

Modélisation des tumeurs cérébrales

UE Stage

Laura FUENTES VICENTE
Année 2021

IJCLAB – CNRS
Adresse : Rue des Adeles bât 440
Maître de Stage : Mathilde BADOUAL
Enseignant Référent : Sabir JACQUIR
Directeur du laboratoire : Achille STOCCHI

Remerciements

En premier lieu, je tiens à remercier Mathilde Badoual, de m'avoir offert l'opportunité de travailler sur un sujet si passionnant. De m'avoir bien accueilli et de m'avoir autant appris pendant ce mois et demi, de m'avoir encouragé à développer mes propres idées et m'avoir donné la confiance en moi-même qui me manquait.

Je voulais également remercier Sabir Jacquir pour ses corrections et son aide lors de la structuration de mon rapport.

J'aimerais remercier également ma famille, qui m'a soutenu inconditionnellement malgré la distance, mes amis pour m'avoir fait sentir part d'une petite famille en étant si loin. Je tiens à remercier spécialement Diego José Rivera, Javier Pelegrin, Nicolás Lindstrom, Ana Guijarro et Enki Bachelier pour leur aide et support.

Cette expérience a été sans aucun doute une opportunité unique pour moi. J'ai eu l'occasion de mettre à l'épreuve mes capacités et limites, de me connaître et surtout de découvrir un domaine dans lequel projeter mon avenir.

Je voulais finalement souhaiter beaucoup de chance pour la suite, et tout mon support à toute l'équipe du IJCLab.

Glossaire

DLGG : Diffusive-Low Grade Gliomas

ADN : Acide désoxyribonucléique

WHO : World Health Organization

MRI : Magnetic Resonance Imaging

DSB : Double-strand-breaks, lésions au niveau de la double chaîne d'ADN

SSB : Single-strand-breaks, cassures au niveau d'une seule chaîne d'ADN

RT : Radiothérapie

1-D : une dimension

3-D : trois dimensions

Condition initiales données par la marche : vecteur U_0 contenant des 0 partout sauf pour les deux premières valeurs du vecteur

Conditions initiales données par la gaussienne : vecteur rempli avec les formules données par l'équation ((3) p.7)

$\rho(x, t)$: Densité cellulaire du tumeur au point de l'espace x au temps t

Mat : Matrice tridiagonale (Voir p.7)

D : Coefficient de diffusion (en mm^2/an)

κ : Coefficient de prolifération (en $/\text{an}$)

M : taux de mort des cellules ayant été atteintes par la RT (en $/\text{an}$)

p : proportion des cellules tumorales atteintes par la RT

C^* : Seuil de détection du Scanner

$\rho(x, t)$: Densité tumorale au point de l'espace x au moment t

C_m : concentration maximale de cellules tumorales supportées

C : ratio de la concentration cellulaire du gliome (mm^2/an)

$C_n(x, t)$: Densité tumorale des cellules non atteintes par la RT au point de l'espace x au temps t

$C_d(x, t)$: Densité tumorale des cellules atteintes par la RT au point de l'espace x au moment t

L : Longueur de la boîte représentant le cerveau (en mm)

Nb_{it} : nombre d'itérations de la fonction

Δt : pas du temps $\frac{t_{total}}{Nb_{it}}$ (en ans)

Δx : pas de l'espace ($\frac{L}{N-1}$) (en mm)

ΔC : opérateur de Laplace 1-dimensionnel ($\Delta = \frac{\partial^2}{\partial x^2}$)

α : $\frac{D\Delta t}{(\Delta x)^2}$

ρ_i^n : discrétisation de la densité au point de l'espace i au moment t $\rho(i\Delta x, n\Delta t)$

$\phi(t)$: fonction associée au rayon tumoral au moment t

U_0 : vecteur contenant les conditions initiales

t_0 : moment $t=0$ fixé (en ans)

Δg : Intervalle désignant le temps au bout duquel la valeur minimale du rayon est atteinte après une session de RT (en ans)

ΔG : Intervalle désignant le temps au bout duquel le rayon retourne à sa valeur initiale après une session de RT (en ans)

Table des matières

1	Introduction :	5
2	Matériel et Méthodes :	6
2.1	Le modèle de diffusion-prolifération	6
2.2	La diffusion	6
a)	Discrétisation de la diffusion	6
b)	Conditions initiales et solution exacte	7
2.3	La diffusion-prolifération	7
a)	La discrétisation de la Diffusion-Prolifération	7
b)	Solution exacte	8
c)	Calcul du rayon	8
d)	Calcul de la vitesse de front	8
2.4	Application de la Radiothérapie	9
3	Résultats :	9
3.1	Sans la Radiothérapie	9
a)	Processus de Diffusion prolifération	9
b)	Phase Silencieuse	10
3.2	Après l'application de la Radiothérapie	11
a)	Profils après une session de Radiothérapie	11
b)	Étude des paramètres p et M	11
4	Conclusion et Discussions :	13
5	Bibliographie :	14
6	Annexe	15
a)	Modes d'action et effets de la radiation	15
b)	Figures de la Diffusion et de la prolifération	15
c)	Calcul du t_{lim}	15
d)	Influence en second plan des paramètres p et M	16
e)	Lien vers les codes sources Python	16

1 Introduction :

Les tumeurs sont de façon générale définies par une grosseur plus ou moins volumineuse due à une multiplication excessive de cellules malignes et bénignes [1] . Les principales différences entre les tumeurs malins et bénins sont : limitation, présence ou absence de capsule, ressemblance histologique au tissu d'origine, régularité cellulaire, vitesse de croissance, affectation aux tissus voisins, récurrence après exérèse et possibilité de métastase [2] . Les cellules tumorales malignes ont plusieurs propriétés parmi lesquelles on peut distinguer [3] : 1) Capacité à maintenir une prolifération chronique grâce au contrôle de la production de facteurs mitogènes permettant le déroulement du cycle 2) Insensibilité aux signaux inhibiteurs de croissance 3) Envahissement des tissus voisins 4) Capacité de réplication indéfinie impliquant une immortalité 5) Induction d'angiogénèse permettant la vascularisation du tumeur et donc permettant au tumeur de se développer plus efficacement 6) Résistance au phénomène d'apoptose. Les tumeurs peuvent affecter plusieurs cellules de différents organes et tissus d'un organisme. Cependant, on va se concentrer ici sur un type de tumeur particulier affectant les cellules gliales.

Les gliomes sont des tumeurs localisées dans le système nerveux central aux dépens des cellules gliales, et diffèrent ainsi selon les cellules d'origine (astrocytes, oligodendrocytes, et microgliaocytes). D'après les publications du WHO 2007 et 2016 [4] [5] , la classification des gliomes peut s'effectuer sur une échelle de I à IV en fonction de critères histologiques et génétiques (mutation du gène IDH1 et la co-déletion 1p/19q). On peut donc distinguer, les gliomes de bas grade (I et II), gliomes anaplastiques (grade III) et glioblastomes (grade IV).

