

Projet dynamique des populations cellulaires : “NONLINEAR DYNAMICS OF IMMUNOGENIC TUMORS : PARAMETER ESTIMATION AND GLOBAL BIFURCATION ANALYSIS”

Célestin BIGARRÉ

Février 2020

Introduction

Ce projet étudie le modèle proposé par Kuznetsov dans son article “*Nonlinear Dynamics of Immunogenic Tumors : Estimation and global Bifurcation Analysis*” de 1994. Ce modèle décrit les interactions entre une tumeur cancéreuse et le système immunitaire et cherche à décrire les dynamiques de la maladie ainsi que les effets du système immunitaire sur la régulation de la population cancéreuse.

En particulier, les auteurs cherchent à reproduire les effets de “dormance tumorale” qui correspond au fait pour une tumeur de petite taille de rester dans un état quiescent avec un très faible taux de croissance mais une résistance accrue aux traitements et à la réponse immunitaire (amenant à la rechute de maladie apparemment guérie jusqu’à plusieurs dizaines d’années après la fin du traitement).

Un autre effet que le modèle cherche à expliquer est le phénomène de “sneaking through” défini par Klein [1] comme « the preferential take of tumours after small size inocula to a similar degree with that seen with large size inocula, compared to the rejection of medium sized inocula ». C’est-à-dire comme le fait pour une tumeur de petite taille, de s’implanter avec une grande probabilité (comparable à celle d’une tumeur de très grande taille) alors que les tumeurs de taille moyenne ont une plus faible probabilité de s’implanter. Les mécanismes de “sneaking through” permettent donc aux très petites tumeurs d’échapper au système immunitaire jusqu’à ce qu’elle aient atteint une taille critique qu’il n’est plus régulable par l’organisme.

Pour obtenir ces résultats les auteurs proposent un modèle mécaniste qui prend en compte les effets d’immunostimulation, c’est-à-dire les effets positifs du système immunitaire sur la croissance tumorale dans certaines conditions. Il arrive en effet

que la stimulation du système immunitaire, au lieu de freiner la croissance tumorale, ait au contraire un effet d'accélération de cette croissance.

1 Modèle

1.1 modèle complet

Les auteurs cherchent à modéliser les interactions entre une tumeur et le système immunitaire. Il partent donc de deux populations de cellules, les cellules tumorales (T) et les cellules effectrices du système immunitaire (E). Il écrivent leur modèle à partir du schéma de réaction de la Figure 1.

L'interaction entre les cellules T et E forme avec un taux k_1 , des complexes C. Ces complexes peuvent se dissocier sans dommages (avec un taux k_{-1}). Les complexes peuvent aussi se dissocier en entraînant la programmation de la mort de la cellule tumorale (avec un taux k_2) ou l'inactivation définitive de la cellule effectrice (avec un taux k_3).

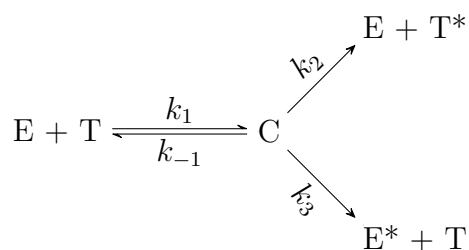


FIGURE 1 – Schéma de réaction entre la Tumeur et le système immunitaire. Repris de [2]

Les auteurs écrivent donc le modèle d'équations différentielles ordinaires suivant :

$$\frac{dE}{dt} = s + F(C, T) - d_1 E k_1 E T + (k_{-1} + k_2) C \quad (1)$$

$$\frac{dT}{dt} = a T (1 - b T_{\text{tot}}) - k_1 E T + (k_{-1} - k_2) C \quad (2)$$

$$\frac{dC}{dt} = k_1 E T - (k_{-1} + k_2 + k_3) C \quad (3)$$

$$\frac{dE^*}{dt} = k_3 C - d_2 E^* \quad (4)$$

$$\frac{dT^*}{dt} = k_2 C - d_3 T^* \quad (5)$$

Où $T_{\text{tot}} = T + C$ est la population totale de la tumeur. s est le taux d'arrivée de cellules effectrices dans la tumeur au niveau basal (sans prendre en compte l'effet de la tumeur sur le système immunitaire). La fonction F caractérise le taux d'accumulation

des cellules effectrices dans la tumeur lié à la présence de celle-ci, par stimulation soit de leur migration, soit de leur multiplication. d_1 , d_2 et d_3 sont les taux d'élimination (quelque soit la cause) respectivement des cellules E , E^* et T^* .

1.2 Simplification du modèle

On peut remarquer que les variables E^* et T^* n'interviennent pas dans les équations (1) (3) et (2). Comme les quantités qui nous intéressent sont E et T . Nous pouvons oublier les équations (4) et (5) qui ne sont finalement pas utiles pour comprendre le comportement du système.

De précédents travaux indiquent qu'une forme possible pour F est :

$$F(C, T) = \frac{fC}{g + T}, \quad (6)$$

avec $g > 0$, $f > 0$

Les échelles de temps diffèrent de plusieurs ordres de grandeur entre les réactions mises en jeu. Le temps de formation des complexes entre cellules effectrices et cellules tumorales est de l'ordre de la dizaine de minutes alors que la multiplication de cellules effectrices prend une dizaine d'heure. On peut donc faire une approximation d'état quasi-statique, qui s'exprime par

$$\begin{aligned} \frac{dC}{dt} &= 0 \\ \implies C &= KET \end{aligned} \quad (7)$$

avec,

$$K = \frac{k_1}{k_{-1} + k_2 + k_3}$$

De plus, les cellules tumorales impliquées dans un complexe représentent une petite proportion de toutes les cellules tumorales. Cela nous conduit à l'approximation suivante,

$$\implies T_{tot} \sim T \quad (8)$$

En regroupant 1, 2, 7, 6 et 8 on arrive au système simplifié portant uniquement sur les deux variables E et T :

$$\begin{cases} \frac{dE}{dt} = s + \frac{pET}{g + T} - mET - dE \\ \frac{dT}{dt} = aT(1 - bT) - nET \end{cases} \quad (9)$$

avec,

$$\begin{aligned}p &= fK \\ m &= Kk_3 \\ n &= Kk_2 \\ d &= d_1\end{aligned}$$

1.3 Estimation des paramètres du modèle

Pour estimer les paramètres du modèle, les auteurs se sont basés sur la littérature. Les estimations utilisées sont issues de d'expériences sur un modèle murin de Lymphôme B chronique.

Les paramètres retenus sont les suivants :

$$\begin{aligned}a &= 0.18 \text{ jour}^{-1} \\ b &= 2.0 \times 10^{-9} \text{ cellules}^{-1} \\ s &= 1.3 \times 10^4 \text{ cellules jour}^{-1} \\ p &= 0.1245 \text{ jour}^{-1} \\ g &= 2.019 \times 10^7 \text{ cellules} \\ m &= 3.422 \times 10^{-10} \text{ cellules}^{-1} \text{ jour}^{-1} \\ n &= 1.101 \times 10^{-7} \\ d &= 0.0412 \text{ jour}^{-1} \\ E_0 &= 10^6 \text{ cellules} \\ T_0 &= 10^6 \text{ cellules}\end{aligned}$$

1.4 Adimensionnement du modèle

Posons le changement de variable,

$$\begin{cases} \tau = nT_0t \\ x = \frac{E}{E_0} \\ y = \frac{T}{T_0} \end{cases}$$

Ainsi que le changement de paramètres suivant (les valeurs correspondantes sont donnés à la Table 1 :

$$\begin{aligned}\sigma &= \frac{s}{nE_0T_0} & \rho &= \frac{p}{nT_0} \\ \eta &= \frac{g}{T_0} & \mu &= \frac{m}{n} = \frac{k_3}{k_2} \\ \delta &= \frac{d}{nT_0} & \beta &= bT_0 \\ \alpha &= \frac{a}{nT_0}\end{aligned}$$

