 2)) * (
        vold[E] - 2 * vold[j] + vold[U]) + dt * f(vold[j],cold[j])
def cal_vnew_p(I,U,A,O,E,G,j,pj):
    """
    Calcule la nouvelle valeur de u à l'indice j.
    """
    pj1=(cold[O]-cold[j])/(2*dx)
    pj2=(cold[G]-cold[E])/(2*dx)
    return vold[j] + (dt / dx) * (pj*vold[j]*3/2-2*pj1*vold[E]+1/
    ↪2*pj2*vold[O]) + (dt / (dx **2)) * (
        vold[E] - 2 * vold[j] + vold[U])+dt*f(vold[j],cold[j])
# Initialisation des solutions u et c

vnew = np.zeros(N + 1)
cnew = np.ones(N + 1)
vold = np.zeros(N + 1)
cold = np.zeros(N + 1)
vtx=np.zeros((N+1,M))
ctx=np.zeros((N+1,M))
u_h=np.zeros(M)
u_p=np.zeros(M)
u_p_chimio=np.zeros(M)

#conditions initiales c
cnew[:int(N/3)] = 0#np.maximum(0,0.5 * np.sin((np.pi * np.arange(int(N/3))) / ↪
    ↪ (N/3)))
cnew[int(N/3):int(2*N/3)] = 0
cnew[int(2*N/3):] = 0 #np.maximum(0,0.5 * np.sin((np.pi * np.arange(int(2*N/3), ↪
    ↪ N+1)) / (N/3)))
# Condition initiale pour u
vnew[:int(N/3)] = 0
vnew[int(N/3):int(2*N/3)] = 0#np.maximum(0,-0.5 * np.sin((np.pi * np.
    ↪arange(int(N/3), int(2*N/3))) / (N/3)))
vnew[int(2*N/3):] = 0.0

u_h[0]=1
u_p[0]=2

```

```

vtx[:,0]=vnew
ctx[:,0]=cnew

i=1
maxv=r_v/d_v # le maximum de u disponible au niveau de la tumeur
maxvpuh=k0+alpha*maxv

def u_h_prime(u_h,u_p,v):
    satur= v/maxv
    return r_h*u_h*np.log((k0+beta*v) / (u_p+u_h)) -u
    ↳max(0,satur*maxvpuh-u_p)*u_h + max(0,u_p-satur*maxvpuh)*u_p
def u_p_prime(u_h,u_p,v):
    satur=v/maxv

    return r_p*u_p*np.log((k0+beta*v) / (u_p+u_h)) +u
    ↳(max(0,satur*maxvpuh-u_p)*u_h - max(0,u_p-satur*maxvpuh)*u_p)
    ↳#r_p*u_p*(1-(u_h+u_p)/(k0+alpha*v))
def chimi(C):
    return k*C
def f(v,c):
    """
    Fonction qui décrit la densité de u en fonction de c.
    """

    return r_v*c/(1+c)- d_v*v # equilibre = r_u*c/((1+c)*d_u), compris entre 0 et r_u/d_u
    ↳et r_u/d_u

    # la source de u est croissante avec c, nulle si c=0, et il y a de la dégradation

def g(x,u_h):
    if x<Tmin or x>Tmax:
        return 0
    else:
        return alpha*u_h
for temps in t[1:]:
    vold[:] = vnew[:]
    cold[:] = cnew[:]
    v_moy_tumeur=sum(vold*indices_tumeur)/sum(indices_tumeur) #somme des uold
    ↳dans la tumeur/nombre de termes de la somme = u moyen dans la tumeur
    u_h[i]=u_h[i-1]+dt*u_h_prime(u_h[i-1],u_p[i-1],v_moy_tumeur)
    u_p[i]=u_p[i-1]+dt*u_p_prime(u_h[i-1],u_p[i-1],v_moy_tumeur)
    u_p_chimio[0] = u_p[0]
    u_p_chimio[i]=u_p[i]-chimi(C)
    # Mise à jour de u et c

    max_speed=max((abs(cnew[2:]-cnew[:-2]))/(2*dx))
    if max_speed*dt/dx>1:

```

```

u_p_chimio[i]=u_p[i]-chimi(C)
    # Mise à jour de u et c

max_speed=max((abs(cnew[2:]-cnew[:-2]))/(2*dx))
if max_speed*dt/dx>1:
    print('erreur CFL')
    break

