

Un modèle mathématique qui reproduit la croissance tumorale

CE chapitre, ainsi qu'une partie du chapitre suivant, ont fait l'objet d'une publication [?] (actuellement en review) et d'un poster (présenté en Annexe, dans la Figure ??, page ??). Après avoir présenté la problématique, les principaux résultats obtenus seront décrits. La construction du modèle sera ensuite détaillée. Nous discuterons enfin plus précisément, sur les résultats numériques apportés par notre modèle et les diverses informations que l'on peut en tirer.

1.1 Problématique

Le but de ce chapitre est de construire un modèle de croissance tumorale adapté aux métastases hépatiques de GIST et à leurs traitements. Un comportement typique est celui de Patient A dont les données d'imagerie sont présentées en Annexe ??, sur les Figures ?? et ??. Le schéma typique est le suivant : à la détection d'une métastase (pour Patient A, à l'examen n°1, jour 119) le patient reçoit de l'imatinib (thérapie ciblée). La réponse est positive : la tumeur décroît et est contrôlée jusqu'au jour 867 (examen n°11) où l'on constate une résistance au traitement. Celui-ci est alors modifié : l'imatinib est remplacé par le sunitinib, thérapie ciblée ayant notamment des effets antiangiogéniques. Ce traitement permet une nouvelle fois le contrôle de la lésion jusqu'à une nouvelle rechute constatée jour 1179 (examen n°11). Ce comportement est typique des métastases hépatiques de GIST et c'est ce que nous souhaitons modéliser ici.

1.2 Principaux résultats

Sur la Figure 1.1 est présentée l'évolution d'une métastase hépatique de GIST de Patient A à travers une séquence de scanners (sur la partie gauche

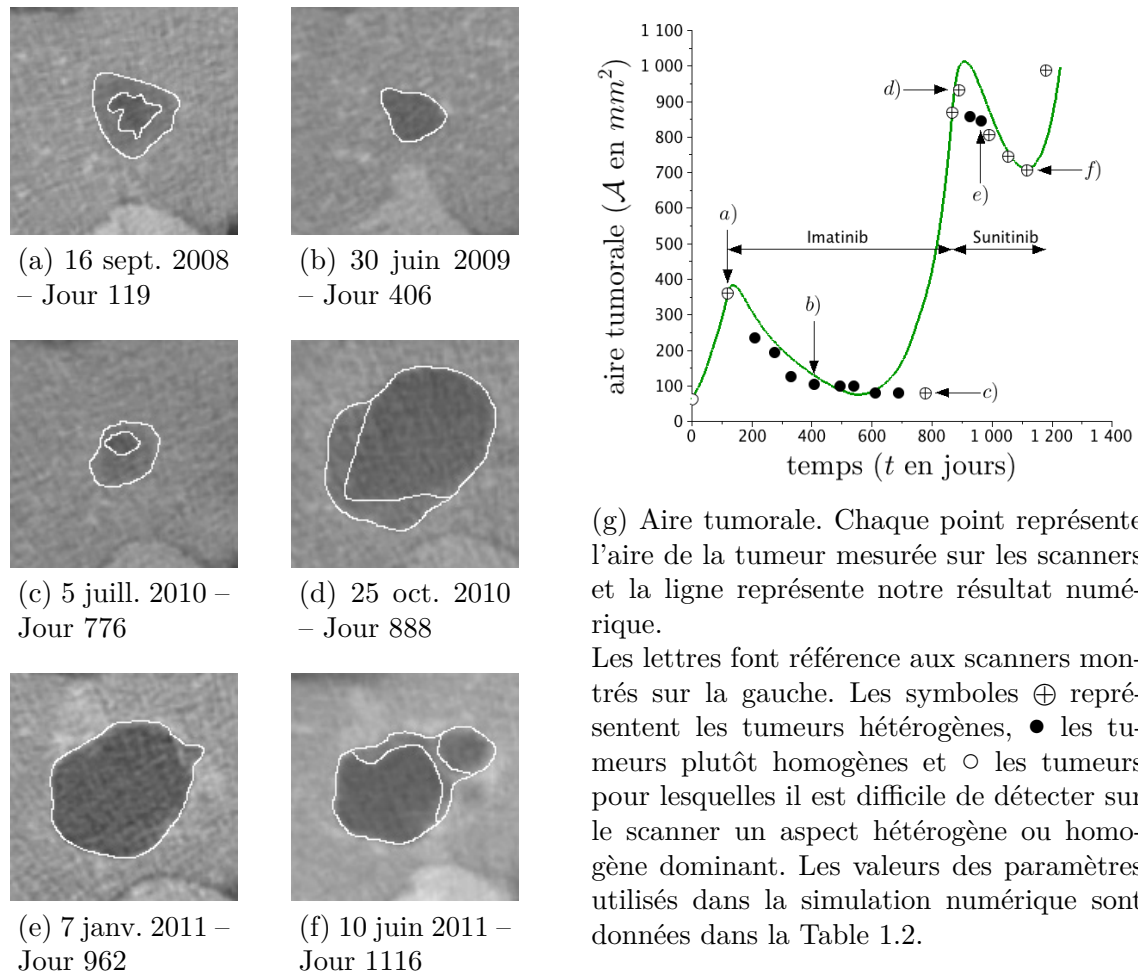


FIGURE 1.1 – Evolution spatiale de la métastase hépatique de Patient A sur une série de scanners. Ici n'est présenté qu'une sélection de scanners : l'ensemble complet est présenté dans l'annexe ??.

de la figure) et l'aire tumorale (sur la partie droite de la figure). Sur chaque scanner de Patient A, nous avons contourné la région la plus sombre, qui correspond principalement à la zone nécrosée. Pendant l'évolution tumorale, on peut voir que l'hétérogénéité tumorale change (par exemple sur la Figure 1.1b la tumeur est homogène tandis que sur la Figure 1.1f, elle est hétérogène). Nous avons également retranscrit cela dans le graphique de l'évolution de l'aire tumorale : nous différencions les points correspondant à une tumeur homogène (cercles pleins) des points correspondant à une tumeur hétérogène.

Avant les recroissances tumorales au Jour 776 (Figure 1.1c) et au Jour 1116 (Figure 1.1f), une couronne plus claire que le cœur sombre apparaît, alors que la réponse au traitement se traduit par un assombrissement de la tumeur (*cf.* Figure 1.1b et 1.1e). De telles étapes successives de tumeurs homogènes/hétérogènes sont particulièrement prononcées dans les métastases hépatiques de GIST et notre but est de fournir une explication à ce type de

comportement.

Le premier résultat de ces travaux est qu'il est possible de décrire l'évolution tumorale en terme d'aire tumorale comparable aux mesures réalisées sur les scanners, comme présenté sur la Figure 1.1g ; la ligne continue représentant notre résultat numérique. Il est important de noter que nous ne fournissons pas un modèle 1D qui décrit le volume tumoral. Nous traitons un modèle complexe d'EDPs non linéaires, qui est phénoménologique et qui décrit le comportement des cellules cancéreuses en fonction du temps et de l'espace. Par conséquent, le premier fit de l'aire tumorale n'est pas un résultat trivial.

Le second résultat est que notre modèle apporte de nouvelles informations sur la structure de la tumeur, ce qui semble corroboré par les scanners. En effet, comme présenté dans la suite, nous relient l'hétérogénéité tumorale à une augmentation de l'activité cellulaire signifiant qu'un phénotype résistant émerge dans la région plus claire. Selon notre modèle, de tels comportements peuvent être constatés avant la rechute effective, alors que le critère RECIST n'a pas changé. Par exemple, sur la Figure 1.2, nous comparons la structure de la tumeur à deux temps différents : l'hétérogénéité de la tumeur semble bien capturée par les simulations numériques. Ainsi, nos travaux peuvent être vu comme un premier pas dans le développement de nouveaux outils pour évaluer la réponse des tumeurs aux traitements basés sur des inhibiteurs de tyrosine kinase.

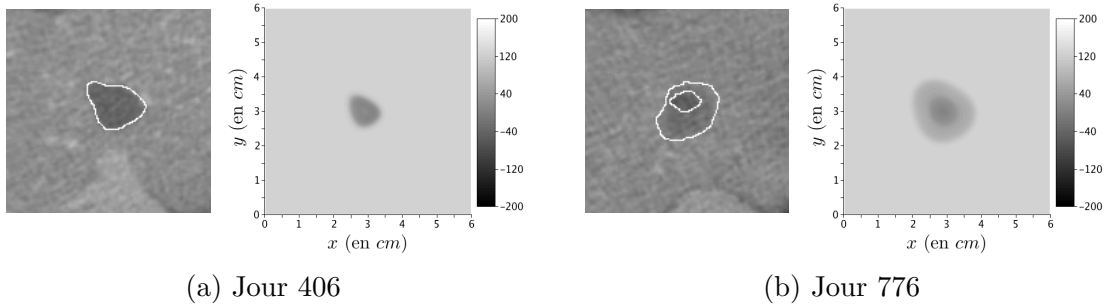


FIGURE 1.2 – Comparaison entre les scanners de Patient A et les simulations numériques.

1.3 Description du modèle

Notre modèle est un système d'EDPs similaire au modèle de Bresch *et al.* [?]. La tumeur est décrite grâce à des densités de cellules proliférantes et une densité de cellules cancéreuses nécrosées notées P et N respectivement. La prolifération cellulaire conduit à une augmentation de l'aire tumorale causée par une surpression (modélisée via Π) dont le gradient \mathbf{v} transporte les

Nom	Signification	Unité
$P_1(t, \mathbf{x})$	Fraction de cellules proliférantes qui sont sensibles aux traitements \mathcal{T}_1 et \mathcal{T}_2	-
$P_2(t, \mathbf{x})$	Fraction de cellules proliférantes qui sont résistantes à \mathcal{T}_1 et sensibles à \mathcal{T}_2	-
$P_3(t, \mathbf{x})$	Fraction de cellules proliférantes qui sont résistantes à \mathcal{T}_1 et à \mathcal{T}_2	-
$P(t, \mathbf{x})$	Fraction de cellules cancéreuses proliférantes (égale à $P_1 + P_2 + P_3$)	-
$N(t, \mathbf{x})$	Fraction de cellules nécrosées	-
$S(t, \mathbf{x})$	Fraction de cellules saines	-
$M(t, \mathbf{x})$	Fraction de nutriments // Vascularisation	-
$\xi(t)$	Vitesse moyenne de transport des nutriments en direction de la tumeur	$cm.d^{-1}$
$\mathbf{v}(t, \mathbf{x})$	Vitesse du mouvement passif de la tumeur sous l'effet de la pression	$cm.d^{-1}$
$\Pi(t, \mathbf{x})$	Pression du milieu ¹	$kg.cm^{-1}.d^{-2}$

TABLE 1.1 – Liste des quantités calculées par le modèle – d = jour (day)

cellules saines environnantes S loin du cœur de la tumeur. Les cellules situées au centre de la tumeur se nécrosent à cause du manque d'oxygène, sauf si l'angiogenèse intervient pour leur apporter les provisions nutritives nécessaires. L'angiogenèse et l'apport en nutriments sont pris en compte dans notre modèle via une description simpliste similaire à celle de [?, ?] (on pourra se référer à [?] pour un modèle plus complet de l'angiogenèse) : comme la vascularisation gouverne la concentration de nutriments parvenant à la tumeur, nous introduisons une variable M qui décrit à la fois la vascularisation, la néovascularisation et les nutriments apportés à la tumeur grâce à une équation d'advection-diffusion. Nous introduisons également les effets liés aux facteurs de croissance au travers de la variable ξ qui module M . L'ensemble des quantités utilisées dans notre modèle est résumé dans la Table 1.1. L'ensemble des paramètres est quant à lui résumé un peu plus loin, dans la Table 1.2 (page 22).