Dans notre étude on traitera particulièrement les gliomes diffus de bas grade (DLGG, Diffuse Low-Grade Gliomas), dénommés comme gliomes de grade II par le WHO [4] [5]. Les DLGG appartiennent aux tumeurs cérébrales primaires, et affectent majoritairement les jeunes adultes. Les DLGG se définissent au début par une croissance lente et linéaire, un caractère infiltrant et absence d'angiogénèse. Néanmoins, après plusieurs années d'évolutions et même en présence de traitement, on remarque une accentuation de l'agressivité et présence d'angiogénèse. On remarque de même une possibilité de transformation en tumeur malin, d'où la difficulté à leur caractérisation comme bénins ou malins. En effet, les gliomes et DLGG posent de nombreux défis à plusieurs échelles en raison de leur nature diffuse, infiltrante et prolifératrice. On peut distinguer, lors de la définition du taux de croissance, taux de prolifération et diffusion, [6] , la dichotomie migration-prolifération lors de la représentation de la densité cellulaire [7] .

Plusieurs traitements peuvent être mis en place chez les patients atteints. Parmi ces traitements on distingue, la chirurgie de résection, cependant sa mise en place et son succès restent limités. En effet la localisation de la tumeur rend la chirurgie difficile, et même dans les cas favorables, le caractère diffusif et invasif des gliomes est la raison majeure des récurrences de tumeurs post-opératoires [6]. D'autre part, la chimiothérapie et la radiothérapie. La radiothérapie constitue l'un des traitements les plus utilisés à l'heure d'aujourd'hui. La radiation est un agent physique utilisé pour détruire les cellules cancéreuses et bloquer leur habilité à se diviser et proliférer. Son mode d'action consiste à irradier et déposer de l'énergie dans les cellules par voie externe et interne [8]. La radiation a pour cible l'ADN cellulaire et peut agir d'une part par voie directe, en causant des cassures sur la double chaîne d'ADN (irréparables et impliquant la mort cellulaire) ou sur une seule chaîne d'ADN (dont la réparation peut être possible par la cellule tumorale et donc une possibilité de survie cellulaire). D'autre part, on distingue l'effet indirect, provoquant des cassures (au niveau de la double ou simple chaîne d'ADN) à travers la création de radicaux libres (Voir Annexe a Figure A p.15). Cependant des investigations s'avèrent encore nécessaires dans le domaine, non seulement pour améliorer le rendement du traitement, mais aussi pour réduire l'impact sur les cellules saines, d'où l'intérêt de la modélisation. Les traitements individualisés se sont avérés un indice clé dans l'amélioration des interventions oncologiques. Ce concept consiste à étudier et optimiser selon différents paramètres (âge, localisation de la tumeur etc.) les meilleures

solutions en fonction de chaque cas clinique [9].

À partir de cette modélisation, on cherche à établir un ensemble de paramètres qui permettent de dicter, quand et où le traitement sera plus efficace sur le patient. Grâce à ces résultats, on pourrait répondre aux défis suscités par la Radiothérapie (RT), diminuer l'impact négatif en même temps qu'on maximise son rendement sur le patient, et permettre d'une certaine manière de contribuer au développement de traitements individualisés.

Pour répondre à ceci, on utilisera un modèle de migration-prolifération basé sur l'équation de Fisher-Kolmogorov (Voir équation (1) p.6), décrivant la croissance de la densité cellulaire de DLGG sans traitement RT, puis dans un deuxième temps, on ajoutera l'effet de la RT. Dans le but de simplifier le modèle de l'oedème [10], on se limitera à la modélisation de la densité des différentes cellules tumorales sous l'effet de la RT basé sur le modèle de la fraction de l'oedème [10] et les travaux de Perez Garcia [11].

2 Matériel et Méthodes :

2.1 Le modèle de diffusion-prolifération

Notre modèle de diffusion prolifération a été développé à partir de l'équation de réaction-diffusion non linéaire de Fisher-Kolmogorov. Cette dernière a été initialement utilisée pour décrire le modèle stochastique représentant la propagation d'un allèle dominant dans une population. Elle est également conçue comme l'extension naturelle de la croissance logistique d'un modèle de population, quand celle-ci se disperse via diffusion linéaire [12]. Cette équation est caractérisée par une partie représentant la diffusion des cellules puis une partie modélisant la prolifération cellulaire.

Pour décrire la croissance de la densité cellulaire du gliome sans l'effet de la RT on utilisera l'équation de prolifération-diffusion simple :

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = D\Delta\rho + \kappa\rho(1 - \rho) \quad (1)$$

Parmi les paramètres, on distingue $\rho(x, t)$ correspondant à la concentration de cellules tumorales. Cette définition est possible grâce à la concentration maximale de cellules tumorales supportées par le tissu C_m et le ratio de la concentration cellulaire du gliome C ($\rho(x, t) = \frac{C}{C_m}$). D représente le coefficient de diffusion (en mm^2/an) considéré comme constant et uniforme dans l'espace. κ est le coefficient de prolifération (en $1/\text{an}$). Et finalement, ΔC constitue l'opérateur de Laplace 1-dimensionnel où ($\Delta = \frac{\partial^2}{\partial x^2}$).

2.2 La diffusion

a) Discrétisation de la diffusion

Pour commencer, on ne considérera que la partie de la diffusion représentée (en 1-D) par :

$$\frac{\partial \rho(x, t)}{\partial t} = D \frac{\partial^2 \rho(x, t)}{\partial x^2} \quad (2)$$

Les conditions initiales sont représentées par : $\rho(0, t) = \rho_0$ représentant à tout instant t , la densité

cellulaire au centre la tumeur, et $\rho_{i-1} = \rho_{i+1}$ pour $i = 0$ (ρ_{-1} étant un point fictif)

On prend un intervalle $I=[0, L]$, L étant la longueur de la boîte (représentant le cerveau). Soit N la taille de la moitié de la tumeur. On définit $\Delta x = \frac{L}{N-1}$ le pas du vecteur espace, et Δt le pas du vecteur temps (devant être suffisamment petit pour éviter des grands erreurs). Pour $i \in \mathbb{N}$ si $i\Delta x \geq L$ on sort de l'espace représentant la tumeur et la densité cellulaire de la tumeur devient forcément nulle.

Soit $\rho(x, t)$, la forme discrétisée de notre fonction, $\forall n \in \mathbb{N}, n \geq 0$ et $\forall i$ vérifiant $i\Delta x \leq L$ et $i\Delta x \geq 0$ on a $\rho_i^n = \rho(i\Delta x, n\Delta t)$. On pose également $\alpha = \frac{D\Delta t}{(\Delta x)^2}$

La dérivée de $\rho(x, t)$ par rapport au temps au point $i\Delta x$ est définie par $\rho_i^{n+1} - \rho_i^n$. On définit de même la dérivée seconde par rapport à x au moment $(n+1)\Delta t$ par $(\rho_{i+1}^{n+1} - \rho_i^{n+1}) - (\rho_i^{n+1} - \rho_{i-1}^{n+1}) \Leftrightarrow \rho_{i+1}^{n+1} + \rho_{i-1}^{n+1} - 2\rho_i^{n+1}$

On obtient alors par récurrence, la valeur de ρ_i^n (la densité cellulaire au point $i\Delta x$ et moment $n\Delta t$) en fonction du terme ρ_i^{n+1} (la densité cellulaire au point $i\Delta x$ et moment $(n+1)\Delta t$) :

$$\rho_i^{n+1} - \rho_i^n = \alpha(\rho_{i+1}^{n+1} + \rho_{i-1}^{n+1} - 2\rho_i^{n+1}) \Leftrightarrow \rho_i^n = \rho_i^{n+1}(1 + 2\alpha) - \alpha\rho_{i+1}^{n+1} - \alpha\rho_{i-1}^{n+1}$$