Paramètre	Valeur
T_0, E_0	10^6
σ	0.1181
ρ	1.131
η	20.19
μ	0.00311
δ	0.3743
α	1.636
β	2.0×10^{-3}

TABLE 1 – Paramètres biologiques estimés pour le modèle adimensionné

On exprime le modèle en fonction de ces nouvelles quantités. La règle de dérivation composée donne :

$$\frac{dx}{dt} [\tau(t)] = \frac{dx}{d\tau} [\tau(t)] \times \frac{1}{\frac{d\tau}{dt}(t)}$$

Or,

$$\frac{d\tau}{dt}(t) = nT_0 \text{ et } \frac{dx}{dt} = \frac{1}{E_0} \frac{dE}{dt}$$

D'où en utilisant 9 on trouve, les fonctions étant prises en τ :

$$\begin{aligned}\frac{dx}{d\tau} &= \frac{1}{E_0 n T_0} \left[s + \frac{pET}{g + T} - mET - dE \right] \\ &= \frac{1}{E_0 n T_0} \left[\sigma n T_0 E_0 + \frac{\rho n T_0 x E_0 y T_0}{\eta T_0 + y T_0} - \mu n x E_0 y T_0 - \delta n T_0 x E_0 \right] \\ &= \sigma + \frac{\rho xy}{\eta + y} - \mu xy - \delta x\end{aligned}\tag{10}$$

De même, on trouve pour y :

$$\begin{aligned}
\frac{dy}{d\tau}[\tau(t)] &= \frac{1}{\frac{d\tau}{dt}(t)} \times \frac{dy}{dt}(\tau(t)) \\
&= \frac{1}{T_0^2 n} [aT(1 - bT) - nET] \\
&= \frac{1}{nT_0^2} \left[\alpha n T_0^2 y \left(1 - \frac{\beta}{T_0} T_0 y \right) \right] \\
&= \alpha y (1 - \beta y) - \frac{E_0}{T_0} xy \\
\iff \frac{dy}{d\tau} &= \alpha y (1 - \beta y) - xy
\end{aligned} \tag{11}$$

En supposant que $E_0 = T_0$ comme indiqué par l'estimation biologique des paramètres

Finalement, on trouve le modèle adimensionné composé des équations 10 et 11 :

$$\begin{cases} \frac{dx}{d\tau} = \sigma + \frac{\rho xy}{\eta + y} - \mu xy - \delta x \\ \frac{dy}{d\tau} = \alpha y (1 - \beta y) - xy \end{cases} \tag{12}$$

2 Équilibres

2.1 Isoclines nulles

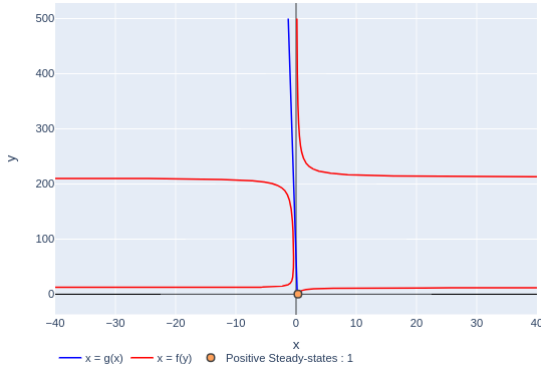
Les isoclines du modèles sont les courbes de l'espace de phase le long desquelles, $dx/dt = 0$ ou $dy/dt = 0$. Les points d'équilibres du modèles sont donnés par les points d'intersection des isoclines de x et y .

L'isocline nulle pour x est donnée par

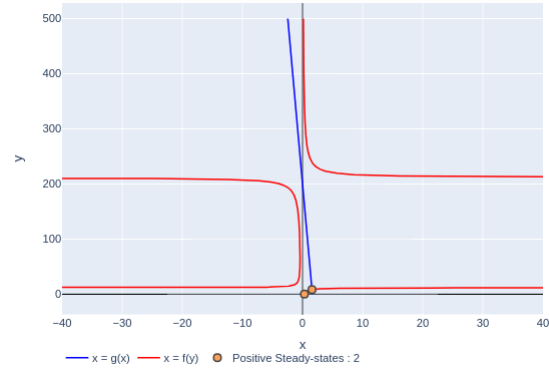
$$\begin{aligned}
\frac{dx}{dt} &= 0 \\
\iff \sigma + \frac{\rho xy}{\eta + y} - \mu xy - \delta x &= 0 \\
\iff x &= \frac{\sigma}{\delta + \mu y - \frac{\rho y}{\eta + y}}
\end{aligned}$$

L'isocline nulle pour y est donnée par

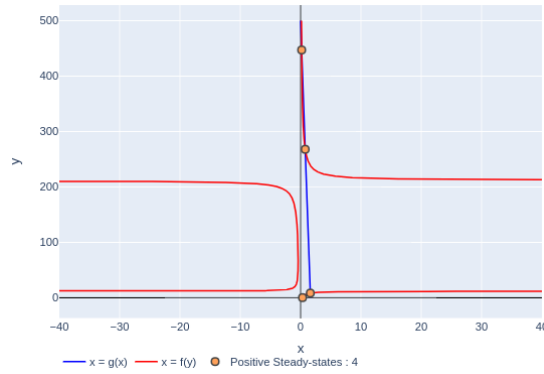
$$\begin{aligned} \frac{dy}{dt} &= 0 \\ \iff \alpha y(1 - \beta y) - xy &= 0 \\ \iff \begin{cases} y = 0 \\ \text{ou} \\ x = \alpha(1 - \beta y) \end{cases} \end{aligned}$$



(a) $\beta = 0.015$, $\alpha = 0.2$



(b) $\beta = 0.005$, $\alpha = 1.636$



(c) $\beta = 0.002$, $\alpha = 1.636$

FIGURE 2 – Isoclines nulles et points d'intersections approximatifs pour différentes valeurs de paramètres. Les autres paramètres sont ceux du modèle biologique.

On a tracé à la Figure 2 les isoclines nulles du modèle pour différentes valeurs de β . On a représenté les points d'intersections graphiques des isoclines correspondants aux équilibres positifs. On arrive en faisant varier β et α à obtenir 1, 2 ou 4 équilibres positifs.

2.2 États d'équilibres

Les points d'équilibres sont les solutions du système :

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = 0 \\ \frac{dy}{dt} = 0, \end{cases}$$

c'est-à-dire les points d'intersections entre les isoclines de x et de y .