La principale nouveauté réside en la modélisation des traitements. Deux traitements sont considérés (on peut voir dans [?, ?], les récents travaux de Lorz *et al.* pour des modèles plus élaborés sur les résistances aux traitements). Le premier est un inhibiteur de tyrosine kinase (imatinib), qui a un effet cytotoxique sur les cellules proliférantes. Le second est inhibiteur multi-kinases, comme le sunitinib ou le sorafénib, qui a un effet à la fois cytotoxique et antiangiogénique. En d'autres termes, en plus de l'effet cytotoxique, il bloque la production de facteurs de croissance, comme le facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF) et ainsi réduit la quantité de nutriments apportée à la tu-

1. L'unité de masse dans la pression Π et la perméabilité k n'ont pas d'importance. Seule la quantité $k\nabla\Pi$ est pertinente et ce terme est homogène à $cm.d^{-1}$. Ainsi k et Π doivent juste avoir la même unité arbitraire de masse.

meur. Il est bien connu que les médicaments cytotoxiques n'ont pas un impact similaire sur toutes les cellules cancéreuses métastatiques car des phénotypes résistants peuvent apparaître dans la population de cellules proliférantes. De plus, les cellules cancéreuses peuvent résister différemment à l'hypoxie. Par conséquent nous découpons, comme dans [?], la densité P de cellules proliférantes en 3 sous-populations P_1 , P_2 et P_3 , telles que $P = P_1 + P_2 + P_3$, où

- P_1 représente la fraction de cellules proliférantes qui sont sensibles au premier traitement \mathcal{T}_1 , basé sur la molécule d'imatinib, et sensible aussi au second traitement \mathcal{T}_2 , à base de sunitinib ou de sorafénib, qui a un effet à la fois cytoxique et antiangiogénique.
- P_2 désigne la densité de cellules proliférantes qui sont résistantes à \mathcal{T}_1 et sensibles à \mathcal{T}_2 ,
- P_3 représente les cellules proliférantes résistantes aux deux traitements.

Il est important de noter que notre but n'est pas de décrire l'évolution de la tumeur depuis le tout début du GIST, mais de nous focaliser sur l'évolution des métastases situées dans le foie. Par conséquent, selon les observations cliniques, il semble pertinent de considérer que les trois sous-populations sont déjà présentes lorsqu'une métastase est détectée.

1.3.1 Le modèle mathématique

Soit Ω le domaine d'intérêt, où la tumeur croît, et soit $\partial\Omega$ son bord, qui est supposé aussi régulier que nécessaire. Le domaine Ω est supposé strictement inclus dans le tissu –le foie– qui est plus grand (sinon, notre modèle devrait aussi prendre en compte des contraintes physiques liées à la paroi du foie, contraintes que nous ne savons pas décrire qualitativement). Nous supposons donc que la tumeur n'atteint pas le bord $\partial\Omega$.

EDPs sur les cellules proliférantes, nécrosées et saines

La densité de cellules proliférantes est gouvernée par l'équation de transport suivante :

$$\partial_t P_1 + \nabla \cdot (\mathbf{v} P_1) = (\gamma_{pp}(M) - \gamma_{pd}(M)) P_1 - (\mu_1 \chi_1(t) + \mu_2 \chi_2(t)) (1 + M) P_1 \quad \text{dans } \Omega, \quad (1.1)$$

$$\partial_t P_2 + \nabla \cdot (\mathbf{v} P_2) = (\gamma_{pp}(M) - \gamma_{pd}(M)) P_2 - \mu_2 \chi_2(t) (1 + M) P_2 \quad \text{dans } \Omega, \quad (1.2)$$

$$\partial_t P_3 + \nabla \cdot (\mathbf{v} P_3) = (\gamma_{pp}(M) - \gamma_{pd}(M)) P_3 \quad \text{dans } \Omega, \quad (1.3)$$

où $\chi_i(t) = \mathbb{1}_{[T_{ini}^i, T_{end}^i]}(t)$ est la fonction temps-caractéristique du traitement \mathcal{T}_i et μ_i représente le taux de mortalité² causé par \mathcal{T}_i sur les cellules proliférantes,

2. Le taux de mortalité dû au traitement est clairement lié à la dose de médicament délivrée au patient, mais pas seulement. Par exemple la sensibilité du patient et la dose parvenant vraiment à la tumeur sont aussi impliquées.

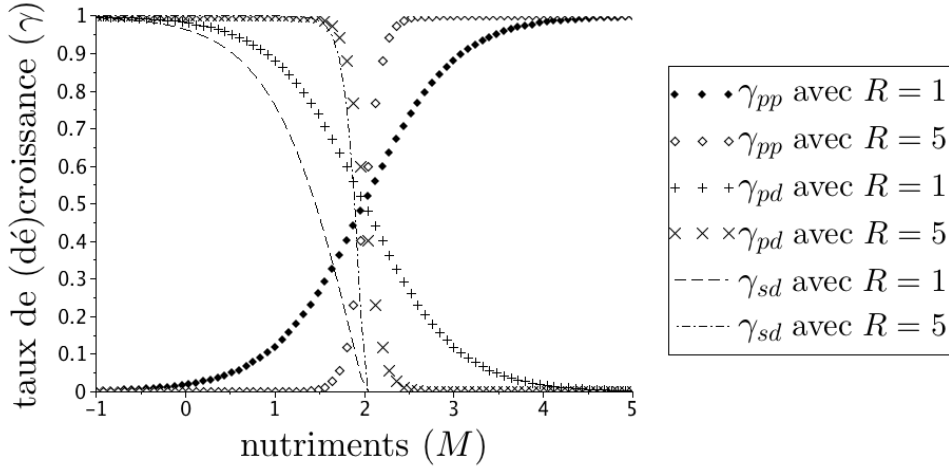


FIGURE 1.3 – Taux de croissance et taux de mortalité des cellules (avec $\gamma_0 = \gamma_1 = C_S = 1$ ici) – Les unités sont arbitraires.

pour $i \in \{1, 2\}$. Le terme $\mathbf{v}(t, \mathbf{x})$ désigne la vitesse impliquée dans les changements d'aire de la tumeur et $M(t, \mathbf{x})$ représente la vascularisation et l'apport en nutriments. Le terme $1 + M$ traduit le fait que les traitements arrivent à la tumeur principalement³ par le réseau sanguin. Le taux de prolifération (respectivement de mortalité) des cellules proliférantes, noté γ_{pp} (respectivement γ_{pd}), dépend de M comme suit :

$$\gamma_{pp}(M) = \gamma_0 \frac{1 + \tanh(R(M - M_{th}))}{2}, \quad (1.4)$$

$$\gamma_{pd}(M) = \gamma_1 \frac{1 - \tanh(R(M - M_{th}))}{2}, \quad (1.5)$$

où R est un paramètre numérique régularisant⁴, γ_0 et γ_1 sont respectivement les paramètres de prolifération/mortalité et M_{th} est le seuil d'hypoxie. Comme le montre la Figure 1.3, cette forme des coefficients assure que lorsque M est au-dessus du seuil d'hypoxie M_{th} alors γ_{pp} est supérieur à sa valeur moyenne $\gamma_0/2$ et γ_{pd} est inférieur à sa valeur moyenne $\gamma_1/2$. De plus, si R est grand, γ_{pp} est proche de γ_0 et γ_{pd} est proche de 0 dès lors que $M > M_{th}$ et de façon symétrique, si $M < M_{th}$ alors γ_{pp} est proche de 0 et γ_{pd} est proche de γ_1 .

On suppose que les cellules saines sont uniquement sensibles à l'hypoxie et qu'elles sont passivement transportées par les changements de l'aire tumorale :

$$\partial_t S + \nabla \cdot (\mathbf{v}S) = -\gamma_{sd}(M)S, \quad (1.6)$$

3. Un traitement administré en intraveineuse agit même sur les tumeurs non vascularisées. Une partie du traitement parvient donc toujours à la tumeur. A cet apport de traitement de base (considéré égal à 1), s'ajoute l'apport par voies sanguines (M).

4. Notons que les fonctions γ_{pp} et γ_{pd} sont des fonctions de Heaviside régularisées. Pour les simulations numériques, nous fixerons arbitrairement R à 5.

où γ_{sd} est le taux de mortalité des cellules saines dû à l'hypoxie :

$$\gamma_{sd}(M) = C_S \gamma_1 \max \left(0, -\tanh \left(R(M - M_{th}) \right) \right). \quad (1.7)$$

La fonction γ_{sd} s'annule exactement si $M \geq M_{th}$ dans le but d'assurer que $S = 1$ à l'extérieur de la lésion en tout temps. Finalement, la densité de tissus nécrosés satisfait la relation

$$\begin{aligned} \partial_t N + \nabla \cdot (\mathbf{v}N) = & \gamma_{pd}(M)P + \gamma_{sd}(M)S + \\ & (\mu_1 \chi_1(t)P_1 + \mu_2 \chi_2(t)(P_1 + P_2))(1 + M) - \delta(1 + M)N, \end{aligned} \quad (1.8)$$

où

$$P = P_1 + P_2 + P_3, \quad (1.9)$$

et où δ est un paramètre qui contrôle le taux d'élimination de la nécrose par le système immunitaire. Le membre de droite de l'équation (1.8) collecte tous les termes de mort cellulaire des équations (1.1),(1.2),(1.3) et (1.6). Le terme $1 + M$ traduit le fait que plus le milieu est vascularisé, plus l'élimination de la nécrose est rapide⁵.

La condition suivante de Dirichlet est utilisée sur le bord si la vitesse est entrante :

$$P_1 = P_2 = P_3 = N = 1 - S = 0 \quad \text{pour } \mathbf{x} \in \partial\Omega, \text{ si } \mathbf{v} \cdot \mathbf{n} < 0, \quad (1.10)$$

où \mathbf{n} est le vecteur normal sortant au domaine Ω .

Fonctionnement

En utilisant la condition de saturation suivante (comme dans [?])

$$P + N + S = 1, \quad (1.11)$$

et en sommant (1.1),(1.2),(1.3),(1.6) et (1.8), on obtient

$$\nabla \cdot \mathbf{v} = \gamma_{pp}P - \delta(1 + M)N. \quad (1.12)$$

Nous soulignons que nous traitons ici de métastases hépatiques de GIST et non de tumeurs primaires du foie. Par conséquent, les cellules métastatiques ne grandissent pas dans leur milieu d'origine : elles ne peuvent pas infiltrer le foie (comme le ferait un glioblastome dans le cerveau par exemple [?]) mais leur prolifération induit une pression qui pousse les cellules saines vers

5. Les phagocytes (cellules qui éliminent la nécrose) circulent dans l'organisme à travers le réseau lymphatique et le réseau sanguin. Ainsi, nous avons choisi de distribuer l'élimination de la nécrose de la même manière : une élimination de fond de la nécrose (que l'on considère égale à 1), qui a toujours lieu, même sans vascularisation, à laquelle s'ajoute une élimination par voie sanguines (M).

l'extérieur. Pour ces raisons, nous choisissons une loi de Darcy pour décrire la croissance de la métastase et assurer la solvabilité du système, de manière similaire à [?] :

$$\begin{cases} \mathbf{v}(t, \mathbf{x}) = -k\nabla\Pi(t, \mathbf{x}) & \text{dans } \Omega, \\ \Pi(t, \mathbf{x}) = 0 & \text{sur } \partial\Omega, \end{cases} \quad (1.13)$$

où Π est la pression dans le milieu et k sa perméabilité.

Bien sûr, une loi de Stokes ou n'importe quelle autre loi plus complexe (loi viscoélastique par exemple) pourrait être utilisée, nous en référons à [?] et [?, ?] pour plus de détails. De telles lois plus sophistiquées peuvent fournir une meilleure description du front tumoral. Cependant, notre objectif ici n'est pas de fournir précisément le front tumoral ni la forme de la tumeur mais de reproduire la structure interne de la métastase.

Enfin, notons que la condition de Dirichlet homogène, dans (1.13), impose qu'en dehors de Ω , la pression du tissu sain ne soit pas modifiée par la pression générée par la croissance tumorale. Cette hypothèse est valide pour de petites métastases n'impactant pas la forme du foie. En d'autres termes, la tumeur n'est pas mécaniquement contrainte par la région extratumorale.

Vascularisation, Nutriments et Angiogenèse

Il reste à décrire l'apport de vascularisation/nutriments M et l'impact du traitement \mathcal{T}_2 sur celui-ci. Il est important de rappeler que la seconde ligne de traitement n'impacte pas directement M , mais qu'elle bloque la production de facteurs de croissance qui gouvernent la quantité M .