Le choix de l'équation au moment $n+1$ nous permet d'obtenir un schéma stable, sans avoir à vérifier $\frac{D\Delta t}{(\Delta x)^2} \leq \frac{1}{2}$. En effet, lors qu'on choisit le temps $n+1$, on obtient une dérivée seconde par rapport à x centrée sur i , ce qui nous permet d'obtenir un schéma stable. Ceci est expliqué en détail sur Numerical Recipes [13]

Par la suite, on définira la matrice tridiagonale $Mat \subset M_n(\mathbb{R})$, avec

$$Mat_{i,j} = \begin{cases} 1 + 2\alpha & \text{si } i = j \\ -\alpha & \text{si } i + 1 = j \text{ ou } i - 1 = j \\ 0 & \text{sinon} \end{cases}$$

Je tiens à préciser que pour des raisons de calcul, on déplacera le terme $-\alpha$ en position fictive $Mat_{0,-1}$ en position $Mat_{0,1}$. On définira de même U_0 le vecteur avec les conditions initiales. On calculera chaque solution à l'aide de la méthode donnée par [13]

b) Conditions initiales et solution exacte

Pour tester le bon fonctionnement de notre fonction, on utilisera les conditions initiales suivantes à $t=0$ ans pour définir U_0 en tout point de l'espace :

$$\rho(x, t = 0) = \exp\left(\frac{-x^2}{4Dt_0}\right) \quad (3)$$

Ceci nous permettra par la suite de comparer la valeur numérique de notre solution au temps total à la solution exacte suivante (Voir Figure 1 p.9) :

$$\rho(x, t) = \left(\frac{t_0}{t + t_0}\right)^{1/2} \exp\left(\frac{-x^2}{4D(t + t_0)}\right) \quad (4)$$

2.3 La diffusion-prolifération

a) La discrétisation de la Diffusion-Prolifération

L'équation discrétisée au moment $n+1$ fixé et dans le point de l'espace i prend la forme :

$$\rho_i^{n+1} = \rho_i^n + \kappa\rho_i^n(1 - \rho_i^n) \quad (5)$$

Pour représenter l'effet de la diffusion et la prolifération U_i^{n+1} au moment $n+1$ et au point de l'espace i en fonction de la valeur numérique U_i^n , on commence par appliquer l'effet de la diffusion, on stockera le résultat dans un vecteur temporel U_i^* que l'on utilisera comme support pour calculer ensuite l'effet de la prolifération.

b) Solution exacte

La solution exacte de l'équation sans terme de saturation en tout point de l'espace, au temps final, est donnée par l'équation :

$$\rho(x, t) = \left(\frac{t_0}{t + t_0}\right)^{1/2} \exp\left(\frac{-x^2}{4D(t + t_0)}\right) \exp(\kappa t) \quad (6)$$

On utilisera cette équation pour comparer notre solution numérique au temps final à la solution exacte. Cependant, cette solution exacte tend vers l'infini en raison du terme $\exp(\kappa t)$, ce qui limite grandement la comparaison et ne reste comparable que pour des petites densités ou des petits coefficients de prolifération, ce qui n'est plus réaliste.

c) Calcul du rayon

Le seuil de détection $C^*=0.07$ du scanner MRI nous permettra par la suite, de calculer le rayon de la tumeur. Pour cela, on appliquera à chaque temps fixé, une fonction qui renverra l'indice du premier terme égal au seuil de détection (C^*). En raison des difficultés pour trouver des valeurs de notre fonction tombant exactement sur la valeur C^* , on analysera le moment où la valeur C^* est entre deux indices consécutifs, puis on assignera le point milieu des deux indices multiplié par Δx , comme le rayon. À partir de ce calcul, on représentera l'évolution du rayon tumoral en fonction du temps, $\phi(t)$, où t est ici le temps en années.

d) Calcul de la vitesse de front

Pour commencer, on effectuera le calcul de la pente associée à la courbe du rayon. À partir de la formule du coefficient directeur : $a = \frac{\phi(t+4) - \phi(t-4)}{(t+4) - (t-4)}$ où $\phi(t)$ désigne la fonction associée au rayon tumoral au moment t . Le choix des termes $t - 4$ et $t + 4$ permet d'établir une symétrie au niveau de t , lors du calcul de la pente, et permet de limiter dans une certaine mesure les oscillations associées aux fluctuations entre des termes successifs. L'étude de la solution exacte nous permet de mettre en évidence la relation entre différents paramètres comme par exemple κ , dans l'évolution du rayon tumoral, ou même la vitesse de front.

L'équation de la solution exacte de diffusion prolifération nous permet de déterminer les formules suivantes, valables pour des conditions initiales sans terme de saturation ($1-C$), autrement dit, de la courbe gaussienne :

$$\begin{aligned} \rho(x, t) &= \left(\frac{t_0}{t + t_0}\right)^{1/2} \exp\left(\frac{-x^2}{4D\kappa(t + t_0)}\right) \exp(\kappa t) \Leftrightarrow C^* = \rho(x, t) = \left(\frac{t_0}{t + t_0}\right)^{1/2} \exp\left(\frac{-x^2}{4D\kappa(t + t_0)} + \kappa t\right) \\ &\Leftrightarrow x^2(t) = (-\ln(C^* \frac{t_0}{t+t_0})^{1/2} + \kappa t) 4D(t + t_0) \Rightarrow \lim_{t \rightarrow +\infty} x^2(t) \sim \kappa t 4Dt \sim 4\kappa D t^2 \\ &\Rightarrow x(t) \sim 2\sqrt{\kappa D t} \end{aligned}$$

2.4 Application de la Radiothérapie

La modélisation de la densité cellulaire de la tumeur sous l'effet de la RT a été représentée en deux parties interagissant entre elles dont leur addition représente la population totale. D'une part, on a la densité cellulaire, qui est représentée par des cellules capables de proliférer et migrer, c'est à dire les cellules tumorales non atteintes par le traitement (C_n), puis d'autre part, la densité cellulaire des cellules tumorales atteintes par le traitement, (C_d), toujours capables de diffuser [14] :

$$\begin{cases} \frac{\partial C_n}{\partial t} = D\Delta C_n + \kappa(1 - C_n - C_d)C_n \\ \frac{\partial C_d}{\partial t} = D\Delta C_d - MC_d \end{cases} \quad (7)$$

Parmi les paramètres on distingue $C(x, t)$ correspondant à la concentration de cellules tumorales non affectées et $C_d(x, t)$ les cellules tumorales atteintes par la RT au moment t et à la localisation spatiale x . Pour appliquer l'effet de la Radiothérapie on considérera deux paramètres de façon principale, p , représentant la proportion de cellules atteintes par la Radiothérapie, et M (en /an), représentant le taux de mort des cellules atteintes par le traitement. Par la suite, on créera un vecteur contenant les cellules futurement endommagées par la radiothérapie (U_d). Avec des valeurs nulles jusqu'au moment de la radiothérapie. Puis un vecteur avec la fraction de cellules non affectées par la radiothérapie (U_n), contenant le valeurs de la tumeur jusqu'au moment de la radiothérapie. On appliquera ainsi sur chacun des vecteurs les équations (Voir équations 7.a et 7.b p.9).