Le système se réécrit donc,

$$\begin{aligned} & \begin{cases} x = \frac{\sigma}{\delta + \mu y - \frac{\rho y}{\eta + y}}, & y = 0 \\ x = \alpha(1 - \beta y), & \frac{\sigma}{\delta + \mu y - \frac{\rho y}{\eta + y}} = \alpha(1 - \beta y) \end{cases} \\ \Leftrightarrow & \begin{cases} x = \frac{\sigma}{\delta}, & y = 0 \\ x = \alpha(1 - \beta y), & \frac{\sigma(\eta + y)}{(\eta + y)(\delta + \mu y) - \rho y} = \alpha(1 - \beta y) \end{cases} \end{aligned}$$

On résout l'équation sur y de la deuxième ligne,

$$\begin{aligned} \frac{\sigma(\eta + y)}{(\eta + y)(\delta + \mu y) - \rho y} &= \alpha(1 - \beta y) & \Leftrightarrow \\ \frac{\sigma}{\alpha}(\eta + y) &= (1 - \beta y)[\eta\delta + \eta\mu y + \delta y + \mu y^2 - \rho y] \\ &= (1 - \beta y)[\mu y^2 + (\eta\mu + \delta - \rho)y + \eta\delta] \\ &= \mu y^2 + (\eta\mu + \delta - \rho)y + \eta\delta - \beta\mu y^3 + \beta(\rho - \delta - \eta\mu)y^2 & \Leftrightarrow \\ &\quad - \beta\eta\delta y \\ 0 &= -\beta\mu y^3 + (\mu + \beta(\rho - \delta - \eta\mu))y^2 \\ &\quad + \left(\mu\eta + \delta - \rho - \beta\eta - \frac{\sigma}{\alpha}\right)y + \eta\left(\delta - \frac{\sigma}{\alpha}\right) & \Leftrightarrow \\ 0 &= \beta\mu y^3 + (\beta(\delta + \eta\mu - \rho) - \mu)y^2 \\ &\quad + \left(\rho + \beta\eta + \frac{\sigma}{\alpha} - \mu\eta - \delta\right)y + \eta\left(\frac{\sigma}{\alpha} - \delta\right) \end{aligned}$$

Les équilibres sont donc donnés par les solutions de :

$$\begin{cases} x = \frac{\sigma}{\delta + \mu y - \frac{\rho y}{\eta + y}} \\ y = 0 \end{cases} \quad (13)$$

et de

$$\begin{cases} x = \alpha(1 - \beta y) \\ 0 = C_3 y^3 + C_2 y^2 + C_1 y + C_0 \end{cases} \quad (14)$$

avec

$$\begin{aligned} C_0 &= \eta \left(\frac{\sigma}{\alpha} - \delta \right) \\ C_1 &= \rho + \beta\eta + \frac{\sigma}{\alpha} - \mu\eta - \delta \\ C_2 &= \beta(\delta + \eta\mu - \rho) - \mu \\ C_3 &= \beta\mu \end{aligned}$$

2.3 Détermination du nombre maximal d'équilibres

On s'intéresse maintenant au nombre d'équilibres positifs du système car ce sont ceux qui correspondent à des situations biologiques possibles.

L'équation (13) admet une unique solution positive dès que $\delta > 0$ et $\sigma > 0$.

L'équation (14) étant de degré 3, elle admet à priori entre 0 et 3 solutions positives. Pour affiner cette première estimation, on peut utiliser la règle des signes de Descartes qui nous dit que si l'on classe les coefficients d'un polynôme par ordre décroissant des degrés, le nombre de racines positives du polynôme est égale au nombre de changement de signe dans la suite des coefficients éventuellement retranché d'un multiple de 2.

Coefficient	Formule	Valeur	Signe
C_3	$\beta\mu$	6.22×10^{-06}	+
C_2	$\beta(\delta + \eta\mu - \rho) - \mu$	-0.0044978182	−
C_1	$\rho + \beta\eta + \frac{\sigma}{\alpha} - \mu\eta - \delta$	0.7812115980586796	+
C_0	$\eta \left(\frac{\sigma}{\alpha} - \delta \right)$	-6.099635948655257	−

TABLE 2 – Coefficients du polynôme donnant les points d'équilibres du modèle pour les paramètres du modèle biologique donnés à la Table 1

Pour le modèle avec les paramètres d'intérêt biologique, les coefficients du polynôme de l'équation 14 sont donnés à la Table 2. On a trois changements de signes dans la suite des coefficients pour les valeurs de paramètres correspondant au modèle biologique. Il y a donc 3 ou $3 - 2 = 1$ racines positives. C'est à dire jusqu'à 3 équilibres positifs supplémentaires.

Le modèle biologique admet donc au maximum 4 états d'équilibres positifs.

3 Portrait de phase

On regarde maintenant l'espace des phases du modèle les figures 4 et 3 présentent le portrait de phase du modèle sur lequel on a indiqué les équilibres positifs avec leur nature, les variétés stables et instables pour les points selles et quelques trajectoires typiques.

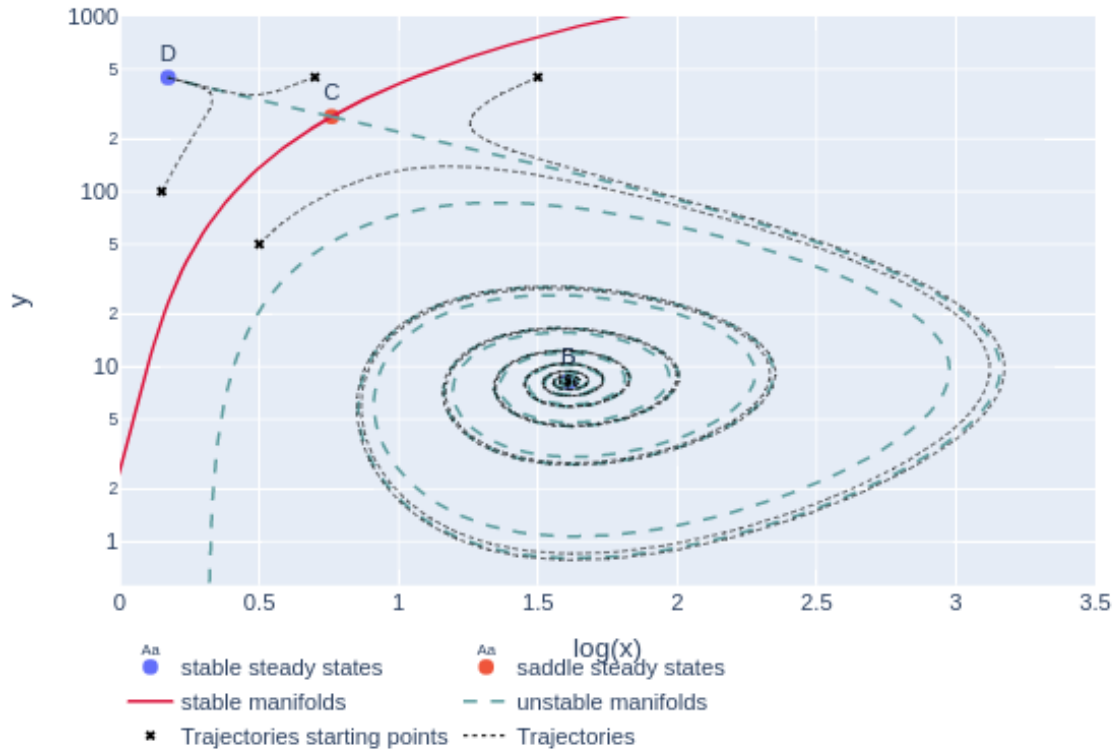


FIGURE 3 – Portrait de phase (échelle log)

4 Bifurcations

On prend δ comme paramètre de bifurcation. La figure 5 présente le diagramme de bifurcation.

Vers $\delta = 0.07$ on observe une bifurcation transcritique qui échange la stabilité des équilibres A (passe de stable à point-selle) et B (passe de point-selle à stable).

Vers $\delta = 0.19$ on a une première bifurcation nœud-selle avec apparition des équilibres C (point-selle) et D (stable).

Vers $\delta = 0.74$ on a une deuxième bifurcation nœud-selle avec disparition des équilibres C (point-selle) et B (stable).