Nous introduisons une variable scalaire ξ , qui est associée à la moyenne de facteurs de croissance angiogénique produits par les cellules cancéreuses. Il a été signalé dans [?] que les cellules hypoxiques augmentent leur production de facteurs de croissance, tandis que les cellules hautement proliférantes n'ont pas besoin d'apports nutritifs supplémentaires. Ainsi, si M est en dessous du seuil M_{th} alors ξ doit augmenter. Sans traitement antiangiogénique, on pourrait alors écrire l'équation suivante sur ξ :

$$\partial_t \xi = \alpha \int_{\Omega} (\epsilon_{\xi} + \gamma_{pd}(M)/\gamma_1) P \, d\mathbf{x} - \lambda \xi, \quad (1.14)$$

où le paramètre λ est le taux d'élimination des facteurs de croissance angiogénique et où α est l'excitabilité (ou la capacité) angiogénique de l'individu. L'intégrale représente la production moyenne de facteur de croissance. Elle est produite par la population P avec un taux minimal ϵ_{ξ} qui augmente selon le degré d'hypoxie $\gamma_{pd}(M)/\gamma_1$.

L'effet antiangiogénique du traitement \mathcal{T}_2 diminue la production de ξ , mais seulement pour les cellules P_1 et P_2 alors que P_3 est la densité de cellules

insensibles⁶ à \mathcal{T}_1 et \mathcal{T}_2 . Nous décrivons ainsi l'évolution de ξ par

$$\partial_t \xi = \alpha \int_{\Omega} (\epsilon_{\xi} + \gamma_{pd}(M)/\gamma_1) \left((1 - \nu_2 \chi_2(t))(P_1 + P_2) + P_3 \right) d\mathbf{x} - \lambda \xi, \quad (1.15)$$

où le paramètre adimensionné $\nu_2 \in [0; 1]$ représente l'effet antiangiogénique de \mathcal{T}_2 , qui est supposé identique pour P_1 et P_2 .

La quantité M décrit à la fois la vascularisation et la concentration de nutriments. Nous utilisons une équation de transport-réaction-diffusion pour décrire cette quantité :

$$\begin{cases} \partial_t M - \xi \frac{\nabla S}{\|\nabla S\|} \cdot \nabla M = C_0 S \left(1 - \frac{M}{2M_{th}} \right) - \eta P M + \psi \Delta M & \text{dans } \Omega, \\ M(t, \mathbf{x}) = 2M_{th} & \text{sur } \partial\Omega, \end{cases} \quad (1.16)$$

où C_0 est la capacité angiogénique des cellules saines, η représente la destruction de la vascularisation par les cellules proliférantes et ψ est un paramètre de diffusion. Le terme de transport $\xi \frac{\nabla S}{\|\nabla S\|} \cdot \nabla M$ de (1.16) décrit le fait que la vascularisation est apportée à la tumeur depuis le tissu sain qui est supposé bien vascularisé. L'amplitude de la vitesse est égale à ξ , qui représente le total des facteurs de croissance produits par les cellules proliférantes. Le terme de diffusion décrit l'infiltration des vaisseaux sanguins et des nutriments dans la tumeur. D'un point de vue numérique, ce terme a un effet régularisant sur la vascularisation M et ainsi stabilise le modèle. Le terme $C_0 S (1 - \frac{M}{2M_{th}})$ a deux rôles :

- C'est un terme de saturation pour la vascularisation qui empêche M de croître indéfiniment. Il est clair que si initialement

$$0 \leq \|M|_{t=0}\|_{L^\infty} \leq 2M_{th} \quad (1.17)$$

alors pour tout temps t , $0 \leq M(t) \leq 2M_{th}$.

- Il permet d'imposer $M = 2M_{th}$ dans le tissu sain ($P = 0$ et $S = 1$) qui est bien vascularisé et suffisamment fourni en nutriments (de part sa fonction qui traite l'ensemble des éléments provenant de la digestion). Ici on suppose que la vascularisation présente dans le foie fournit 2 fois plus de nutriments que nécessaire aux cellules dans un foie normal. Notons que la condition limite est en accord avec ceci, puisque sur le bord $\partial\Omega$, on considère $S = 1$.

La quantité ξ est scalaire et représente la concentration totale de facteurs de croissances produite par la tumeur. Cette description est bien entendu

6. Ceci est dû au fait que plusieurs voies moléculaires permettent d'engendrer la vascularisation. Le VEGF est le facteur de croissance vasculaire le plus commun et est inhibé par le second traitement \mathcal{T}_2 . La population P_3 émet un autre type de molécule que le VEGF pour se néovasculariser : elle est donc insensible au traitement \mathcal{T}_2 .

réductrice et il existe des modèles avec une répartition spatiale des facteurs de croissances (*cf.* [?]) qui inclut leur production, leur diffusion, leur élimination, etc. Ces modèles sont très riches d'un point de vue biologique mais comprennent un grand nombre de paramètres qui serait difficile à gérer dans notre cas.

1.3.2 Formulation vectorielle des équations sur les cellules cancéreuses

Pour simplifier les notations, considérons le vecteur des populations de cellules $\mathbf{W} = {}^t(P_1, P_2, P_3, N)$. Soit la fonction vectorielle

$$\mathbf{G}(M, \mathbf{W}) = {}^t(\mathbf{G}_1(M, \mathbf{W}), \mathbf{G}_2(M, \mathbf{W}), \mathbf{G}_3(M, \mathbf{W}), \mathbf{G}_4(M, \mathbf{W})), \quad (1.18)$$

dont les composantes sont données par :

$$\mathbf{G}_1(M, \mathbf{W}) = \left(\gamma_{pp}(M) - \gamma_{pd}(M) - (\mu_1\chi_1(t) + \mu_2\chi_2(t))(1 + M) \right) P_1, \quad (1.19)$$

$$\mathbf{G}_2(M, \mathbf{W}) = \left(\gamma_{pp}(M) - \gamma_{pd}(M) - \mu_2\chi_2(t)(1 + M) \right) P_2, \quad (1.20)$$

$$\mathbf{G}_3(M, \mathbf{W}) = \left(\gamma_{pp}(M) - \gamma_{pd}(M) \right) P_3, \quad (1.21)$$

$$\begin{aligned} \mathbf{G}_4(M, \mathbf{W}) = & \gamma_{pd}(M)P + \gamma_{sd}(M)(1 - P - N) \\ & + (\mu_1\chi_1 P_1 + \mu_2\chi_2(P_1 + P_2))(1 + M) - \delta(1 + M)N. \end{aligned} \quad (1.22)$$

Soit également $\bar{\mathbf{G}}$ la partie diagonale de l'opérateur \mathbf{G} :

$$\bar{\mathbf{G}} = \begin{pmatrix} \gamma_{pp}(M) - \gamma_{pd}(M) - (\mu_1\chi_1 + \mu_2\chi_2)(1 + M) \\ \gamma_{pp}(M) - \gamma_{pd}(M) - \mu_2\chi_2(1 + M) \\ \gamma_{pp}(M) - \gamma_{pd}(M) \\ -\delta(1 + M) \end{pmatrix}. \quad (1.23)$$

Il est également utile de définir $F(M, \mathbf{W})$ comme

$$F(M, \mathbf{W}) := \gamma_{pp}(M) \sum_{i=1}^3 W_i - \delta(1 + M)W_4, \quad (1.24)$$

de manière à réécrire l'ensemble d'équations (1.1)-(1.3), (1.8) et (1.12) fermées par la loi de Darcy de la manière suivante :

$$\begin{cases} \partial_t \mathbf{W} + (\nabla \mathbf{W}) \cdot \mathbf{v} + \mathbf{W}(\nabla \cdot \mathbf{v}) = \mathbf{G}(M, \mathbf{W}) & \text{sur } \Omega, \\ \mathbf{W} = 0 & \text{sur } \partial\Omega, \text{ si } \mathbf{v} \cdot \mathbf{n} < 0, \end{cases} \quad (1.25)$$

et

$$\begin{cases} -\nabla \cdot (k \nabla \Pi) = F(M, \mathbf{W}), & \text{dans } \Omega, \\ \Pi(t, \mathbf{x}) = 0 & \text{sur } \partial\Omega. \end{cases} \quad (1.26)$$

Notons que la densité de cellules saines S est donnée par (1.11).

1.3.3 Propriétés mathématiques du modèle

Positivité

Propriété 1.3.1. Soient $P_i(t, \mathbf{x})$, $N(t, \mathbf{x})$ et $S(t, \mathbf{x})$ une solution de classe $\mathcal{C}([0, T] \times \Omega)$ du système (1.25). On suppose que la divergence de la vitesse \mathbf{v} est bornée ($L^\infty([0, T] \times \Omega)$) et que M l'est aussi. Si $P_i(0, \mathbf{x})$, $N(0, \mathbf{x})$ et $S(0, \mathbf{x})$ sont positives ou nulles alors

$$\forall t \in [0, T], \quad N(t, \mathbf{x}) \geq 0, \quad P_i(t, \mathbf{x}) \geq 0, \quad S(t, \mathbf{x}) \geq 0.$$

Pour démontrer cette positivité, nous allons montrer que les parties négatives de ces quantités sont toutes nulles. Les parties négatives sont définies comme suit :

Définition 1.3.2 (Parties positive et négative).

- On appelle la *partie positive* de f , la quantité $f^+ = \max(0, f)$.
- On appelle la *partie négative* de f , la quantité $f^- = -\min(0, f)$.

On notera les propriétés intéressantes de ces quantités :

Propriété 1.3.3. Quelle que soit la fonction f , on a :

- $f^+ \geq 0$ et $f^- \geq 0$
- $ff^+ = (f^+)^2$ et $ff^- = -(f^-)^2$
- $f'f^+ = (f^+)'f^+$ et $f'f^- = -(f^-)'f^-$

Démonstration de la Propriété 1.3.1. On suppose que P_i , N et S sont bornées. Commençons par démontrer la positivité de P_i . On a :

$$\partial_t P_i + \nabla \cdot (\mathbf{v} P_i) = \bar{\mathbf{G}}_i P_i$$

En multipliant par la partie négative P_i^- puis en intégrant, on obtient l'estimation d'énergie suivante :

$$\begin{aligned} & \int_{\Omega} (\partial_t P_i) P_i^- + \int_{\Omega} \nabla \cdot (\mathbf{v} P_i) P_i^- = \int_{\Omega} \bar{\mathbf{G}}_i P_i P_i^- \\ & \stackrel{IPP^7}{\iff} \int_{\Omega} (\partial_t P_i) P_i^- + \int_{\partial\Omega} \mathbf{v} \cdot \mathbf{n} P_i P_i^- - \int_{\Omega} (\mathbf{v} P_i) \cdot \nabla (P_i^-) = \int_{\Omega} \bar{\mathbf{G}}_i P_i P_i^- \\ & \stackrel{\text{Prop. 1.3.3}}{\iff} - \int_{\Omega} (\partial_t P_i^-) P_i^- - \int_{\partial\Omega} \mathbf{v} \cdot \mathbf{n} (P_i^-)^2 + \int_{\Omega} P_i^- \mathbf{v} \cdot \nabla (P_i^-) = - \int_{\Omega} \bar{\mathbf{G}}_i (P_i^-)^2 \\ & \iff \frac{-1}{2} \int_{\Omega} \partial_t ((P_i^-)^2) - \int_{\partial\Omega} \mathbf{v} \cdot \mathbf{n} (P_i^-)^2 + \frac{1}{2} \int_{\Omega} \mathbf{v} \cdot \nabla ((P_i^-)^2) = - \int_{\Omega} \bar{\mathbf{G}}_i (P_i^-)^2 \\ & \stackrel{IPP}{\iff} \frac{-1}{2} \int_{\Omega} \partial_t ((P_i^-)^2) - \frac{1}{2} \int_{\partial\Omega} \mathbf{v} \cdot \mathbf{n} (P_i^-)^2 - \frac{1}{2} \int_{\Omega} (\nabla \cdot \mathbf{v}) (P_i^-)^2 = - \int_{\Omega} \bar{\mathbf{G}}_i (P_i^-)^2 \end{aligned}$$

Ainsi

$$\partial_t \int_{\Omega} (P_i^-)^2 = \int_{\Omega} (2\bar{\mathbf{G}}_i - \nabla \cdot \mathbf{v})(P_i^-)^2 - \int_{\partial\Omega} \mathbf{v} \cdot \mathbf{n} (P_i^-)^2. \quad (1.27)$$

Or

$$\int_{\partial\Omega} \mathbf{v} \cdot \mathbf{n} (P_i^-)^2 \geq 0.$$

Si $\mathbf{v} \cdot \mathbf{n} \geq 0$, ceci est immédiat, sinon la condition limite impose $P_i = 0$. Les quantités P_i , N et M étant bornées, alors $\nabla \cdot \mathbf{v}$ et $\bar{\mathbf{G}}_i$ sont bornés. Ceci nous conduit à la majoration suivante :

$$\partial_t \int_{\Omega} (P_i^-)^2 \leq \|2\bar{\mathbf{G}}_i - \nabla \cdot \mathbf{v}\|_{\infty} \int_{\Omega} (P_i^-)^2. \quad (1.28)$$

En posant $y(t) := \int_{\Omega} (P_i^-(t))^2$, le lemme de Gronwall nous conduit à

$$y(t) \leq y(t=0) \exp(\|2\bar{\mathbf{G}}_i - \nabla \cdot \mathbf{v}\|_{\infty} t). \quad (1.29)$$

Or $P_i \geq 0$ au temps initial, donc $y(t=0) = 0$. Il en découle que $y(t) \leq 0, \forall t \geq 0$. Mais par définition, y est nécessairement positive. Ainsi y est identiquement nulle. Ceci conduit à $P_i^-(t) \equiv 0, \forall t \geq 0$ et donc $P_i(t) \geq 0, \forall t \geq 0$.