3 Résultats :

3.1 Sans la Radiothérapie

a) Processus de Diffusion prolifération

Je vous dirige vers la partie Annexe pour les profil de la Diffusion et de la prolifération (Voir Annexe b Figure B.a et B.b p.15). La comparaison du processus de diffusion au profil donné par la solution exacte (Voir Figure 1 p.9)(Voir Annexe e p.16 (Partie Codes Python p.3)) :

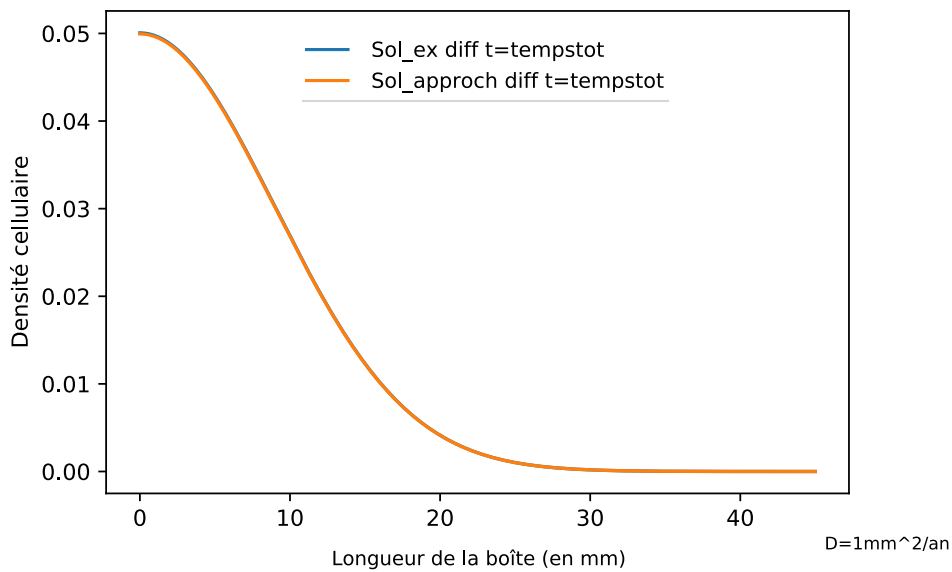
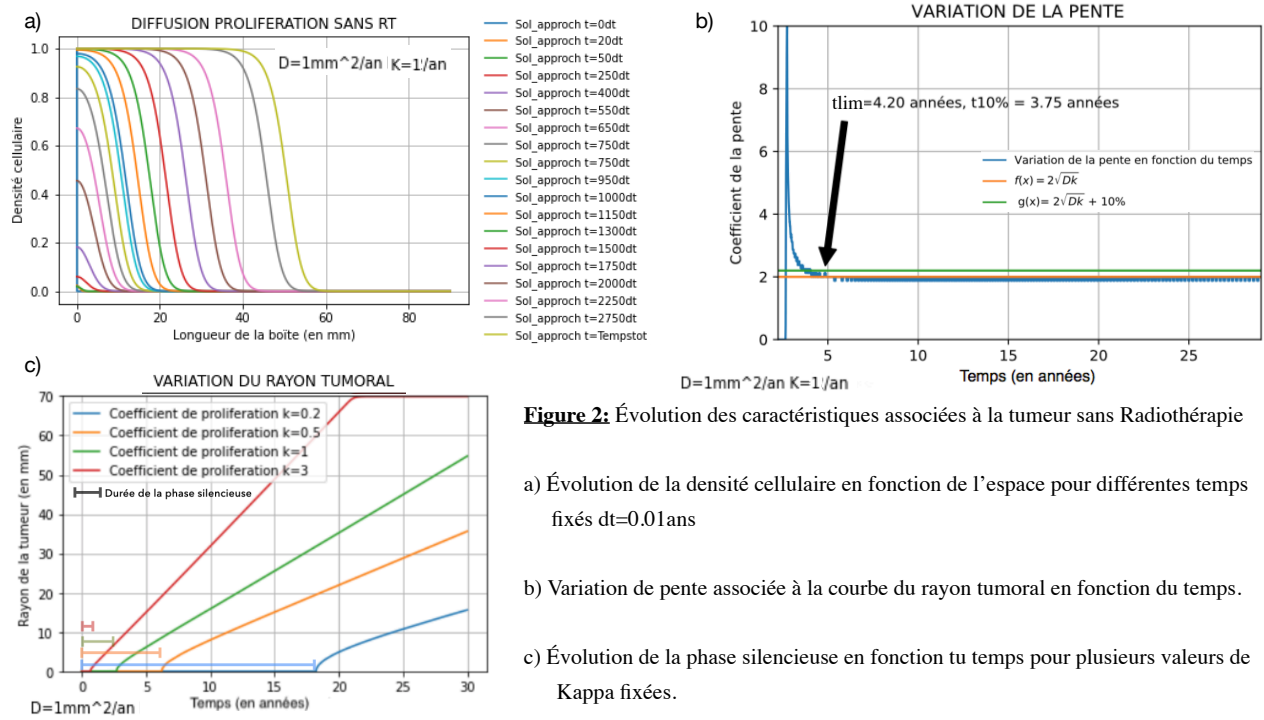


Figure 1: Profil de la densité cellulaire sous l'effet de la diffusion en fonction de l'espace. Comparaison de la solution approchée et la solution exacte pour le processus de diffusion pour la valeur du coefficient de Diffusion $D=1\text{mm}^2/\text{an}$

J'ai représenté l'évolution du processus de diffusion prolifération sans Radiothérapie (voir Figure 2.a p.10)(Voir Annexe e p.16 (Partie Codes Python p.7)). En partant des condition initiales de la marche, on observe une brusque diminution de la densité cellulaire au tout début. Au bout d'un certain temps, on constate que la densité cellulaire commence à augmenter au centre jusqu'à atteindre la saturation en 1.0. À partir de ce moment, on observe une diffusion et une prolifération partant du centre. L'allure du rayon est représentée par la figure suivante (Voir Figure 2.c p.10)(Voir Annexe e p.16 (Partie Codes Python p.7)). On va choisir pour cette description $\kappa = 1$ /an. On constate qu'au début, le rayon est nul, puis commence au bout d'un certain temps à croître linéairement. Afin de mieux pouvoir voir les variations au sein de la courbe du rayon, j'ai représenté l'évolution de la pente (Voir Figure 2.b p.10)(Voir Annexe e p.16 (Partie Codes Python p.7)). En effet, on remarque que la vitesse de croissance du rayon est très importante. Cependant, cette dernière diminue en fonction du temps et plafonne en atteignant une vitesse constante $2\sqrt{D\kappa}$. On a défini la valeur t_{lim} comme étant le moment au bout duquel le rayon tumoral commence à croître de façon constante. On précisera son calcul en Annexe (Voir Annexe c).