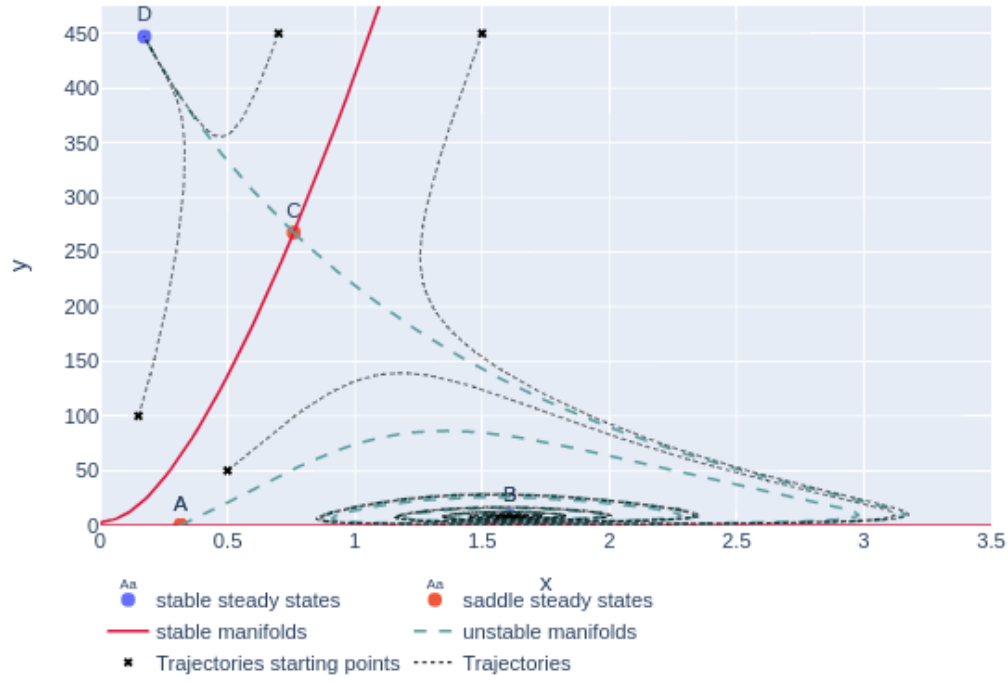


FIGURE 4 – Portrait de phase

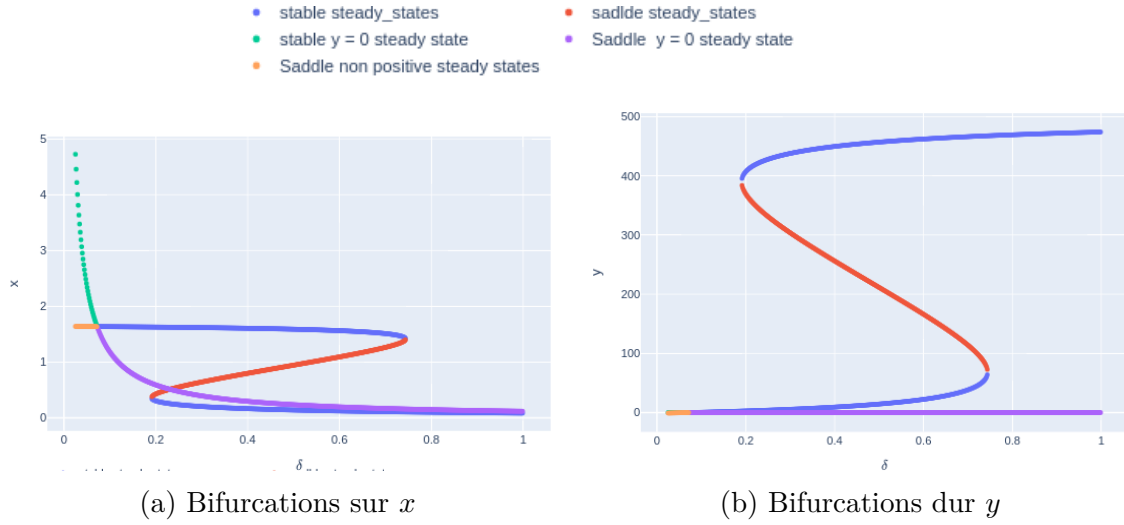
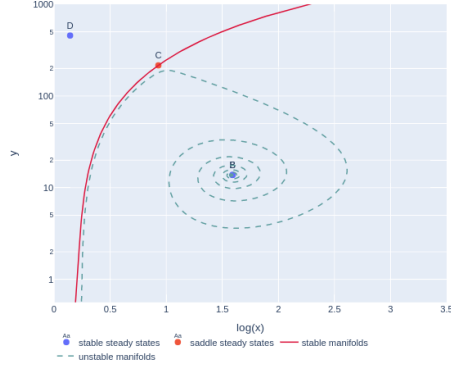


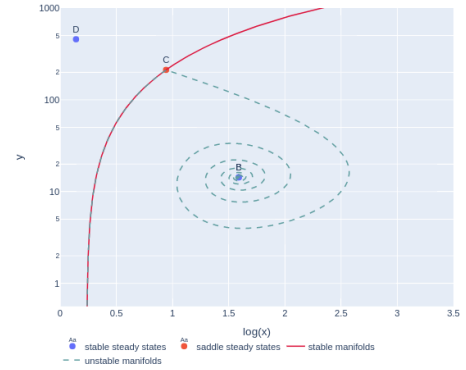
FIGURE 5 – Diagramme de bifurcation du modèle avec δ comme paramètre de bifurcation.

5 Bifurcation hétérocline

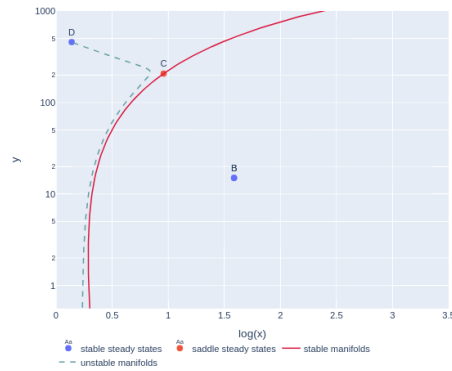
Les bifurcation hétéroclines ont lieu lorsque la variété stable d'un point-selle correspond à la variété instable d'un autre point-selle. La figure 6 montre une approximation numérique du phénomène.



(a) Portrait de phase avant la bifurcation hétérocline, $\delta = 0.49$



(b) Portrait de phase de la bifurcation hétérocline, $\delta = 0.49891$



(c) Portrait de phase après la bifurcation hétérocline, $\delta = 0.51$

FIGURE 6 – Bifurcation hétérocline

Sur la figure 6a, avant la bifurcation, on observe qu'une trajectoire partant d'un point du voisinage de A suit la variété instable de A, c'est-à-dire qu'il passe près de C puis est attiré par l'équilibre stable B.

Sur la figure 6b, au moment de la bifurcation, les variétés stables et instables de C et de A coïncident. un point du voisinage de A se rapproche donc de C indéfiniment.

Sur la figure 6c, après la bifurcation, on observe qu'une trajectoire partant d'un point du voisinage de A passe près de C puis est attiré par l'équilibre stable D.

La bifurcation hétérocline a donc échangé le point asymptotiquement attracteur pour les trajectoire partant du voisinage de A. Au moment de la bifurcation, les points du voisinage de A sont asymptotiquement attiré par le point-selle C.

6 Modèle stochastiques

Le modèle proposé peut être vu comme une approximation continue d'un processus stochastique discret de naissance-mort. Ce processus stochastique est pertinent dans le cas où la concentration devient trop faible pour être considérée comme une variable continue. Il n'existe évidemment pas de seuil fixe et définitif mais il est sûr que lorsque le nombre de cellules présentes dans un volume d'intérêt est de l'ordre de la dizaine, l'hypothèse de la concentration continue n'est plus réaliste.