Le même type de raisonnement permet de montrer la positivité de S (il suffit de remplacer P_i par S et $\bar{\mathbf{G}}_i$ par $-\gamma_{sd}$ qui est borné). Pour la positivité de N , sachant que P et S le sont alors on a

$$\partial_t N + \nabla \cdot (\mathbf{v}N) \geq \bar{\mathbf{G}}_4 N.$$

En procédant de la même manière et en remplaçant les égalités par la minoration ci-dessus, on obtient également la majoration (1.28) avec N^- , de laquelle découle la positivité de N en tout temps positif. Ceci clôt la démonstration. ■

Préservation de la densité totale

Dans ce paragraphe, on considère $\mathbf{W} = {}^t(P_1, P_2, P_3, N, S)$ dans sa forme pleine *i.e.* avec S . On pose :

$$\mathbf{G}_5(M, \mathbf{W}) = -\gamma_{sd}(M)S, \quad (1.30)$$

pour compléter la formulation (1.25).

Propriété 1.3.4. Si $(P + N + S)(t=0, \mathbf{x}) = 1, \forall \mathbf{x} \in \Omega$ alors

$$(P + N + S)(t, \mathbf{x}) = 1, \quad \forall \mathbf{x} \in \Omega, \quad \forall t \geq 0. \quad (1.31)$$

7. IPP : Intégration Par Parties.

Démonstration. Pour réaliser cette preuve, notons $\sigma := \sum_i \mathbf{W}_i = P + N + S$. En utilisant les équations (1.1), (1.2), (1.3), (1.6), (1.8) et (1.12), un calcul immédiat montre que $\partial_t \sigma + \nabla \cdot (\mathbf{v}\sigma) = \sum_i [\partial_t \mathbf{W}_i + \nabla \cdot (\mathbf{v}\mathbf{W}_i)] = \nabla \cdot \mathbf{v}$ ou autrement écrit que

$$\partial_t \sigma + \mathbf{v} \cdot \nabla \sigma = (1 - \sigma) \nabla \cdot \mathbf{v}.$$

Montrons que ceci implique que $\sigma \equiv 1$. Remarquons que $\sigma \equiv 1$ est solution de l'équation ci-dessus. Il ne reste donc plus qu'à montrer son unicité pour conclure. Considérons σ_1 et σ_2 , deux solutions de cette équation. Soit $d := \sigma_2 - \sigma_1$. On a alors :

$$\partial_t d + \nabla \cdot (\mathbf{v}d) = 0 \quad \text{avec} \quad d(t = 0, \mathbf{x}) \equiv 0.$$

Par le même procédé qu'utilisé précédemment (estimation d'énergie pour démontrer la positivité de la solution), on a :

$$\partial_t \int_{\Omega} d^2 + \int_{\Omega} d^2 \nabla \cdot \mathbf{v} = - \int_{\partial\Omega} (\mathbf{v} \cdot \mathbf{n}) d^2 \leq 0. \quad (1.32)$$

Ainsi par le lemme de Gronwall, appliqué à la fonction $(\int_{\Omega} d^2)(t)$, on a :

$$\left(\int_{\Omega} d^2 \right) (t) \leq \left(\int_{\Omega} d^2 \right) (t = 0) \exp(\|\nabla \cdot \mathbf{v}\|_{\infty} t) = 0 \quad (1.33)$$

Donc $d(t, \mathbf{x})^2 \equiv 0, \forall t$, donc d est identiquement nulle. Ceci conduit donc à $\sigma_1 = \sigma_2$, d'où l'unicité de la solution. Il en découle donc $P + N + S = 1, \forall t \geq 0$. ■

Notons que les deux propriétés que nous venons de montrer (positivité et conservation de la densité totale) garantissent la bornitude de chacune des densités de population P_i , N et S .

Comportement asymptotique lorsque le taux d'élimination de la nécrose tend vers l'infini ($\delta \rightarrow +\infty$)

Nous allons montrer ici que notre modèle tend, lorsque le taux d'élimination devient grand, vers un modèle sans nécrose. Nous allons procéder sur un modèle un peu plus simple. Les 3 populations P_1, P_2 et P_3 vérifiant des équations similaires, nous nous restreindrons à une seule population de cellules proliférantes. Le raisonnement étant analogue en considérant l'effet cytotoxique des traitements ou non, nous ne considérerons pas cet aspect pour simplifier les calculs. D'autre part, nous allons ici considérer la vascularisation M constante (dans l'espace et le temps). Posons

$$\epsilon := \frac{1}{\delta(1 + M)}. \quad (1.34)$$

On a alors la propriété suivante :

Propriété 1.3.5. Le modèle A avec nécrose

$$(A) \quad \begin{cases} \partial_t P + \nabla \cdot (vP) = (\gamma_{pp} - \gamma_{pd})P, & (1.35a) \\ \partial_t N + \nabla \cdot (vN) = \gamma_{pd}P - N/\epsilon, & (1.35b) \\ \nabla \cdot v = \gamma_{pp}P - N/\epsilon, & (1.35c) \end{cases}$$

converge vers le modèle B sans nécrose

$$(B) \quad \begin{cases} \partial_t P + \nabla \cdot (vP) = (\gamma_{pp} - \gamma_{pd})P, & (1.36a) \\ \nabla \cdot v = (\gamma_{pp} - \gamma_{pd})P. & (1.36b) \end{cases}$$

lorsque ϵ tend vers 0.

Démonstration. Considérons une nouvelle variable Z définie comme suit

$$Z = \gamma_{pd}P - N/\epsilon. \quad (1.37)$$

La combinaison γ_{pd} (1.35a)-(1.35b)/ ϵ nous donne que le modèle A est équivalent à :

$$(A) \Leftrightarrow \begin{cases} \partial_t P + \nabla \cdot (vP) = (\gamma_{pp} - \gamma_{pd})P & (1.38a) \\ \partial_t Z + \nabla \cdot (vZ) = -Z/\epsilon + rP & \text{avec } r = \gamma_{pd}(\gamma_{pp} - \gamma_{pd}) \quad (1.38b) \\ \nabla \cdot v = Z & (1.38c) \end{cases}$$

En multipliant (1.38b) par Z , puis en intégrant en espace, on obtient :

$$\int_{\Omega} Z \partial_t Z + \int_{\Omega} Z \nabla \cdot (vZ) = -\frac{1}{\epsilon} \int_{\Omega} Z^2 + \int_{\Omega} rPZ \quad (1.39)$$

Or une série de deux intégrations par parties (IPP) nous fournit l'égalité suivante :

$$\begin{aligned} \int_{\Omega} Z \partial_t Z + \int_{\Omega} Z \nabla \cdot (vZ) &\stackrel{IPP}{=} \int_{\Omega} Z \partial_t Z - \int_{\Omega} vZ \cdot \nabla Z + \int_{\partial\Omega} (v \cdot \vec{n}) Z^2 \\ &= \frac{1}{2} \partial_t \int_{\Omega} Z^2 - \frac{1}{2} \int_{\Omega} v \cdot \nabla (Z^2) + \int_{\partial\Omega} (v \cdot \vec{n}) Z^2 \\ &\stackrel{IPP}{=} \frac{1}{2} \partial_t \int_{\Omega} Z^2 + \frac{1}{2} \int_{\Omega} Z^2 \nabla \cdot v + \frac{1}{2} \int_{\partial\Omega} (v \cdot \vec{n}) Z^2 \end{aligned}$$

D'où :

$$\partial_t \int_{\Omega} Z^2 + \int_{\Omega} Z^2 \nabla \cdot v = -\frac{2}{\epsilon} \int_{\Omega} Z^2 + 2 \int_{\Omega} rPZ - \int_{\partial\Omega} (v \cdot \vec{n}) Z^2 \quad (1.40)$$

Or

$$\int_{\partial\Omega} (v \cdot \vec{n}) Z^2 \geq 0. \quad (1.41)$$

En effet si $v \cdot \vec{n} \geq 0$ c'est trivial, sinon les C.L ($P = N = 0$ sur $\partial\Omega$) impliquent que $Z = 0$ sur $\partial\Omega$. Dans ce dernier cas, le terme est donc nul. Ainsi :

$$\partial_t \int_{\Omega} Z^2 \leq -\frac{2}{\epsilon} \int_{\Omega} Z^2 + 2 \int_{\Omega} r P Z - \int_{\Omega} Z^2 \nabla \cdot v \quad (1.42)$$

Considérons une solution suffisamment régulière de notre problème de telle sorte que $\nabla \cdot v \in L^\infty$, $P \in L^2$, $N \in L^2$ et par conséquent $Z \in L^2$. De plus, r est constant (*i.e.* ne dépend ni de l'espace ni du temps) puisque nous avons considéré M constant ici. Par l'inégalité triangulaire et l'inégalité de Young⁸, on obtient alors :

$$\begin{aligned} \partial_t \|Z\|_2^2 &\leq -\frac{2}{\epsilon} \int_{\Omega} Z^2 + 2 \int_{\Omega} |r| \frac{\sqrt{\epsilon}}{\sqrt{\epsilon}} P |Z| + \int_{\Omega} Z^2 |\nabla \cdot v| \\ &\leq -\frac{2}{\epsilon} \int_{\Omega} Z^2 + \int_{\Omega} \epsilon r^2 P^2 + \int_{\Omega} \frac{Z^2}{\epsilon} + \int_{\Omega} Z^2 |\nabla \cdot v| \\ &\leq \int_{\Omega} \epsilon r^2 P^2 - \frac{1}{\epsilon} \int_{\Omega} Z^2 + \int_{\Omega} Z^2 |\nabla \cdot v| \end{aligned}$$

Ainsi :

$$\partial_t \|Z\|_2^2 \leq \epsilon r^2 \|P\|_2^2 + \left(\|\nabla \cdot v\|_\infty - \frac{1}{\epsilon} \right) \|Z\|_2^2 \quad (1.43)$$

Par le lemme de Gronwall, on a $\forall t \in [0, T]$:

$$\begin{aligned} \|Z(t)\|_2^2 &\leq \|Z(t=0)\|_2^2 \exp \left(\left(\|\nabla \cdot v\|_\infty - \frac{1}{\epsilon} \right) t \right) \\ &\quad + \epsilon r^2 \max_{t \in [0, T]} \|P(t)\|_2^2 \int_0^t \exp \left(\left(\|\nabla \cdot v\|_\infty - \frac{1}{\epsilon} \right) (t-s) \right) ds \end{aligned} \quad (1.44)$$

Lorsque $\epsilon \rightarrow 0$, on obtient que $Z \rightarrow 0$. Ainsi, par définition de Z , N tend vers 0 à la même vitesse que ϵ . Ceci montre que le modèle A avec nécrose converge vers le modèle sans nécrose lorsque $\epsilon \rightarrow 0$. ■

Pour ce qui est du modèle complet, des simulations numériques ont été réalisées avec de grandes valeurs de δ . On constate bien une convergence vers $N \equiv 0$. Le comportement asymptotique du modèle complet (incluant le couplage avec la vascularisation M) a été étudié également de manière théorique et plus précise dans [?]. Ce type de résultat montre que notre système est uniformément valide en fonction du paramètre δ , c'est-à-dire qu'il est capable de décrire de façon continue des situations où la nécrose s'évacue instantanément ou bien avec un temps caractéristique. Ceci est important dans notre cas, car il est difficile d'estimer ce temps caractéristique.