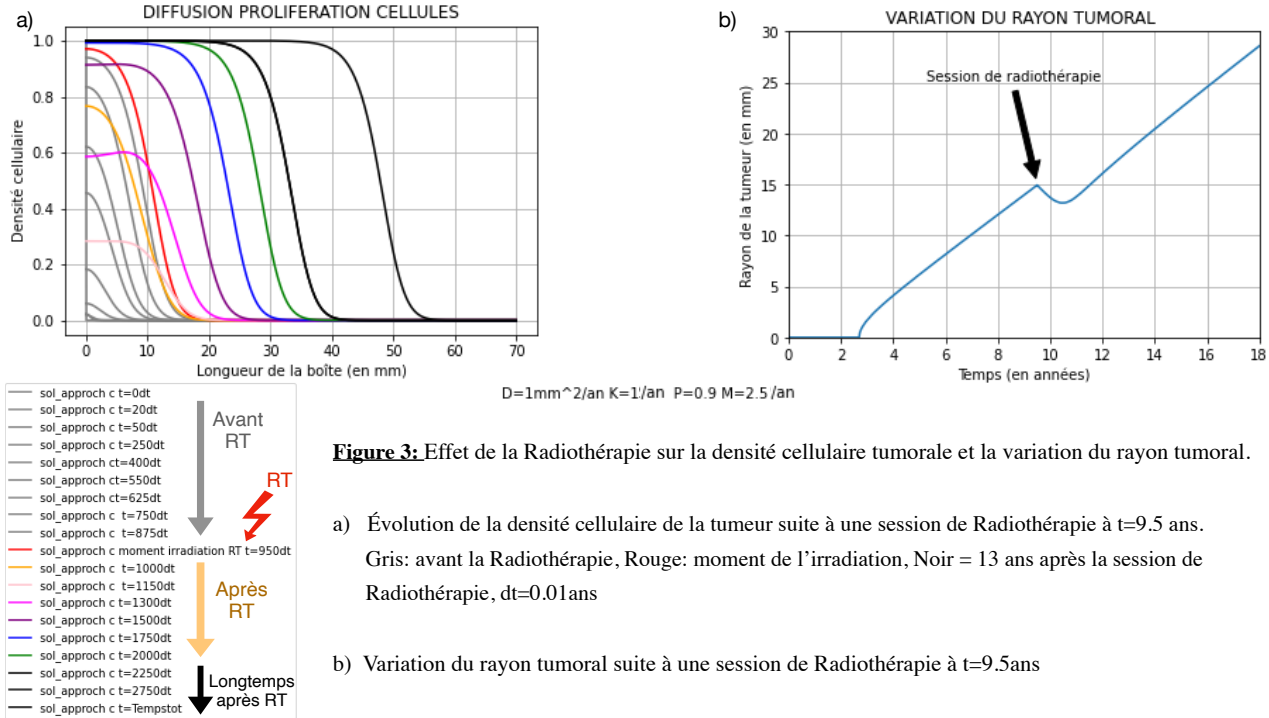
b) Phase Silencieuse

On appelle, phase silencieuse, l'intervalle de temps pour lequel le rayon tumoral évolue mais reste en dessous du seuil de détection, et donc, la tumeur est indétectable (Voir Figure 2.c p.10). L'étude en profondeur de la solution exacte peut nous permettre de mettre en évidence la relation des paramètres comme κ , dans l'évolution de cette phase silencieuse. À partir du développement (Voir 2.5.d p.8), on obtient $x^2(t) = (-\ln(C^* \frac{t_0+t}{t+t_0})^{1/2} + \kappa t)4D(t+t_0)$. Donc, pour $\kappa t \leq \ln(C^* (\frac{t_0+t}{t_0})^{1/2})$ (resp $\kappa t \geq \ln(C^* (\frac{t_0+t}{t_0})^{1/2})$), le rayon tumoral est en dessous du seuil de détection (resp. en dessus). On retrouve alors le moment à partir duquel le rayon tumoral devient détectable à partir de l'équation, et par conséquent l'intervalle de la phase silencieuse à partir de la formule dépendante de κ : $\kappa t = \ln(C^* (\frac{t_0+t}{t_0})^{1/2})$ (Voir Figure 2.c p.10). Comme expliqué au point (Voir 2.4.d p.8), la solution exacte utilise des conditions initiales sans terme de saturation $(1-C)$, ce qui n'est pas notre cas. Dans ce dernier, on ne peut espérer qu'un résultat proche à celui de la gaussienne.

3.2 Après l'application de la Radiothérapie

a) Profils après une session de Radiothérapie

L'effet de la Radiothérapie se traduit sous forme d'une forte diminution de la densité cellulaire (Voir Figure 3.a couleur Jaune et Rose p.11), suivie d'une ré-augmentation au bout d'un certain temps (Voir Figure 3.a courbes violette, bleue et verte p.11), conduisant à nouveau à la saturation des tissus (Voir Figure 3.a courbes noires p.11). (Voir Annexe e p.16 (Partie Codes Python p.12))



Lorsque l'on applique la fonction calculant le rayon de la tumeur sur ce nouveau profil (Voir Figure 3.b p.11), on remarque une diminution du rayon, à l'origine d'un creux, puis une ré-augmentation du rayon tumoral au bout d'un certain intervalle de temps.

b) Étude des paramètres p et M

Pour la suite, j'ai décidé d'étudier l'influence des paramètres p et M sur le rayon tumoral après la radiothérapie. Pour cela, on analysera des caractéristiques particulières, notamment, la variation du rayon et de la pente, les intervalles ΔG (se traduisant par un gain de temps de vie en raison du ralentissement de l'évolution du rayon tumoral) et la valeur du rayon minimal après la RT.

En fixant la valeur du taux de mort M à $2.5 / \text{an}$ et testant plusieurs valeurs de p , on constate l'influence de p sur la durée de l'intervalle ΔG (Voir Figure 5.a, 5.b p.12). Ce qui se traduit biologiquement par une durée plus étendue de l'efficacité du traitement.

On remarque clairement que ΔG varie en fonction de p (Voir Figure 5.c p.12), alors que les valeurs du rayon minimal ont une allure identique à valeurs dépendantes de M (Voir Annexe d Figure C.a p.16). (Voir Annexe e p.16 (Partie Codes Python p.35–48))