6.1 Écriture du modèle stochastique

Les variables du modèle stochastique sont les nombres de cellules effectrices N_x et tumorales (N_y) présentes dans un volume donné et non les concentrations de ces cellules. Considérons donc un volume Ω et réécrivons donc les équations (12) pour $N_x = \Omega x$ et $N_y = \Omega y$:

$$\begin{cases} \frac{dN_x}{d\tau} = \Omega \frac{dx}{d\tau} \\ \frac{dN_y}{d\tau} = \Omega \frac{dy}{d\tau} \end{cases} \quad \begin{cases} \frac{dN_x}{d\tau} = \Omega \left(\sigma + \frac{\rho \frac{N_x}{\Omega} \frac{N_y}{\Omega}}{\eta + \frac{N_y}{\Omega}} - \mu \frac{N_x}{\Omega} \frac{N_y}{\Omega} - \delta \frac{N_x}{\Omega} \right) \\ \frac{dN_y}{d\tau} = \Omega \left(\alpha \frac{N_y}{\Omega} \left(1 - \beta \frac{N_y}{\Omega} \right) - \frac{N_x}{\Omega} \frac{N_y}{\Omega} \right) \end{cases}$$

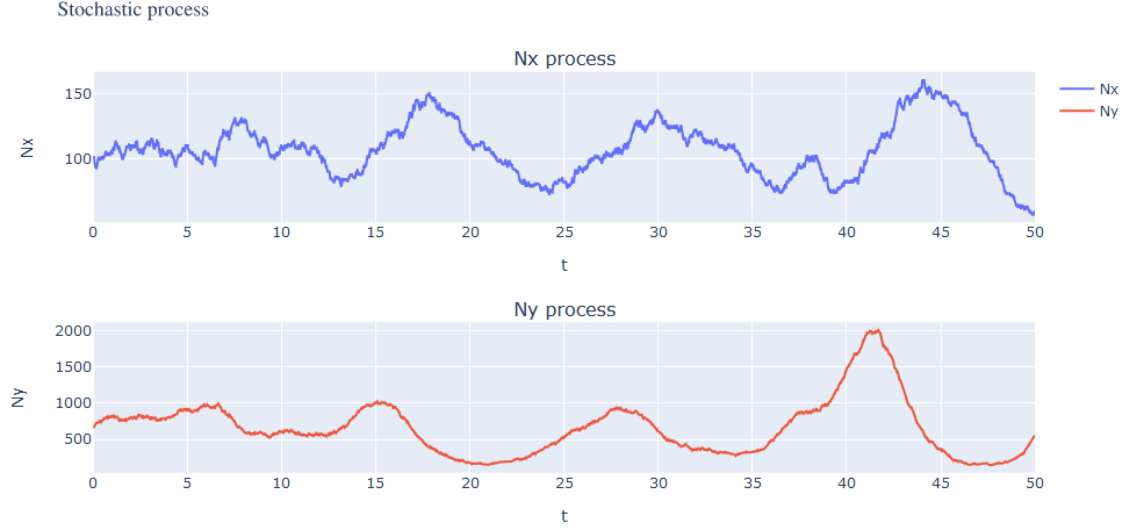
$$\begin{cases} \frac{dN_x}{d\tau} = \Omega \sigma + \frac{\rho N_x N_y}{\frac{\eta}{\Omega} + N_y} - \frac{\mu}{\Omega} N_x N_y - \delta N_x \\ \frac{dN_y}{d\tau} = \alpha N_y - \frac{\alpha \beta}{\Omega} N_y^2 - \frac{N_x N_y}{\Omega} \end{cases}$$

Les événements de naissances-morts possibles sont :

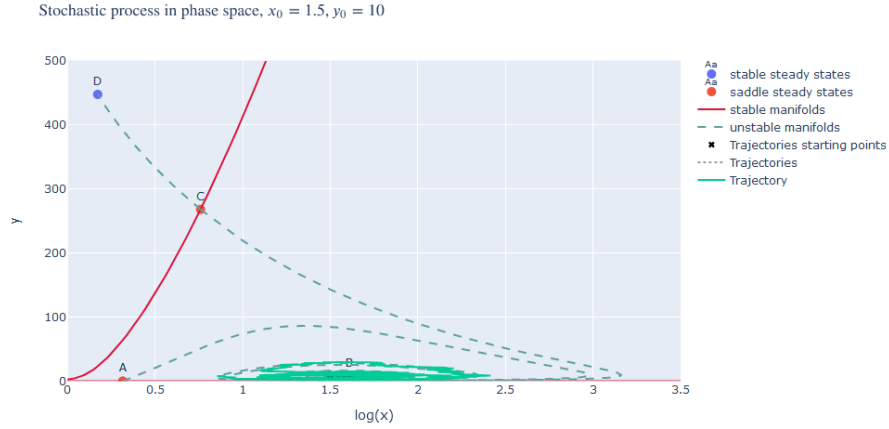
- naissance d'une cellule effectrice :
 - par arrivée d'une cellule effectrice avec le taux basal de $\Omega \sigma$
 - par arrivée de cellules effectrices liée à la présence de cellules tumorales avec un taux $\frac{\rho N_y}{\frac{\eta}{\Omega} + N_y}$
- mort d'une cellule effectrice :
 - avec le taux basal de δ
 - par interaction avec les cellules tumorales au taux $\frac{\mu N_y}{\Omega}$
- naissance d'une cellule tumorale :
 - au taux constant α
- mort d'une cellule tumorale :
 - lié à la compétition pour les ressources du milieu au taux $\frac{\alpha \beta}{\Omega} N_y$
 - lié à l'interaction avec le système immunitaire au taux $\frac{N_x}{\Omega}$

6.2 Simulations du modèle stochastique

Les figures 7, 8, 9, 10, 11, 12 et 13 présentent des simulations du modèle stochastique pour les valeurs de paramètres biologiques estimés (cf Table 1) en partant de différentes conditions initiales.