8. L'inégalité de Young affirme que pour tout couple de réels (a, b) positifs et pour tout couple de réels (p, q) positifs et conjugués (*i.e.* tel que $\frac{1}{p} + \frac{1}{q} = 1$) alors on a : $ab \leq \frac{a^p}{p} + \frac{b^q}{q}$. L'inégalité est utilisée ici avec $p = q = 2$.

1.4 Méthodes numériques

Nous utilisons une méthode de volumes finis sur grille uniforme 2D [?]. Nous avons choisi de travailler en 2D pour coller aux habitudes cliniques des radiologistes. En effet, pour l'évaluation de la réponse à un traitement, le critère RECIST impose de mesurer le diamètre de la métastase sur la coupe sur laquelle il est le plus grand. L'évaluation est donc réalisée dans un cadre 2D.

Pour la simulation numérique, le domaine Ω est le rectangle $[0, L] \times [0, D]$. Le domaine est maillé avec une grille cartésienne contenant N_x points sur l'axe x et N_y points sur l'axe y , avec des mailles décalées pour la vitesse et les populations de cellules. Les densités de cellules sont discrétisées au centre des mailles et les vitesses sont discrétisées au milieu de chaque arête comme montrées sur la Figure 1.4.

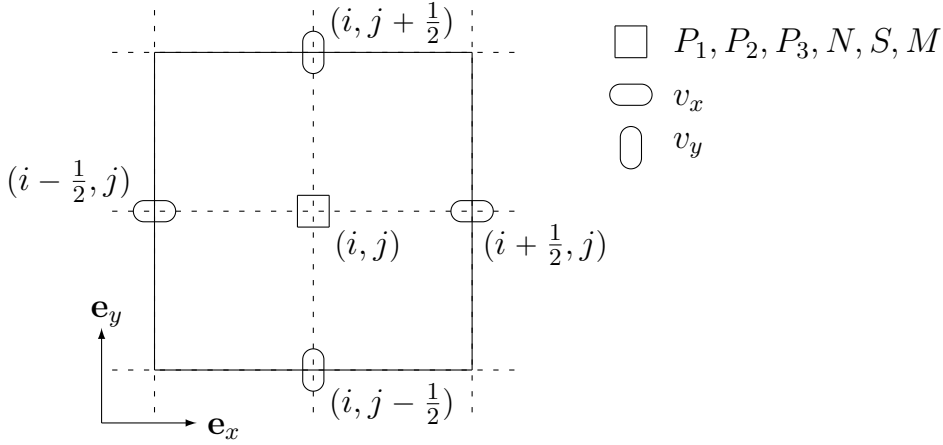


FIGURE 1.4 – Discrétisation des inconnues sur une maille.

Remarquons que l'égalité (1.11) donne directement S , sans résoudre l'équation (1.6). Le calcul est séparé en plusieurs étapes, comme suit :

- Etant donnés⁹ \mathbf{W}^n et M^n au temps t^n , on infère $F^n = F(M^n, \mathbf{W}^n)$ et $\mathbf{G}^n = \mathbf{G}(M^n, \mathbf{W}^n)$.
- On calcule d'abord la pression Π^n solution de l'équation (1.26) avec F^n comme membre de droite, pression à partir de laquelle on en déduit la vitesse \mathbf{v}^n grâce à l'équation (1.13).

9. L'exposant n représente le temps discret t^n de la quantité (par exemple S^n est la densité de cellules saines au temps t^n)

- Ensuite le nouveau temps $t^{n+1} = t^n + \Delta t$ est déterminé en utilisant la condition CFL (1.58).
- Après cela, \mathbf{W}^{n+1} est calculé à partir de (1.25), à partir duquel on infère S^{n+1} .
- On termine par le calcul de ξ^{n+1} et de M^{n+1} grâce à (1.15)–(1.16).

Présentons maintenant dans le détail, les schémas utilisés dans les simulations numériques. Les aspects techniques concernant l'intégration de ces schémas dans un code de calcul C++, sont quant à eux fournis dans l'Annexe ??.

1.4.1 Calcul de la vitesse et de la pression

Selon (1.12) et (1.13), la pression Π^n est donnée par

$$\begin{cases} -\nabla \cdot (k \nabla \Pi^n) = F^n := F(M^n, \mathbf{W}^n) & \text{sur } \Omega, \\ \Pi^n = 0 & \text{sur } \partial\Omega, \end{cases} \quad (1.45)$$

où F est définie par (1.24). Cette équation est résolue grâce à un schéma classique à 5 points.

Une fois la pression Π calculée, la vitesse est donnée par dérivation de Π (par la loi de Darcy (1.13)). La composante de la vitesse selon \mathbf{e}_x , $v_{i+1/2,j}^{x,n}$ au point $\mathbf{x}_{i+1/2,j}$ (*resp.* la composante selon \mathbf{e}_y , $v_{i,j+1/2}^{y,n}$ au point $\mathbf{x}_{i,j+1/2}$) est donnée grâce à

$$v_{i+1/2,j}^{x,n} = -k \frac{\Pi_{i+1,j}^n - \Pi_{i,j}^n}{\Delta x}, \quad v_{i,j+1/2}^{y,n} = -k \frac{\Pi_{i,j+1}^n - \Pi_{i,j}^n}{\Delta y}$$

et la vitesse \mathbf{v}_{ij}^n au point \mathbf{x}_{ij} est approchée par

$$\mathbf{v}_{ij}^n = v_{ij}^{x,n} \mathbf{e}_x + v_{ij}^{y,n} \mathbf{e}_y = \frac{1}{2} \left(v_{i+1/2,j}^{x,n} + v_{i-1/2,j}^{x,n} \right) \mathbf{e}_x + \frac{1}{2} \left(v_{i,j+1/2}^{y,n} + v_{i,j-1/2}^{y,n} \right) \mathbf{e}_y. \quad (1.46)$$

1.4.2 Equation d'advection

Par la définition (1.24) de F , l'équation (1.12) conduit à $\nabla \cdot \mathbf{v} = F$. Ainsi, l'équation (1.25) peut être écrite sous la forme non conservative

$$\partial_t \mathbf{W} + (\nabla \mathbf{W}) \cdot \mathbf{v} = G(M, \mathbf{W}) - (\nabla \cdot \mathbf{v}) \mathbf{W} = G(M, \mathbf{W}) - F(M, \mathbf{W}) \mathbf{W}, \quad (1.47)$$

résolue grâce au splitting en temps suivant :

$$\frac{\mathbf{W}^* - \mathbf{W}^n}{\Delta t/2} = \mathbf{G}^n - F^n \mathbf{W}^n, \quad (1.48)$$

$$\frac{\mathbf{W}^\# - \mathbf{W}^*}{\Delta t} + \mathbf{v}^n \cdot \nabla \mathbf{W}^* = 0, \quad (1.49)$$

$$\frac{\mathbf{W}^{n+1} - \mathbf{W}^\#}{\Delta t/2} = \mathbf{G}^n - F^n \mathbf{W}^n. \quad (1.50)$$

Cette forme non conservative est choisie dans le but de réutiliser les informations que nous possédons déjà sur la divergence de la vitesse, grâce à la relation (1.12).

Une méthode de type WENO5 comme donnée par [?, ?, ?] est utilisée pour approcher le gradient $\nabla \mathbf{W}$ impliqué dans (1.49). Cette variante du WENO5, appelée twin-WENO5, est présentée dans le chapitre suivant (section ??). D'autres schémas d'ordre moins élevé ont aussi été essayés. Cependant la diffusion numérique de ces schémas est trop importante. Ceci conduit à une diffusion artificielle¹⁰ des nutriments dans la tumeur. La croissance tumorale est alors modifiée par cet artefact. La résolution précise du transport est par conséquent un point important. De plus, l'utilisation d'un schéma d'ordre élevé réduit, par le gain de convergence, les problèmes usuels liés à la résolution du problème non conservatif.

1.4.3 Calcul des quantités ξ et M

L'équation scalaire (1.15) est résolue grâce à la méthode d'Euler explicite :

$$\frac{\xi^{n+1} - \xi^n}{\Delta t} = \alpha \int_{\Omega} (1 + \epsilon_{\xi} - \gamma_{pp}(M^n)/\gamma_0) \left((P_1^n + P_2^n)(1 - \nu_2 \chi_2(t^n)) + P_3^n \right) d\mathbf{x} - \lambda \xi^n, \quad (1.51)$$

où la formule standard des rectangles est utilisée pour approcher l'intégrale du membre de droite.

Pour résoudre l'équation d'advection-diffusion (1.16) satisfaite par M , le splitting en temps suivant est réalisé :

$$\frac{M^* - M^n}{\Delta t/2} = C_0 S^n \left(1 - \frac{M^n}{2M_{th}} \right) - \eta P^n M^n, \quad (1.52)$$

$$\frac{M^{\#} - M^*}{\Delta t} - \psi \frac{\Delta M^{\#} + \Delta M^*}{2} = \xi^n \frac{\nabla S^n}{\|\nabla S^n\|} \nabla M^n, \quad (1.53)$$

$$\frac{M^{n+1} - M^{\#}}{\Delta t/2} = C_0 S^n \left(1 - \frac{M^n}{2M_{th}} \right) - \eta P^n M^n. \quad (1.54)$$

L'équation (1.53) est calculée comme une équation de la chaleur avec un terme source. Pour l'opérateur de diffusion, un schéma standard à 5 points de grille est utilisé. Le membre de droite est approché par un schéma twin-WENO5 également.

1.4.4 Condition CFL

En outre, une restriction de type CFL est requise pour assurer la stabilité numérique. Tout d'abord, le schéma de type WENO5, utilisé dans (1.49)

10. La diffusion numérique va engendrer un aplatissement de la zone de transition entre le tissu sain et le cœur de la tumeur. Ceci va augmenter son irrigation (puisque l'irrigation est portée par le tissu sain). Les apports nutritifs se trouvent alors modifiés.

et (1.53), conduit à une condition CFL qui s'écrit :

$$\Delta t < \min \left(\frac{\Delta x}{\max |v_x|}, \frac{\Delta y}{\max |v_y|}, \frac{\min(\Delta x, \Delta y)}{\xi} \right) := \Delta t_{adv}. \quad (1.55)$$

Le schéma d'Euler explicite sur l'équation (1.48) conduit à l'inégalité (coordonnées par coordonnées)

$$\mathbf{W}^* = \mathbf{W}^n + \frac{\Delta t}{2}(\mathbf{G}^n - \mathbf{F}^n \mathbf{W}^n) \geq \left(\mathbf{1} + \frac{\Delta t}{2}(\bar{\mathbf{G}}^n - \mathbf{F}^n \mathbf{1}) \right) \circ \mathbf{W}^n,$$

où $\mathbf{1} = {}^t(1, 1, 1, 1)$, le symbole \circ représente le produit d'Hadamard (multiplication terme à terme) et où $\bar{\mathbf{G}}$ est défini par (1.23). Une relation similaire entre $\mathbf{W}^\#$ et \mathbf{W}^{n+1} peut être écrite depuis l'équation (1.50). Ainsi, en supposant que $\mathbf{W}^n \geq 0$ et $S^n = 1 - \sum_i W_i^n \geq 0$ au temps t^n , la restriction suivante sur le pas de temps

$$\Delta t < \min \left(\frac{1}{\max_i \|\bar{\mathbf{G}}_i^n - \mathbf{F}^n\|_\infty}, \frac{1}{\|\gamma_{sd}(M^n) + \mathbf{F}^n\|_\infty} \right) := \Delta t_W. \quad (1.56)$$

assure que $\mathbf{W}^{n+1} \geq 0$ et $S^{n+1} \geq 0$. De manière similaire, le schéma d'Euler explicite dans les équations (1.51) et (1.54) sur la vascularisation, conduit à

$$\Delta t < \min \left(\frac{1}{\eta}, \frac{1}{\lambda} \right) := \Delta t_{angio}. \quad (1.57)$$

Finalement, comme la vitesse peut être très petite, pour éviter les pas de temps Δt trop grands, nous choisissons arbitrairement une vitesse $\bar{\mathbf{v}}$ et notre condition de stabilité globale s'écrit¹¹

$$\Delta t = C_{\text{CFL}} \min \left(\frac{1}{\bar{\mathbf{v}}} \min(\Delta x, \Delta y), \Delta t_{adv}, \Delta t_W, \Delta t_{angio} \right), \quad (1.58)$$

pour une constante donnée $C_{\text{CFL}} < 1$.