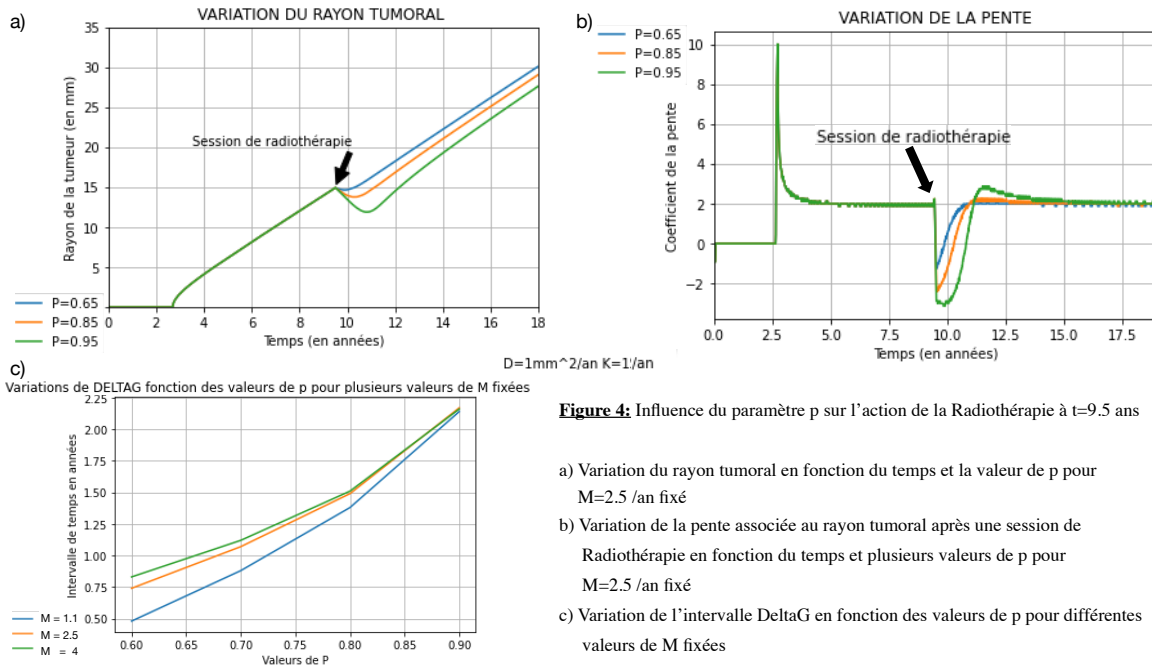


Figure 4: Influence du paramètre p sur l'action de la Radiothérapie à $t=9.5$ ans

- a) Variation du rayon tumoral en fonction du temps et la valeur de p pour $M=2.5$ /an fixé
- b) Variation de la pente associée au rayon tumoral après une session de Radiothérapie en fonction du temps et plusieurs valeurs de p pour $M=2.5$ /an fixé
- c) Variation de l'intervalle DeltaG en fonction des valeurs de p pour différentes valeurs de M fixées

En parallèle, en fixant la fraction des cellules atteintes par la Radiothérapie à $p=0.9$, et testant plusieurs valeurs de M , on remarque une certaine influence du taux de mort cellulaire sur la valeur du rayon tumoral s'accroissant à mesure qu'on augmente M (Voir Figure 4.a et 4.c p.10). Ceci se traduit par une chute de la pente du rayon tumoral (Voir Figure 4.b p.12). On remarque en parallèle une influence en second plan du paramètre p sur cette variation du rayon tumoral augmentant le rendement du traitement (Voir Figure 4.c et Annexe d Figure C.b p.16). (Voir Annexe e p.16 (Partie Codes Python p.18–31))

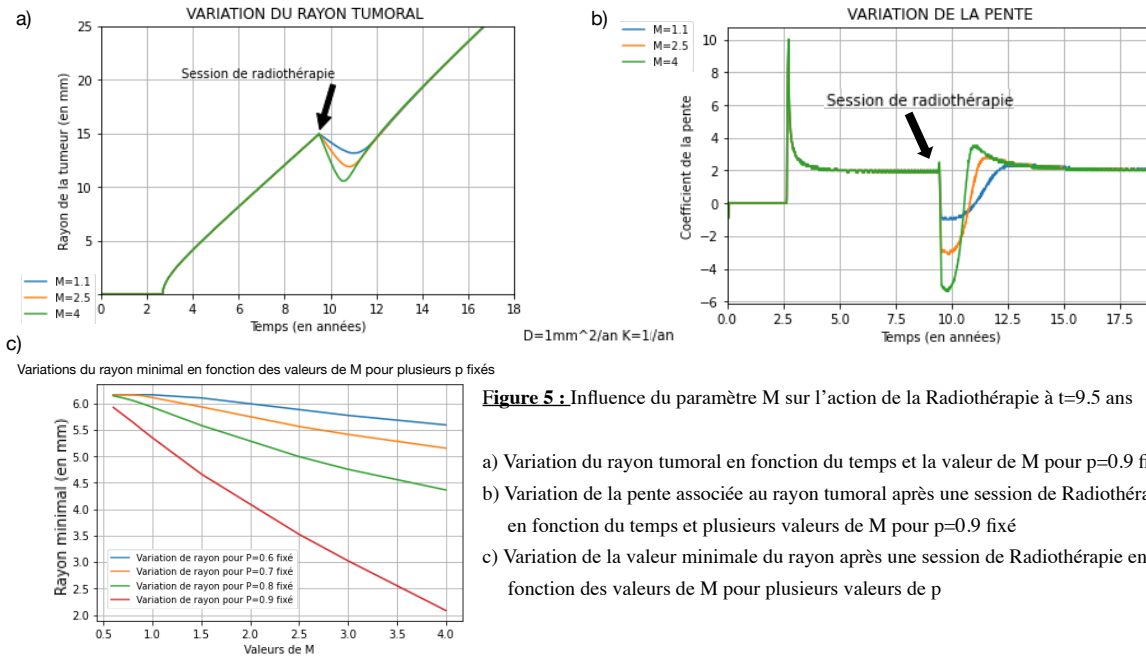


Figure 5 : Influence du paramètre M sur l'action de la Radiothérapie à $t=9.5$ ans

- a) Variation du rayon tumoral en fonction du temps et la valeur de M pour $p=0.9$ fixé
- b) Variation de la pente associée au rayon tumoral après une session de Radiothérapie en fonction du temps et plusieurs valeurs de M pour $p=0.9$ fixé
- c) Variation de la valeur minimale du rayon après une session de Radiothérapie en fonction des valeurs de M pour plusieurs valeurs de p

4 Conclusion et Discussions :

L'équation de Fisher-Kolmogorov permet de décrire la croissance logistique d'une population se dispersant via de la diffusion linéaire. La dichotomie suscitée par les processus de diffusion et prolifération permet l'adaptation de l'équation et donc la mise en place du modèle de diffusion prolifération. L'équation de ce modèle et sa discrétisation nous a permis d'étudier l'évolution de la tumeur sous deux conditions en particulier, en conditions normales sans application d'aucun traitement, puis, après une session de radiothérapie.

Dans un premier temps, la modélisation de l'évolution tumorale sans l'application de la Radiothérapie nous a permis de distinguer deux paramètres jouant un rôle majeur dans l'évolution du rayon tumoral, D (en mm^2/an) et κ (en $1/\text{an}$). En effet, le coefficient D permet de déterminer le caractère diffusif de la tumeur. En parallèle, κ a un rôle bien défini dans la durée de la phase silencieuse. On a pu remarquer que plus κ devient grand (resp. petit), plus la capacité proliférative des cellules augmente, et donc, plus le rayon tumoral se développe rapidement (resp. lentement). Donc, plus la durée de la phase silencieuse est réduite (resp. prolongée). Les études précédentes de ces paramètres nous a permis de fixer pour la suite $\kappa = 1/\text{an}$ et $D = 1 \text{ mm}^2/\text{an}$.