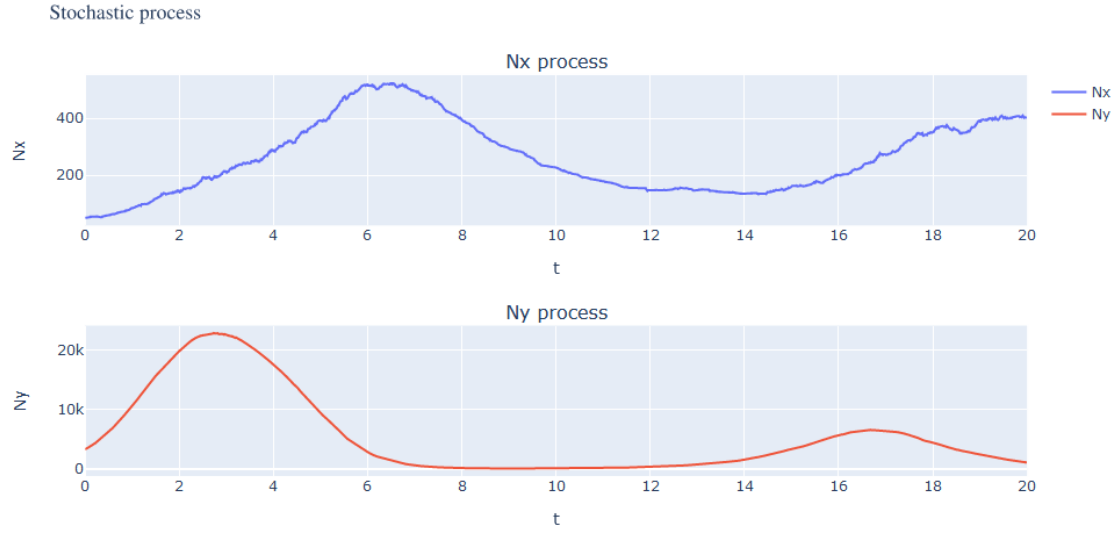


(a) Processus stochastiques N_x et N_y

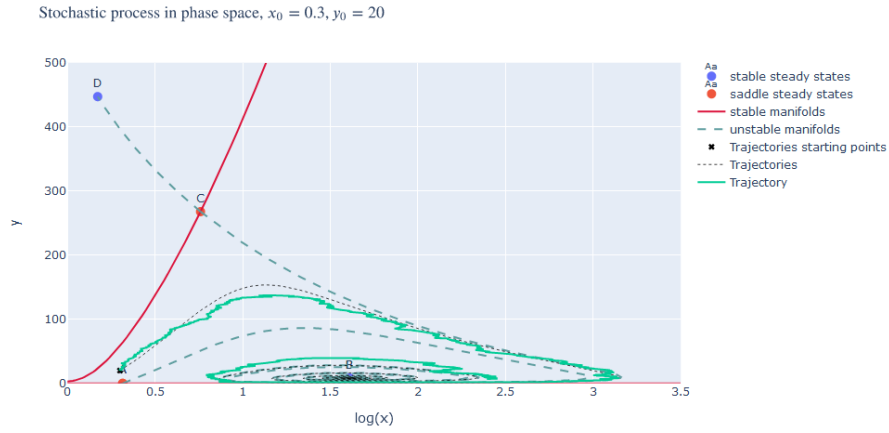


(b) Trajectoire des processus dans l'espace de phase

FIGURE 7 – Simulation du modèle stochastique.
 $V = 66.7$, $N_x = 100$, $N_y = 667$, $x = 1.5$, $y = 10$

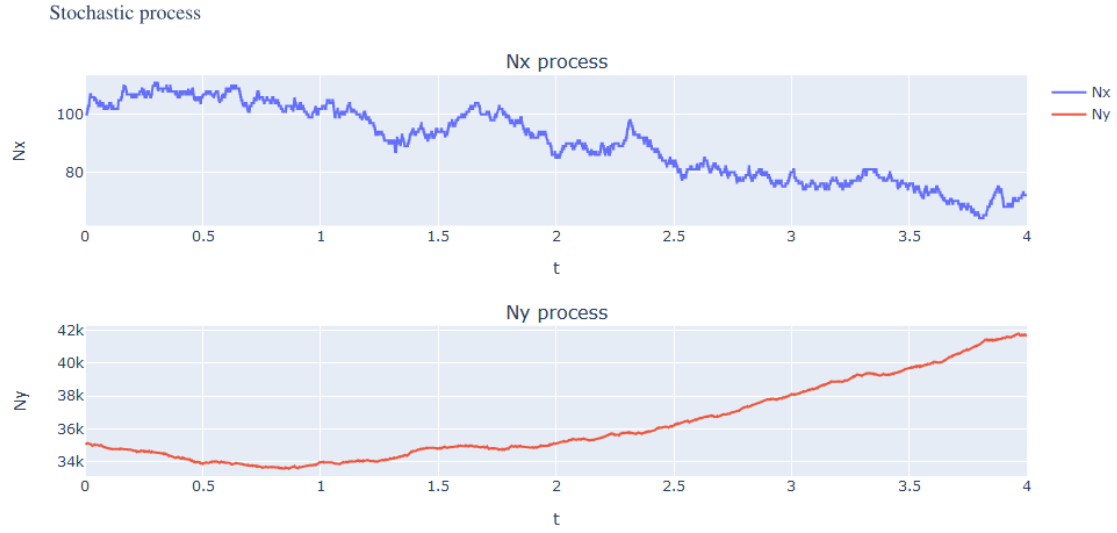


(a) Processus stochastiques N_x et N_y

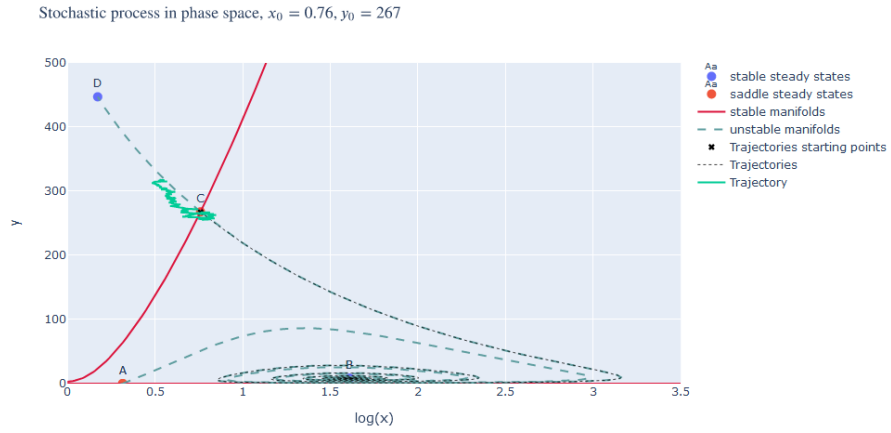


(b) Trajectoire des processus dans l'espace de phase

FIGURE 8 – Simulation du modèle stochastique.
 $V = 166.7$, $N_x = 50$, $N_y = 3333$, $x = 0.3$, $y = 20$

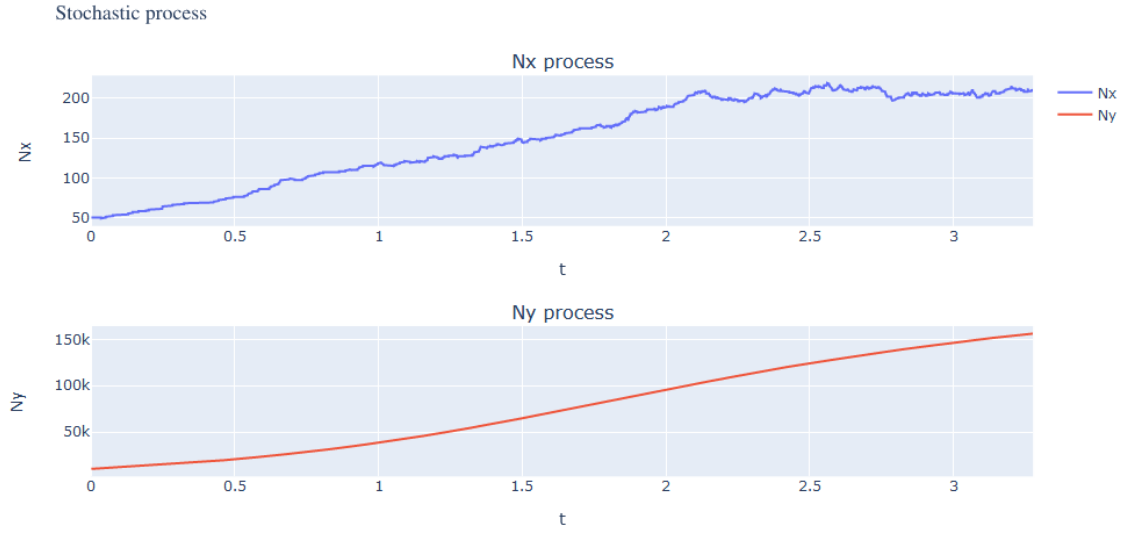


(a) Processus stochastiques N_x et N_y

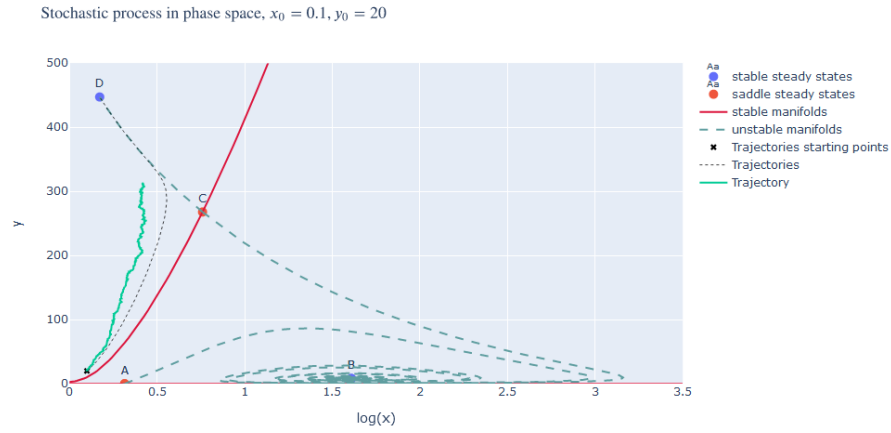


(b) Trajectoire des processus dans l'espace de phase

FIGURE 9 – Simulation du modèle stochastique.
 $V = 131.6$, $N_x = 100$, $N_y = 35132$, $x = 0.76$, $y = 267$