# Dans la boucle :
for j in range(3, N-2):
    I,U,A,O,E,G=j - 2,j - 1,j - 3,j + 2,j + 1,j + 3
    pj=pj_calcul(E,U)
    if pj >= 0:
        vnew[j] = cal_vnew_m(I,U,A,O,E,G,j,pj)
    else:
        vnew[j] = cal_vnew_p(I,U,A,O,E,G,j,pj)
j0=0
pj0=pj_calcul(1,N-1) #j=0
if pj0> 0:
    vnew[0]=cal_vnew_m(N-2,N-1,N-3,2,1,3,0,pj0)
else:
    vnew[0]=cal_vnew_p(N-2,N-1,N-3,2,1,3,0,pj0)
j1=1
pj1=pj_calcul(2,0) #j=1
if pj1> 0:
    vnew[1]=cal_vnew_m(N-1,N,N-2,3,2,4,1,pj1)
else:
    vnew[1]=cal_vnew_p(N-1,N,N-2,3,2,4,1,pj1)
j2=2
pj2=pj_calcul(3,1) #j=2
if pj2> 0:
    vnew[2]=cal_vnew_m(0,1,N-1,4,3,5,2,pj2)
else:
    vnew[2]=cal_vnew_p(0,1,N-1,4,3,5,2,pj2)
jN1=N-1
pjN1=pj_calcul(N,N-2) #j=N-1
if pjN1> 0:
    vnew[N-1]=cal_vnew_m(N-3,N-2,N-4,1,N,2,N-1,pjN1)
else:
    vnew[N-1]=cal_vnew_p(N-3,N-2,N-4,1,N,2,N-1,pjN1)
jN2=N-2
pjN2=pj_calcul(N-1,N-3)
if pjN2> 0:
    vnew[N-2]=cal_vnew_p(N-4,N-3,N-5,N,N-1,1,N-2,pjN2)
else:
    vnew[N-2]=cal_vnew_p(N-4,N-3,N-5,N,N-1,1,N-2,pjN2)
vnew[N]=vnew[0]

```

```

# nouvelle valeur de c
for j in range(1,N):
    cnew[j] = cold[j] + dt/dx**2 * (cold[j+1] -2*cold[j]+cold[j-1] ) + dt *u
-g(x[j],u_h[i-1])
    cnew[0]=cold[0]+ dt/dx**2 * (cold[1] - 2*cold[0]+cold[N-1] ) + dt*u
-g(x[0],u_h[i-1])
    cnew[N]=cnew[0]
    vtx[:,i]=vnew
    ctx[:,i]=cnew

i=i+1

# Affichage de la solution
plt.plot(x, vnew, 'bo-', label='v(x)')
plt.plot(x, cnew, 'g*-', label='c(x)')
plt.xlabel('x')
plt.ylabel('v(x, t),c(x, t)')
plt.title('tmax=20')
plt.legend()
plt.grid(True)
plt.show()
# figure 3D
custom_colors=['red','blue','yellow']
X, T = np.meshgrid(x, t)

fig = plt.figure(figsize=(12, 6))

# Première sous-figure pour v(x, t)
ax1 = fig.add_subplot(121, projection='3d')
surf1 = ax1.plot_surface(X, T, vtx.T, cmap='cool')
ax1.set_title('Solution de v(x, t)')
ax1.set_xlabel('x')
ax1.set_ylabel('t')
# Deuxième sous-figure pour c(x, t)
X, T = np.meshgrid(x, t)
ax2 = fig.add_subplot(122, projection='3d')
surf2 = ax2.plot_surface(X, T, ctx.T, cmap='rainbow')
ax2.set_title('Solution de c(x, t)')
ax2.set_xlabel('x')
ax2.set_ylabel('t')
fig.colorbar(surf1, ax=ax1, shrink=0.5, aspect=5)
fig.colorbar(surf2, ax=ax2, shrink=0.5, aspect=5)
plt.tight_layout()
plt.show()

plt.tight_layout()

```



```

plt.show()
plt.figure()
plt.plot(t,((u_h+u_p)*10)*0.02)**3, label='simulation sans chimio',
        linestyle='--', color='blue')
plt.plot(t,((u_p_chimio*10)*0.02)**3, label='simulation avec chimio',
        linestyle='--', color='red')
plt.plot([0,5,7.5,10,12.5,15,17.5],[0,0,20,100,300,700,1350],label='expérience
        sans chimio', linestyle=':', color='green')
plt.plot([0,5,7.5,10,12.5,15,17.5,20],[0,0,150,300,270,400,450,700],label='expérience avec chimio',
        linestyle=':', color='orange')
plt.xlabel('Temps (jour)', fontsize=12)
plt.ylabel('Volume tumorale (mm$^3$)', fontsize=12)
plt.title('Évolution du volume tumorale au fil du temps', fontsize=14)
plt.grid(True)
plt.legend()
plt.tight_layout()
plt.show()

#figure u_h et u_p
plt.figure()
plt.plot(t, (u_p*10), label='cellules prolifératives', linestyle='--',
        color='aqua')
plt.plot(t, (u_h*10), label='cellules hypoxiques', linestyle='--',
        color='magenta')
plt.xlabel('Temps en jour')
plt.ylabel('Quantité de cellule tumorale')
plt.title('Évolution de la quantité de cellule tumorale au fil du temps')
plt.grid(True)
plt.legend()
plt.tight_layout()
plt.show()

```