La comparaison entre nos deux conditions nous a permis de comprendre l'effet de la RT sur la tumeur. Le mode d'action de la RT nous a permis de définir deux population distinctes interagissant entre elles et dont leur somme, à un moment, définit la population totale. On distingue d'une part les cellules tumorales non atteintes par la radiothérapie C_n , puis d'autre part les cellules atteintes par la radiothérapie C_d . C'est ici où l'on comprend l'influence du paramètre p pour l'étude de la Radiothérapie. En effet, ce dernier nous permettra de déterminer la proportion de cellules atteintes par la RT, et donc de définir les population C_n et C_d . La population C_d regroupe deux sous-populations, les cellules avec des lésions au niveau d'une simple hélice de la chaîne d'ADN, réparables et donc regroupant les cellules allant survivre, puis les cellules avec des lésions au niveau de la double chaîne d'ADN, non réparables et conduisant à l'apoptose cellulaire. On comprend ici le rôle du paramètre M (en $1/\text{an}$), permettant de définir l'ensemble des cellules allant être conduites à l'apoptose, ou dont les lésions seront réparées. L'étude de ces deux paramètre va nous permettre d'étudier plusieurs caractéristiques intéressant les médecins, l'intervalle de temps au bout duquel le rayon tumoral retourne à sa valeur initiale, ΔG et la valeur minimale du rayon. Nos résultats nous ont permis de mettre en évidence le rôle de p dans l'intervalle ΔG . On pourrait expliquer cela par le fait que, plus la proportion de cellules atteintes par la RT est élevée, plus la population C_d sera réduite, et plus de temps sera nécessaire pour atteindre à nouveau le rayon initial. Autrement dit, plus le traitement sera efficace pendant longtemps. De même, on a remarqué l'influence de M dans la valeur du rayon minimal. Ainsi, plus la proportion de cellules tumorales atteintes par la RT sur la voie de l'apoptose augmente, plus la population totale de cellules va être réduite, et donc on aura un rayon tumoral petit. On peut éventuellement remarquer une légère co-influence entre p et M se traduisant par une efficacité du traitement plus accrue pour des grandes valeurs de p et M (Voir Annexe d Figure C.b p.16 et Figure 4.c p.12) c'est à dire, lorsque la RT atteint non seulement une grande proportion de la population, mais aussi, lorsqu'une grande partie de ces dernières est conduite en apoptose.

Cela étant dit, le prochain pas concernerait l'adaptation du modèle en conditions 3-D. Malheureusement, la courte durée du stage m'oblige à finir mes recherches pour l'instant. J'aurais bien aimé adapter mon modèle en 3 dimensions et avoir eu l'occasion d'obtenir des résultats plus réalistes. D'autre part, j'aurais également aimé travailler sur la comparaison du modèle aux bases de données des patients. J'ai beaucoup profité ce stage, ce dernier m'a permis de retrouver une direction dans laquelle orienter ma carrière professionnelle. Je me permet ainsi d'affirmer que, ceci n'est pas un point final, mais plutôt un point-virgule.

5 Bibliographie :

Références

- [1] Institut National du Cancer. Dictionnaire-tumeur.
<https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/T/tumeur>.
- [2] Jean-Jacques Hauw Charles Duyckaerts, Pierre Fouret. Chapitre 4- pathologie tumorale.
<http://www.chups.jussieu.fr/polys/anapath/Cours/POLY.Chp.4.html>, 2002, 2003.
- [3] Robert A. Weinberg Douglas Hanahan. Hallmarks of cancer : The next generation. Cell, page 2, 2011.
- [4] Peter C Burger Cavenee, Anne Jouvett, and Bernd W Scheithauer. The 2007 who classification of tumours of the central nervous system. Acta Neuropathol, 114 :97–109, 2007.
- [5] David N Louis, Arie Perry, Guido Reifenberger, Andreas Von Deimling, Dominique Figarella-Branger, Webster K Cavenee, Hiroko Ohgaki, Otmar D Wiestler, Paul Kleihues, and David W Ellison. The 2016 world health organization classification of tumors of the central nervous system : a summary. Acta neuropathologica, 131(6) :804–809–810, 2016.
- [6] Kristin R Swanson, Carly Bridge, JD Murray, and Ellsworth C Alvord Jr. Virtual and real brain tumors : using mathematical modeling to quantify glioma growth and invasion. Journal of the neurological sciences, 216(1) :1–8, 2003.
- [7] JCL Alfonso, K Talkenberger, M Seifert, B Klink, A Hawkins-Daarud, KR Swanson, H Hatzikirou, and A Deutsch. The biology and mathematical modelling of glioma invasion : a review. Journal of the Royal Society Interface, 14(136) :3–7–11, 2017.
- [8] Rajamanickam Baskar, Kuo Ann Lee, Richard Yeo, and Kheng-Wei Yeoh. Cancer and radiation therapy : current advances and future directions. International journal of medical sciences, 9(3) :194–196–197, 2012.
- [9] Luis A. Perez-Romasanta Milica Pesic Philippe Schucht Estanislao Arana Pilar Sanchez-Gomez Victor M. Perez-Garcia, Susan Fitzpatrick. Applied mathematics and nonlinear sciences in the war on cancer. UP4 Institute of Sciences, pages 430– 431– 432, 2016.
- [10] M Badoual, C Gerin, C Deroulers, B Grammaticos, J-F Llitjos, C Oppenheim, P Varlet, and J Pallud. Oedema-based model for diffuse low-grade gliomas : application to clinical cases under radiotherapy. Cell proliferation, 47(4) :369–370–371–372–373–375–376, 2014.
- [11] Victor M Perez-Garcia, Magdalena Bogdanska, Alicia Martinez-Gonzalez, Juan Belmonte-Beitia, Philippe Schucht, and Luis A Perez-Romasanta. Delay effects in the response of low-grade gliomas to radiotherapy : a mathematical model and its therapeutical implications. Mathematical medicine and biology : A journal of the IMA, 32(3) :308– 309– 311, 2015.
- [12] James D Murray. Mathematical biology : I. an introduction. 17, 2007.
- [13] Brian P Flannery, William H Press, Saul A Teukolsky, and William Vetterling. Numerical recipes in c. Press Syndicate of the University of Cambridge, New York, 24(78) :74, 1992.
- [14] Thèse de doctorat de Physique Léo Adenis. Modélisation de deux aspects des gliomes de bas-grade : in vitro, l’agrégation de cellules et chez des patients, l’effet de la radiothérapie. pages Partie 3 : 80–93, 2020.

6 Annexe

a) Modes d'action et effets de la radiation

Cette Figure appartient à la page 196 de l'article [8] .

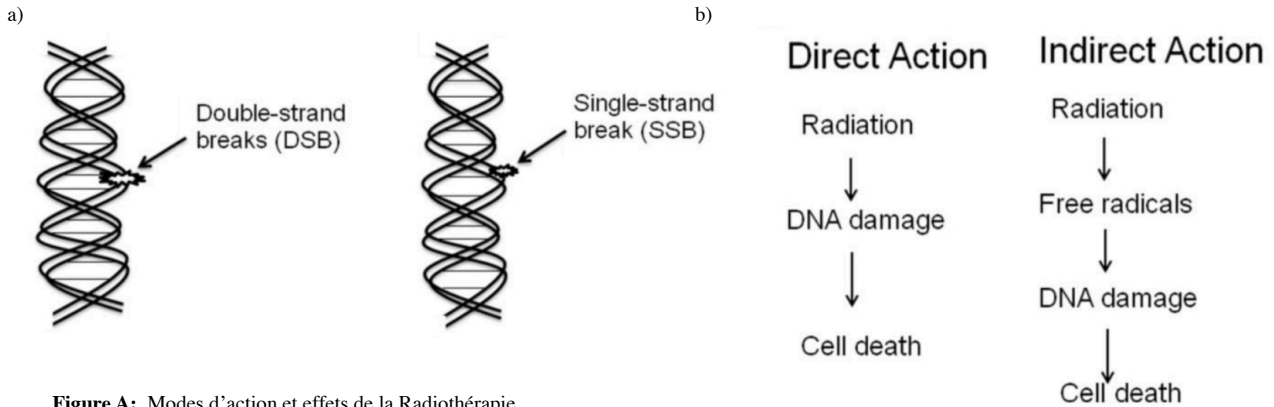


Figure A: Modes d'action et effets de la Radiothérapie

a) Schéma explicatif des différents effets de la radiothérapie sur la chaîne d'ADN. En effet, la cible biologique de la radiation au niveau cellulaire est l'ADN. On retrouve deux types de lésions causés par la radiation au niveau de l'ADN, les lésions au niveau de la double hélice (DSB) et les lésions affectant une seule chaîne de la double hélice d'ADN (SSB). On tient à préciser que les lésions du type DSB sont celles qui entraînent la mort cellulaire. En parallèle, les lésions du type SSB peuvent être éventuellement réparées par la cellule.