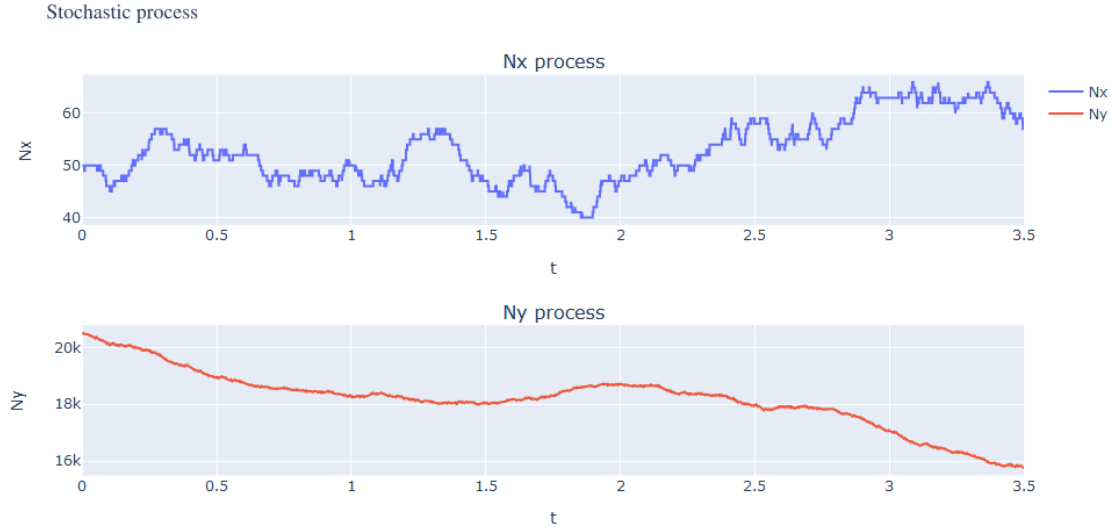


(a) Processus stochastiques N_x et N_y

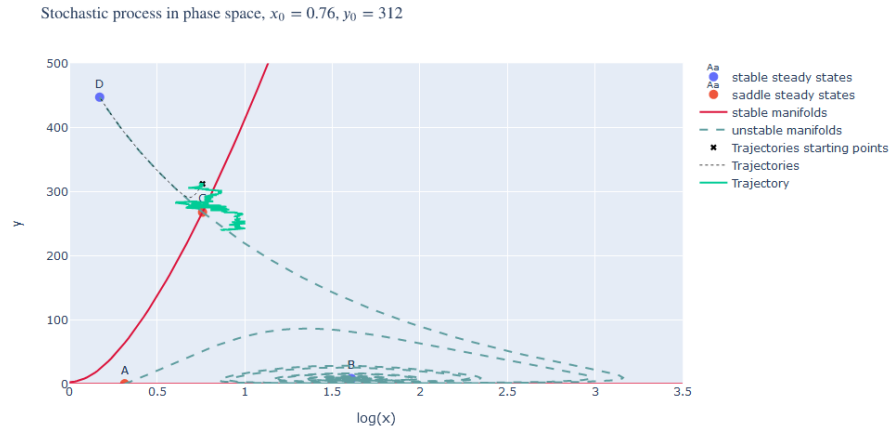


(b) Trajectoire des processus dans l'espace de phase

FIGURE 10 – Simulation du modèle stochastique.
 $V = 500, N_x = 50, N_y = 10000, x = 0.1, y = 20$

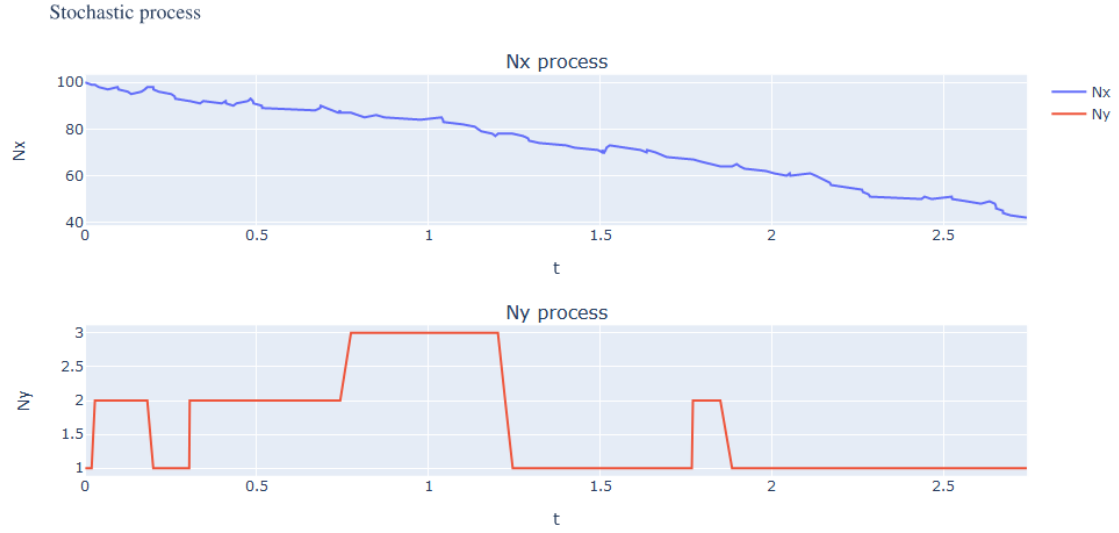


(a) Processus stochastiques N_x et N_y

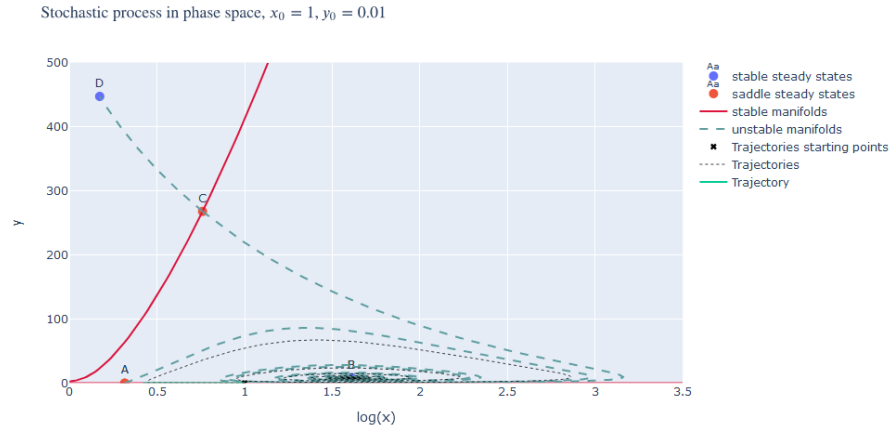


(b) Trajectoire des processus dans l'espace de phase

FIGURE 11 – Simulation du modèle stochastique.
 $V = 65.8$, $N_x = 50$, $N_y = 20526$, $x = 0.76$, $y = 312$