Un schéma implicite aurait pu être utilisé pour relaxer les conditions (1.56)-(1.57). Cependant avec l'ensemble de paramètres utilisé, le pas de temps est principalement limité par Δt_{adv} . Ainsi, procéder de manière implicite ne modifie pas la condition (1.58).

1.5 Résultats numériques

1.5.1 Outils numériques pour comparer les résultats aux scanners

Afin de comparer les résultats numériques aux scanners, nous devons définir des quantités d'intérêts appropriées et développer un outil numérique qui reproduit l'échelle de gris.

11. Dans les simulations, nous choisissons $\bar{\mathbf{v}} = 1 \text{ cm/mois}$, en considérant 30 *jours* par mois et $C_{\text{CFL}} = 0.4$.

Détermination numérique de l'aire tumorale, de la partie nécrosée et de la masse tumorale

Soit le seuil ϵ_{th} , la fraction minimale de cellules tumorales en dessus de laquelle nous définissons numériquement la tumeur. L'aire tumorale, mesurée numériquement, s'écrit alors

$$\mathcal{A}(t) = \int_{\Omega} \mathbb{1}_{\{\mathbf{x} : P(t, \mathbf{x}) + N(t, \mathbf{x}) > \epsilon_{th}\}}(\mathbf{x}) \, d\mathbf{x}. \quad (1.59)$$

Définissons l'aire de chaque population cancéreuse par

$$\mathcal{A}_J(t) = \int_{\Omega} \mathbb{1}_{\{\mathbf{x} : J(t, \mathbf{x}) > \epsilon_{th}\}}(\mathbf{x}) \, d\mathbf{x}, \quad \text{pour } J \in \{P_1, P_2, P_3, N\}. \quad (1.60)$$

Définissons également la masse de chaque population et la masse proliférante totale en tout temps par

$$\mathcal{M}_J(t) = \int_{\Omega} J(t, \mathbf{x}) \, d\mathbf{x}, \quad J \in \{P_1, P_2, P_3, N\}, \quad (1.61)$$

$$\mathcal{M}(t) = \int_{\Omega} P(t, \mathbf{x}) \, d\mathbf{x}. \quad (1.62)$$

Reconstitution numérique de scanners

La comparaison de simulations numériques avec les scanners soulève une difficulté importante. Actuellement, contrairement aux simulations numériques qui fournissent en tout point chacune des quantités S , P et N , les scanners fournissent des images en niveaux de gris reliés à la radiodensité locale grâce à l'échelle de Hounsfield. Comme les unités Hounsfield (HU) rendent possible la quantification de l'aire de la tumeur et la détection de sa localisation sur les scanners, nous introduisons une échelle numérique HU, qui est une combinaison linéaire de nos résultats numériques. Plus précisément, nous considérons une échelle linéaire de gris allant du noir au blanc. Pour chaque espèce (cellules proliférantes, saines et nécrosées), nous allouons les coefficients τ_P , τ_S et τ_N à chacune de nos populations et nous traçons ensuite la quantité

$$\tau_P P + \tau_N N + \tau_S S, \quad (1.63)$$

qui est une sorte d'échelle de niveaux de gris numérique. Nous considérons ici une échelle de Hounsfield allant de -200 à +200 (en associant ainsi à la valeur -200 la couleur noir et à +200 le blanc) et nous fixons arbitrairement¹² les coefficients ci-dessus à

$$\tau_P = 60, \quad \tau_S = 120, \quad \tau_N = -140. \quad (1.64)$$

Cette synthèse d'image scanners sera détaillée un peu plus loin dans ce manuscrit dans le Chapitre ??.

12. Les coefficients sont simplement pris de sorte à obtenir des images qui soit visuellement acceptable en comparaison aux images cliniques.

1.5.2 Etude approfondie sur un patient spécifique : Patient A

Nous nous focalisons à présent sur Patient A pour lequel nous avons aussi bien le protocole thérapeutique complet que les données cliniques de l'évolution de l'aire tumorale et la séquence des scanners (présentés dans leur totalité dans l'Annexe ??). Les simulations numériques sont réalisées dans un domaine carré de taille $L = D = 6 \text{ cm}$ avec 120 points dans chaque direction. Le pas de temps Δt , qui varie au cours du temps, est calculé à chaque itération en utilisant l'équation (1.58).

L'ensemble des valeurs des paramètres du modèle (résumé dans la Table 1.2) a été choisi de sorte à reproduire l'évolution de l'aire tumorale. En particulier, nous n'essayons pas de recoller de manière précise à la géométrie, nous vérifions seulement que l'évolution spatiale soit plausible comparée aux images médicales. La manière dont ont été obtenus les paramètres (optimisation pour reproduire au mieux l'évolution de l'aire tumorale) est abordée dans la section ?? de l'annexe ??.

L'aire tumorale numérique est ensuite comparée aux aires mesurées sur la Figure 1.1g, page 2. Il est important de noter que d'après cette figure, l'évolution de l'aire tumorale est correctement reproduite.

Condition initiale considérée

Nous soulignons que la donnée initiale est cruciale dans la croissance de la tumeur. Dans notre cas, il s'agit d'en construire une de sorte à s'approcher de la forme réelle constatée sur les scanners tout en gardant une géométrie régulière. La condition initiale est ici choisie comme étant une fonction plateau dans laquelle la transition entre 0 et 1 s'opère de manière régulière (\mathcal{C}^2) par le biais d'un raccord basé sur une demi-période de cosinus. Le support de cette fonction est quant à lui choisi comme une ellipse perturbée (forme à laquelle on applique ensuite une rotation pour l'orienter dans le même sens que dans le cas réel). Une telle fonction est visualisable sur la Figure 1.5b. Plus précisément, étant donnés 3 paramètres r_1 , r_2 et e (2 rayons et une sorte d'excentricité), nous définissons dans le domaine Ω , $d(\mathbf{x})$ par

$$d(\mathbf{x}) = \sqrt{\left(\frac{x - L/2}{e(x - L/2) + cr_1}\right)^2 + \left(\frac{y - D/2}{e(y - D/2) + cr_2}\right)^2}, \quad (1.65)$$

avec $\mathbf{x} = (x, y)$ et où $c = \frac{2\pi}{2\pi - \arccos(1 - 2\epsilon_{th})}$. La fonction Y définie par¹³

$$Y(\mathbf{x}) = \begin{cases} 1 & \text{si } d(\mathbf{x}) \leq 0.5, \\ 0 & \text{si } d(\mathbf{x}) \geq 1, \\ \frac{1}{2}(1 - \cos(2\pi d(\mathbf{x}))) & \text{sinon.} \end{cases} \quad (1.66)$$

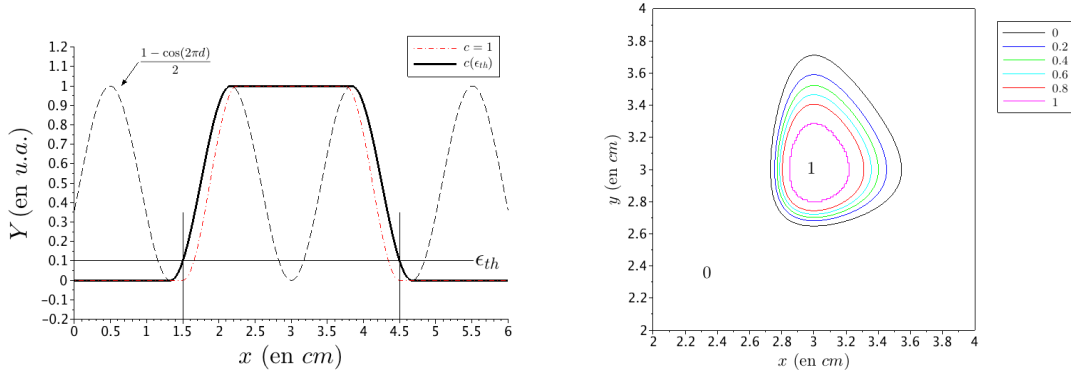
13. Notons que si $e = 0$, alors Y est invariant par rotation.

CHAPITRE 1. Un modèle mathématique qui reproduit la croissance tumorale

Nom	Signification	Unité	Valeur pour le fit de	
			Patient A (Figure 1.1g)	Patient B (Figure 1.9g)
γ_0	Taux de croissance des cellules cancéreuses	d^{-1}	2.0e-2	6.33e-3
γ_1	Taux d'apoptose des cellules cancéreuses	d^{-1}	8.0e-3	4.46e-2
C_S	Taux d'apoptose du tissu sain relativement à γ_1	-	10	10
M_{th}	Seuil d'hypoxie	-	2	2
δ	Taux d'élimination de la nécrose par le système immunitaire	d^{-1}	1.33e-2	8.19e-2
ψ	Taux de diffusion des nutriments	$cm^2.d^{-1}$	1.33e-2	3.33e-3
η	Taux de consommation des cellules cancéreuses	d^{-1}	6.67e-2	8.05e-3
α	Excitabilité angiogénique	d^{-1}	1.11e-3	8.0e-3
λ	Taux d'élimination du signal de facteurs de croissance angiogénique	d^{-1}	2.0e-2	0.68
C_0	Capacité angiogénique du tissu sain	d^{-1}	3.33e-2	3.33e-2
k	Perméabilité du tissu	$kg^{-1}.cm^3.d$	1	1
T_{ini}^1	Début (en jours) de l'administration du traitement \mathcal{T}_1	d	119	0
T_{end}^1	Fin (en jours) de l'administration du traitement \mathcal{T}_1	d	867	845
T_{ini}^2	Début (en jours) de l'administration du traitement \mathcal{T}_2	d	867	1049
T_{end}^2	Fin (en jours) de l'administration du traitement \mathcal{T}_2	d	1298	1600
μ_1	Taux de mortalité des cellules proliférantes dû au traitement \mathcal{T}_1	d^{-1}	7.17e-3	3.45e-3
ν_2	Taux d'inhibition de l'angiogenèse par le traitement \mathcal{T}_2	-	0.8	0.90
μ_2	Taux de mortalité des cellules proliférantes dû au traitement \mathcal{T}_2	d^{-1}	4.27e-3	3.0e-4
ϵ_{th}	Proportion minimale de cellules cancéreuses pouvant être détectée sur les scanners – Seuil minimal pour la localisation numérique de la tumeur	-	1.0e-2	0.1
Σ_{ini}	Proportion de cellules résistantes à l'imatinib à $t = 0$ – Equivalent à $(P_2 + P_3)_{t=0}$	-	3e-06	0.10
q_{ini}	Proportion des cellules résistantes à l'imatinib qui sont aussi résistantes au sunitinib à $t = 0$ – Equivalent à $(P_3/P_2)_{t=0}$	-	7.5e-3	0.41
ξ_{ini}	Signal de facteurs de croissance angiogénique à $t = 0$	$cm.d^{-1}$	3.33e-3	0
ϵ_ξ	Production résiduelle de facteur de croissance	-	0.1	0.1

L, D	Dimensions du domaine de calcul	cm	6	12
N_x, N_y	Nombre de points dans chaque direction du domaine de calcul	-	120	132
r_1	Rayon de la donnée initiale selon l'axe x	cm	0.47	0.5
r_2	Rayon de la donnée initiale selon l'axe y	cm	0.36	0.5
e	Sorte d'excentricité de la donnée initiale	-	0.35	0
β	Poids du Twin-WENO5	-	0	0.3

TABLE 1.2 – Liste des paramètres du modèle et leur valeurs pour les deux patients considérés – d = Jour (day)



(a) Section de la condition initiale (en $y = 0$) représentative du comportement générale. Ici $e = 0$ et $r_1 = 1.5 \text{ cm}$.