b) Schéma explicatif des différents modes d'action de la Radiation au niveau de l'ADN cellulaire. On distingue deux possibles voies pouvant conduire à la mort cellulaire, par voie directe (lésion directe de l'ADN) et indirecte (à travers les radicaux libres qui créeront des lésions au niveau de l'ADN cellulaire).

b) Figures de la Diffusion et de la prolifération

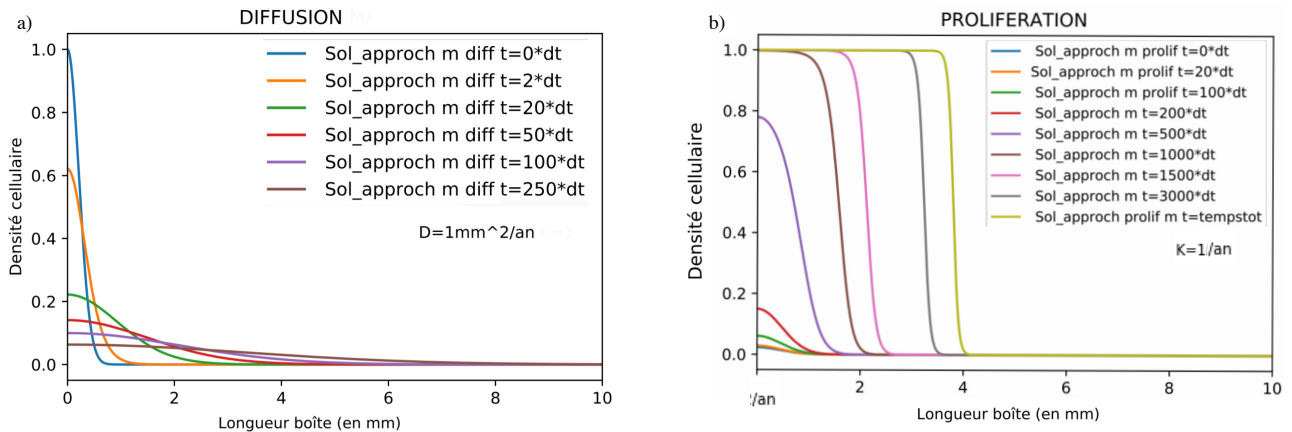


Figure B : Profils de la diffusion et de la prolifération en fonction de la position pour différents temps fixés (dt=0.01ans)

a) Profil de la densité cellulaire sous l'effet de la diffusion en fonction de l'espace pour plusieurs temps fixés. Les conditions initiales en $t=0$ sont ici représentées par une marche. Le profil de la densité cellulaire s'étend le long de la boîte sans l'effet de la prolifération ce qui se traduit au bout d'un certain temps par une densité cellulaire constante en tout point de la boîte.

b) Profil de la densité cellulaire sous l'effet de la prolifération en fonction de l'espace pour plusieurs temps fixés. Ici, les conditions initiales en $t=0$ utilisées sont une petite gaussienne. On constate que, le profil de la densité cellulaire sature en 1.0 au bout d'un certain temps et entraîne une croissance exponentielle de la tumeur.

c) Calcul du t_{lim}

Le t_0 représente le moment à partir duquel, la vitesse de front devient constante à $2\sqrt{D\kappa}$ et donc, le rayon de la tumeur croît de façon constante. Pour déterminer le t_{lim} , on appliquera à chaque temps fixé, une fonction qui renverra l'indice du premier terme égal à $2\sqrt{D\kappa}$. Plus

particulièrement, on analysera le moment où la valeur $2\sqrt{D\kappa}$ est entre deux indices consécutifs, puis on assignera le point milieu des deux indices fois dt , comme le t_{lim} .

d) Influence en second plan des paramètres p et M

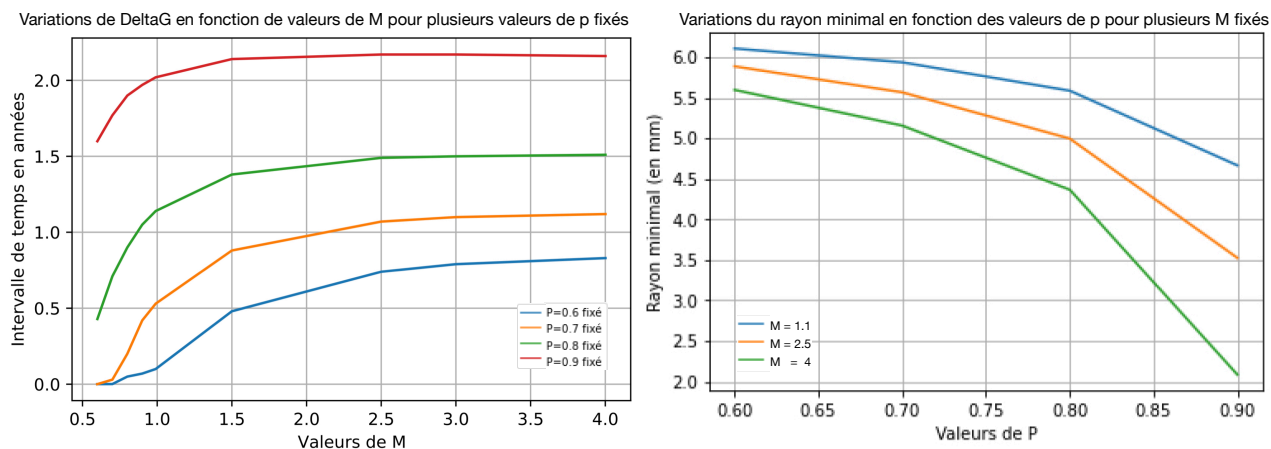


Figure C: Influences en second plan du paramètre M sur l'intervalle de temps Δt et du paramètre p sur la valeur du rayon minimal

a) Profil de la variation de Δt en fonction des valeurs de M pour plusieurs p fixés. On remarque que les variations de Δt en fonction de M ne sont pas très importantes et en parallèle, l'allure de la courbe reste identique pour chaque valeur de p .

b) Profil de la variation de la valeur du rayon minimal en fonction des valeurs de p pour plusieurs M fixés. On constate de façon générale que la valeur minimale du rayon diminue davantage pour des grandes valeurs de p , cependant cette différence reste en second plan. En parallèle, on observe une allure identique de la courbe pour chaque M fixé.

e) Lien vers les codes sources Python

Cliquer [ici](#) pour ouvrir le pdf contenant les codes Python.