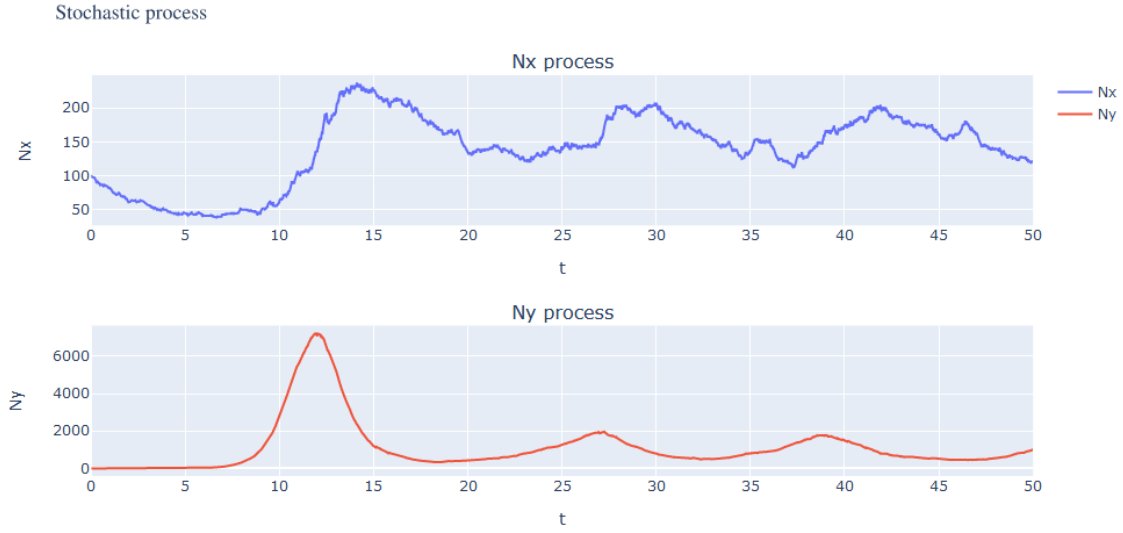
(a) Processus stochastiques N_x et N_y



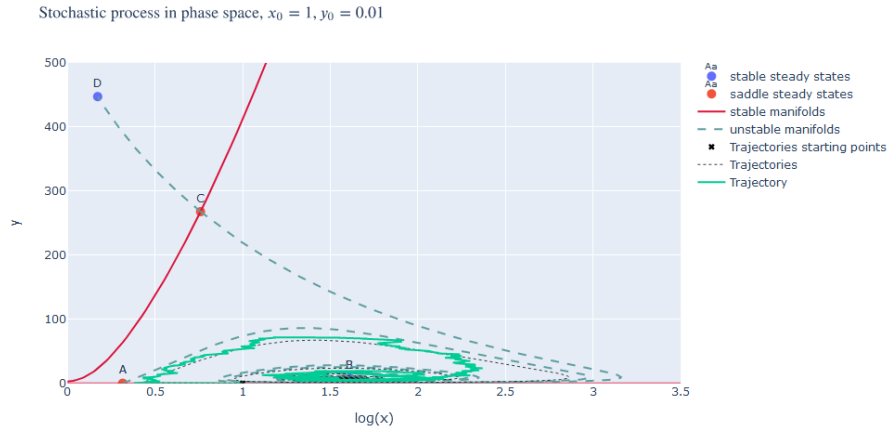
(b) Trajectoire des processus dans l'espace de phase

FIGURE 12 – Simulation du modèle stochastique.

$V = 100, N_x = 100, N_y = 1, x = 1, y = 0.01$



(a) Processus stochastiques N_x et N_y



(b) Trajectoire des processus dans l'espace de phase

FIGURE 13 – Simulation du modèle stochastique.
 $V = 100, N_x = 100, N_y = 1, x = 1, y = 0.01$

7 Commentaire des simulations stochastiques

On peut noter en premier lieu que lorsque le nombre de cellule par unité de volume est élevé comme sur les figures 7 et 8, le modèle stochastique est très proche du modèle déterministe. D'autant plus que les conditions initiales sont éloignées des frontières des bassins d'attraction, matérialisées par les variétés stables des points selles.

Lorsqu'au contraire, les conditions initiales sont proches de la variété stable de l'équilibre C, comme sur les figures 9 et 11, la trajectoire peut couper, et même plusieurs fois, la frontière des bassins d'attraction avant de finir par sembler être attirée par un des équilibres stables. Ceci se produit y compris lorsque les conditions initiales sont un des équilibres du système dynamique déterministe sous jacent.

En effet, c'est une différence majeure du système stochastique vis-à-vis du système déterministe, les équilibres du système déterministe ne sont pas en général des états stationnaires pour le système stochastique. Dans le cas présent, seul le point $(0, 0)$ est un point stationnaire pour le système stochastique. De plus, les trajectoires peuvent à cause des fluctuations statistiques passer d'un bassin d'attraction à l'autre, ce qui est impossible pour les trajectoires du système déterministe.

Sur les figures 12 et 13 on peut voir deux simulations à partir des mêmes conditions initiales avec des trajectoires différentes. Ces deux simulations partent d'une tumeur de taille initiale égale à 1 cellule. La trajectoire de la figure montre une tumeur, qui ne parvient pas à s'implanter et qui s'éteint rapidement. Alors que la figure présente une tumeur qui parvient à atteindre une taille suffisante pour ne plus risquer trop facilement l'extinction par fluctuation statistique et qui par la suite suit de manière assez proche la trajectoire prédite par le modèle déterministe.

Si l'on avait lancé la simulation un nombre important de fois, on aurait pu observer des trajectoires où la tumeur réussit à échapper au système immunitaire, c'est-à-dire que le processus N_y quitte le bassin d'attraction de l'équilibre B pour rejoindre celui de D.

Conclusion

Les auteurs ont proposé un modèle de système dynamique pour décrire les interactions entre le système immunitaire et une tumeur liquide (comme une leucémie par exemple). L'objectif était de reproduire les effets de dormance tumorale et de "sneaking through" en regardant si ce modèle basé sur des mécanismes d'immuno-stimulation et de répression du système immunitaire par la tumeur était capable de produire qualitativement ces phénomènes.

L'analyse des bifurcations proposée par les auteurs montre qu'il est possibles, en se plaçant dans des valeurs de paramètres biologiquement plausibles, d'observer dans l'espace des phases, une zone de "sneaking through" (le bassin d'attraction de l'équilibre D) dans laquelle de petites tumeurs parviennent à échapper à la régulation par le système immunitaire.

La problématique de la dormance est plus difficile à évaluer avec une analyse uniquement qualitative mais peut correspondre à un point d'équilibre C pour lequel la tumeur est de taille assez faible. Dans ce cas, les tumeurs qui passent dans le voisinage de sa variété stable, vont se rapprocher de cet équilibre, en rester proche pendant un certain temps, puis finir par échapper au système immunitaire, ou alors par être complètement régulé par celui-ci.

Le processus stochastique associé à ce modèle, montre le même type de comportements mais peut, par l'effet de fluctuations aléatoires changer de bassin d'attraction et illustre ainsi d'une manière encore plus marquée l'effet de "sneaking through"

Sources

Les figures présentées ont été produite à l'aide de la librairie python `plotly`.¹ Le code est disponible en supplément ou à l'adresse https://github.com/celbig/project_popdyn. Le modèle est implémenté dans le package `kutznetsov_model`, le code générant les figures est contenu dans le notebook jupyter `projet_pop_dyn.ipynb`.

1. <https://plot.ly/python/>

Références

- [1] G. Klein. Recent trends in tumor immunology. *Isr. J. Med. Sci.*, 2(2) :135–142, 1966.
- [2] Vladimir A Kuznetsov, Iliya A Makalkin, Mark A Taylor, and Alan S Perelson. Nonlinear dynamics of immunogenic tumors : parameter estimation and global bifurcation analysis. *Bulletin of mathematical biology*, 56(2) :295–321, 1994.