(b) Aspect spatial de la CI pour la simulation numérique lié à Patient A ($e = 0.35, r_1 = 0.47, r_2 = 0.36$) – Seule la région $[2, 4]^2$ est présentée ici, la fonction étant nulle sur le reste du domaine.

FIGURE 1.5 – Géométrie de la condition initiale (avec ici $L = D = 6 \text{ cm}$)

La Figure 1.5a illustre la construction de cette fonction (et de son raccord). La quantité c intervient comme un multiplicateur des rayons. Sans ce coefficient, les rayons définissent la largeur du support de la fonction Y (ce qui correspond au tracé en pointillés rouges). Avec ce coefficient, les rayons définissent directement l'aire tumorale, au sens de l'équation (1.59) via le seuil ϵ_{th} . La fonction Y est ensuite utilisée afin d'imposer la condition initiale :

$$\begin{aligned} P_1|_{t=0} &= (1 - \Sigma_{ini})Y, & P_2|_{t=0} &= \frac{\Sigma_{ini}}{1 + q_{ini}}Y, & P_3|_{t=0} &= q_{ini}P_2(t=0), \\ N|_{t=0} &= 0, & M|_{t=0} &= 2M_{th}, \end{aligned} \quad (1.67)$$

où Σ_{ini} représente la proportion de cellules résistantes au traitement \mathcal{T}_1 et q_{ini} est la proportion de cellules P_2 qui sont aussi résistantes au traitement \mathcal{T}_2 . Pour Patient A, le choix des paramètres $e = 0.35$ et $r_1 = 0.47, r_2 = 0.36$ fournit une géométrie acceptable¹⁴.

Comparaison des résultats numériques avec les données cliniques

L'aspect spatial des simulations numériques présentées dans la Figure 1.6, fait apparaître les faits suivants :

- i) Pendant la phase sans traitement, du jour 0 au jour 119, la tumeur croît. Comme des cellules nécrosées et proliférantes sont présentes, les images numériques sont hétérogènes, comme on peut le constater Figure 1.6a.

14. Acceptable du point de vue de nos objectifs. La condition initiale construite avec ces paramètres ressemble assez à la tumeur réelle, mais ce n'est en aucun cas une reproduction fidèle de la géométrie constatée sur les scanners. Ici, notre but premier n'est pas de reproduire cette géométrie. L'approximation réalisée ici nous suffit donc.

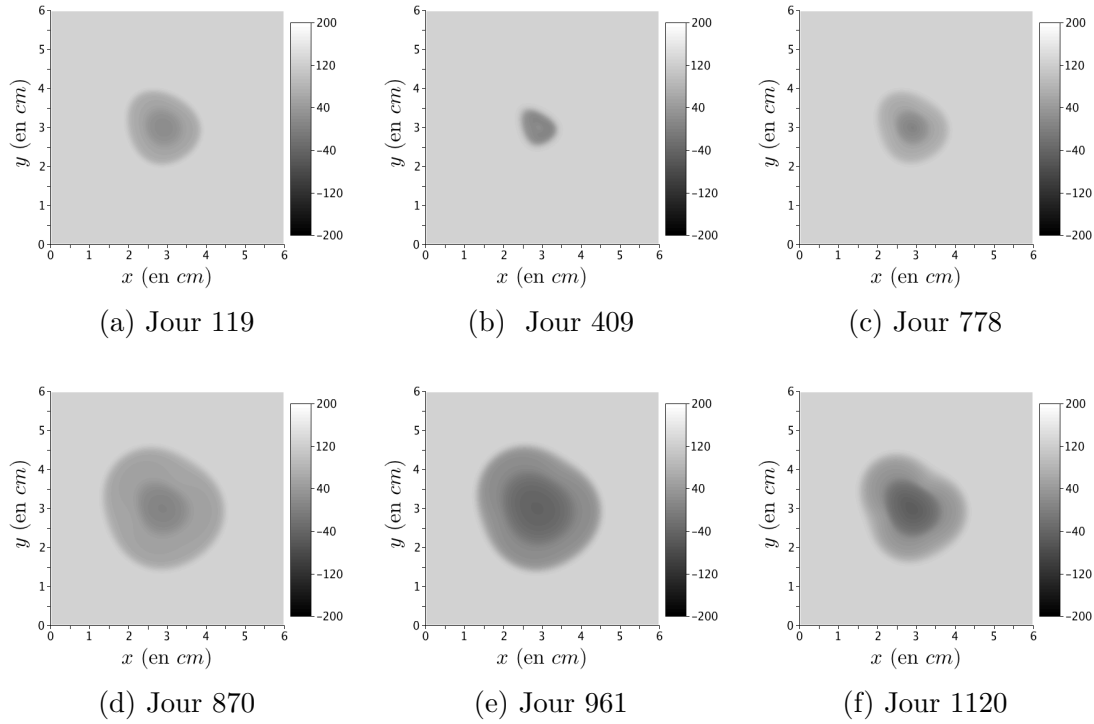


FIGURE 1.6 – Simulation numérique pour Patient A : évolution¹⁵ spatiale de la lésion avec reconstruction numérique de scanners

- ii) Ensuite le traitement \mathcal{T}_1 est administré du jour 119 au jour 867. Les cellules proliférantes P_1 sont tuées et la nécrose devient prédominante. A cause du choix du coefficient τ_N , la tumeur numérique devient homogène et plus sombre comme le montre la Figure 1.6b.
- iii) Le regain d'activité cellulaire au jour 776, juste avant la rechute, est caractérisé par une augmentation de l'hétérogénéité : une couronne proliférante apparaît et recolonise progressivement l'intérieur nécrosé de la tumeur comme l'illustre la Figure 1.6c. Il est important de noter que le traitement \mathcal{T}_1 est encore administré et donc que les cellules résistantes commencent à devenir prédominantes.
- iv) Ensuite le traitement \mathcal{T}_2 est administré du jour 867 au jour 1298. Une fois de plus, la population nécrosée augmente et la tumeur numérique s'assombrit, comme le montrent les Figures 1.6d-1.6e.
- v) Finalement, au jour 1116, une nouvelle rechute se prépare. Ici encore, elle est caractérisée par une couronne proliférante au bord de la tumeur (*cf.* Figure 1.6f).

¹⁵. Le décalage de quelque jour entre les images cliniques et les images numériques est dû au fait que les sorties numériques (étant limitées pour ne pas alourdir le calcul numérique déjà couteux) ne coïncident pas nécessairement avec les jours auxquels sont réalisés les examens médicaux.

Les résultats numériques spatiaux sont en accord avec les données, au moins jusqu'au début de la dernière rechute autour du jour 1000. En fait, les cinq étapes que nous observons numériquement sont également constatées sur les scanners (*cf.* Figure 1.1a-1.1f).

Après le jour 1116, notre modèle n'est probablement plus valide car la structure de la tumeur numérique est très différente de celles des scanners. Peut-être que d'autres phénomènes qui ne sont pas pris en compte par notre modèle se produisent, comme des changements micro-environnementaux ou d'autres mutations cellulaires. Des interactions dans la 3^{ième} direction (non prise en compte ici, le modèle étant 2D) peuvent aussi être impliquées.

Nous soulignons que le modèle semble fournir d'importantes informations auxquelles les cliniciens n'ont pas accès avec les dispositifs d'imagerie. Plus précisément, la Figure 1.7 qui présente l'évolution de l'aire et de la masse de *chaque* population de cellules, nous permet de dire que selon notre modèle :

- Pendant le premier rétrécissement de la tumeur causé par le traitement \mathcal{T}_1 , du jour 119 au jour 406, on observe que
 - i) Le traitement \mathcal{T}_1 tue les cellules proliférantes P_1 qui deviennent du tissu nécrosé.
 - ii) La réduction de l'aire est due à l'élimination de la nécrose par le système immunitaire.
 - iii) Les populations de cellules P_2 et P_3 qui ne sont pas sensibles au traitement \mathcal{T}_1 continuent de se diviser.
- Pendant plusieurs mois, du jour 406 au jour 778, l'aire tumorale continue de décroître lentement à cause de la mort de la population P_1 . Cependant les populations de cellules P_2 et P_3 continuent de grandir et prennent progressivement la place des cellules nécrosées éliminées. Même si l'activité cellulaire de P_2 et P_3 n'est pas affectée par le traitement, il conduit dans un premier temps à une stabilisation de l'aire tumorale avant la recroissance au jour 778. En fait, quand $P_2 + P_3$ devient trop grand, la croissance de l'aire tumorale reprend et est gouvernée par les cellules résistantes au traitement \mathcal{T}_1 .
- Pendant le traitement \mathcal{T}_2 , du jour 867 au jour 1298, nous pouvons remarquer que
 - i) La population P_1 est encore sensible au traitement.
 - ii) La population P_2 , sensible au traitement \mathcal{T}_2 , se nécrose.
 - iii) La population P_3 qui est résistante aux deux traitements continue de croître.

Il est important de noter que pour chaque rechute, l'activité proliférante reprend sur le pourtour de la tumeur, là où sont présents les nutriments. De plus, notre modèle présente des différences entre l'évolution de l'aire tumorale \mathcal{A} et l'évolution de la masse tumorale \mathcal{M} données respectivement par (1.59) et (1.62).

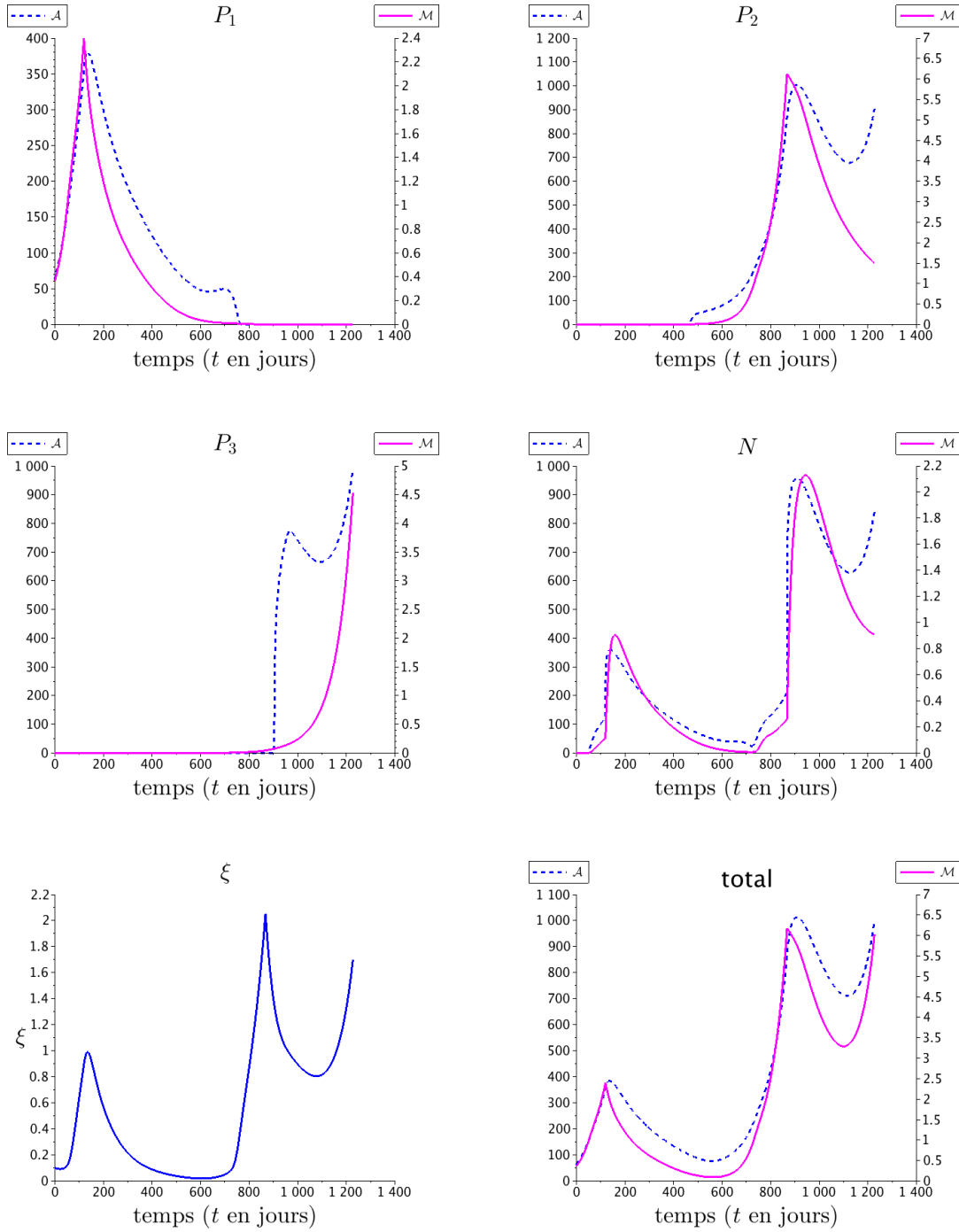


FIGURE 1.7 – Evolution de la masse (intégrale du niveau de gris, dans une unité arbitraire) et de l'aire (mm^2) de chaque population de cellules et évolution du signal angiogénique ($cm.d^{-1}$) données par les simulations numériques.

En particulier, la masse de cellules cancéreuses décroît juste après l'administration du traitement alors que l'aire tumorale décroît avec un retard. Ce délai est dû au fait que les cellules proliférantes tuées basculent dans une phase nécrosée. Ainsi l'aire tumorale reste la même jusqu'à ce que le système immunitaire élimine cette nécrose. De plus, notre modèle permet de distinguer les effets des deux traitements sur l'angiogenèse. En effet, le traitement \mathcal{T}_2 inhibe directement le signal angiogénique alors que le traitement \mathcal{T}_1 tue la population P_1 , ce qui implique indirectement une diminution de la production du signal. Notre modèle permet donc de décrire un mécanisme plausible de réponse tumorale face à un traitement.

Etude numérique de l'influence de l'efficacité du traitement \mathcal{T}_1

Nous nous intéressons ici, à l'étude numérique de différents aboutissements obtenus avec le traitement \mathcal{T}_1 afin d'examiner son influence sur la croissance tumorale. Prenons les paramètres de la Table 1.2 et faisons juste varier μ_1 . Définissons deux durées caractéristiques :

- T_{PFS} (progression-free survival time) qui est le temps de survie sans aggravation. C'est le temps pour lequel la taille de la tumeur reste inférieure à sa taille au début du traitement.
- T_{double} , qui est le temps de doublement. C'est la durée pour laquelle l'aire tumorale reste inférieure au double de sa taille initiale au début du traitement.

Notons que cette étude est purement théorique et ne peut pas être utilisée telle quelle pour l'optimisation de traitement car l'évolution complète de la maladie (phases de rechute incluses) est nécessaire pour calibrer les paramètres utilisés dans les simulations. Par conséquent, il est clair que notre approche ne peut pour l'instant pas conduire à une détermination d'un protocole optimal de traitement.

Sur la Figure 1.8a est présenté le temps de survie sans aggravation T_{PFS} en fonction de μ_1 . Si μ_1 est en dessous d'une valeur seuil μ_{th} ($\mu_{th} \sim 0.0047$ pour Patient A), alors la croissance tumorale n'est pas stoppée. Pour μ_1 au-dessus de ce seuil, T_{PFS} augmente rapidement et atteint un plateau, ce qui signifie qu'il n'est pas nécessaire d'augmenter la dose puisque cela n'aurait pas d'effet sur le temps de survie sans aggravation T_{PFS} .

Sur la Figure 1.8b est présenté le temps de doublement T_{double} . Comme nous pouvons le voir, T_{double} n'augmente pas avec l'augmentation de la dose au-delà du seuil μ_{th} , ce qui signifie une fois de plus qu'il n'est pas nécessaire d'augmenter la dose au-delà d'une certaine valeur seuil.

L'aire minimale atteinte par la tumeur en fonction de μ_1 est présentée sur la Figure 1.8c. Notons que la courbe est décroissante : en effet plus μ_1 est élevé, plus l'aire minimale atteinte est petite. Cependant, comme le montre la Figure 1.8d, la relation entre la taille minimale et le temps de doublement

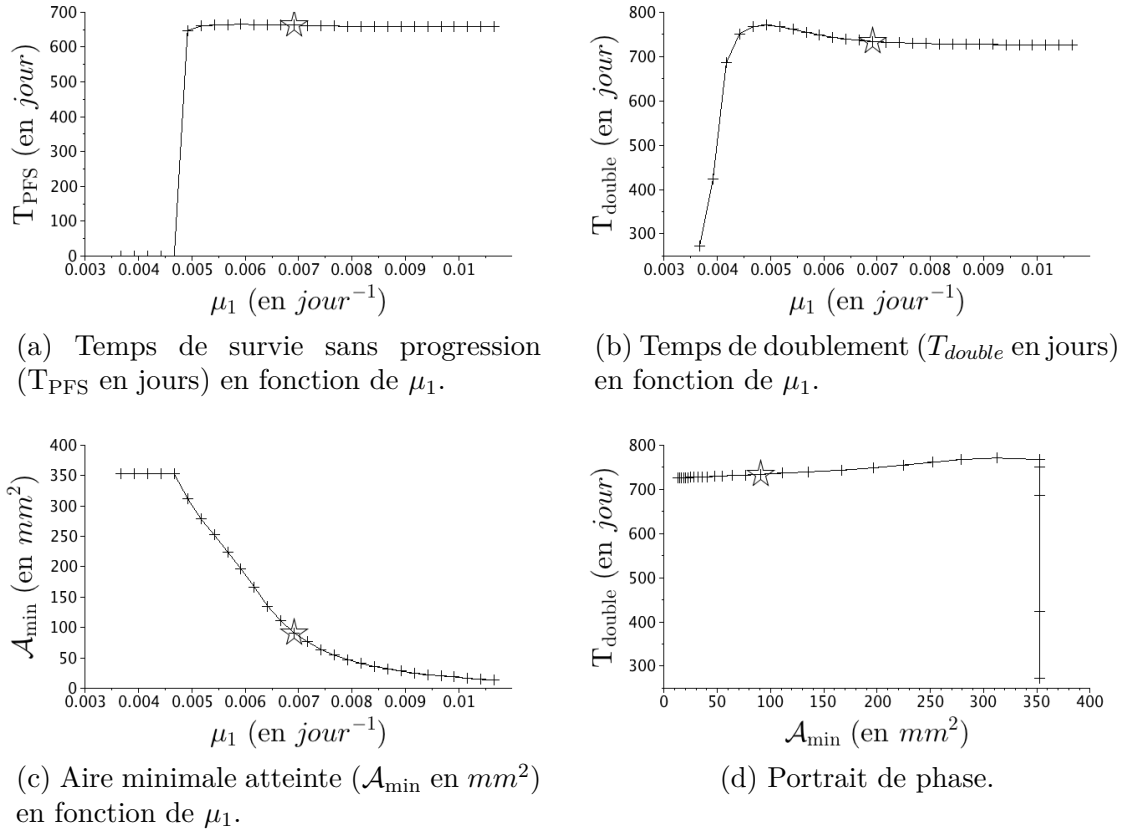


FIGURE 1.8 – Efficacité du traitement \mathcal{T}_1 (imatinib) sur Patient A. Les étoiles correspondent aux paramètres utilisés dans la Figure 1.1 pour le fit de l'aire tumorale. – μ_1 : Taux de mortalité des cellules proliférantes dû au traitement \mathcal{T}_1 .

n'est pas monotone. En particulier, si la taille minimale est très petite, alors le temps de doublement peut être plus petit. Ceci peut être dû à des mécanismes de sélection darwinienne : la population P_1 , qui est prédominante lorsque la lésion est détectée, est tuée plus vite par le traitement et ainsi plus de place et de nutriments sont disponibles pour la croissance des populations résistantes P_2 et P_3 . Ainsi le temps de doublement devient plus court car l'émergence de ces populations résistantes est plus rapide. Ces courbes montrent qu'il existe un seuil μ_{th} à partir duquel le traitement \mathcal{T}_1 est efficace. Au-delà de ce seuil, l'aire minimale atteinte par la tumeur décroît, mais le temps de survie sans progression du patient n'augmente pas.

1.6 Discussion

Dans la section précédente, nous avons étudié en détail notre modèle sur un patient spécifique, Patient A, dont la lésion tumorale a été suivie par une série de scanners. Nous avons trouvé les paramètres qui rendent possible la

comparaison qualitative des images médicales avec les images numériques, grâce à notre synthèse numérique de scanners et nous reproduisons également l'aire tumorale. La lésion du patient est intéressante car elle est confinée à l'intérieur du foie et donc son évolution n'est pas mécaniquement contrainte par l'organe. Cependant, dans certains cas, la métastase est proche du bord du foie. Dans de tels cas, il n'y a pas d'espoir de produire des résultats quantitatifs sur l'évolution spatiale de la lésion, mais dans la section suivante, nous montrerons que l'évolution de l'aire tumorale peut être correctement décrite.

1.6.1 Evolution de l'aire tumorale de Patient B

Dans cette section, nous nous intéressons à Patient B, dont l'évolution tumorale est assez différente de celle de Patient A. En effet le protocole clinique associé à ce patient est le suivant :

- i) Patient B est traité dans un premier temps avec un inhibiteur de tyrosine kinase mono-cible (imatinib), qui stabilise l'aire de la tumeur pendant plus de 10 mois avant une rechute.
- ii) Le sunitinib, inhibiteur de tyrosine kinase multi-cibles, est démarré mais contrairement à Patient A, il est totalement inefficace.
- iii) Un troisième traitement est administré. Le sorafénib est un autre inhibiteur de tyrosine kinase multi-cibles, qui a à la fois un effet cytotoxique et antiangiogénique. La tumeur semble être sensible à ce médicament pendant plusieurs mois jusqu'à ce qu'une nouvelle rechute arrive.

Malheureusement, comme illustré par la Figure 1.9, l'évolution tumorale est très rapide entre le scanner du jour 429 et celui de jour 845 sur lequel la métastase a atteint le bord du foie et ainsi, avec notre modèle nous n'avons pas espoir de fournir une croissance tumorale numérique qui soit spatialement en accord avec les scanners car les effets de bord de l'organe devraient être pris en compte. Par conséquent, nous nous intéresserons à l'aire tumorale comme donnée par les cliniciens, le principal enjeu ici étant de capter une croissance aussi rapide.

Comme le sunitinib est totalement inefficace dans ce cas, nous considérons que le traitement \mathcal{T}_1 est administré du jour 0 au jour 845, tandis que le traitement \mathcal{T}_2 , basé sur le sorafénib, est administré du jour 1049 au jour 1600. Nous avons trouvé des paramètres qui rendent possible la comparaison qualitative entre l'aire tumorale mesurée par les cliniciens et notre aire tumorale numérique. Ces paramètres sont donnés dans la Table 1.2. La donnée initiale a été choisie invariante par rotation, puisque nous ne pouvons pas ici reproduire la forme de la métastase qui atteint rapidement le bord du foie. Comme on peut le voir, l'évolution tumorale est très raide : entre le jour 416 et le jour 614 l'aire de la tumeur a été multipliée par plus de 9 et une fois que le sorafénib est administré, l'aire décroît de 4 500 mm^2 à 2 850 mm^2 . Nous parvenons malgré tout à obtenir, au moins qualitativement, un tel comportement avec

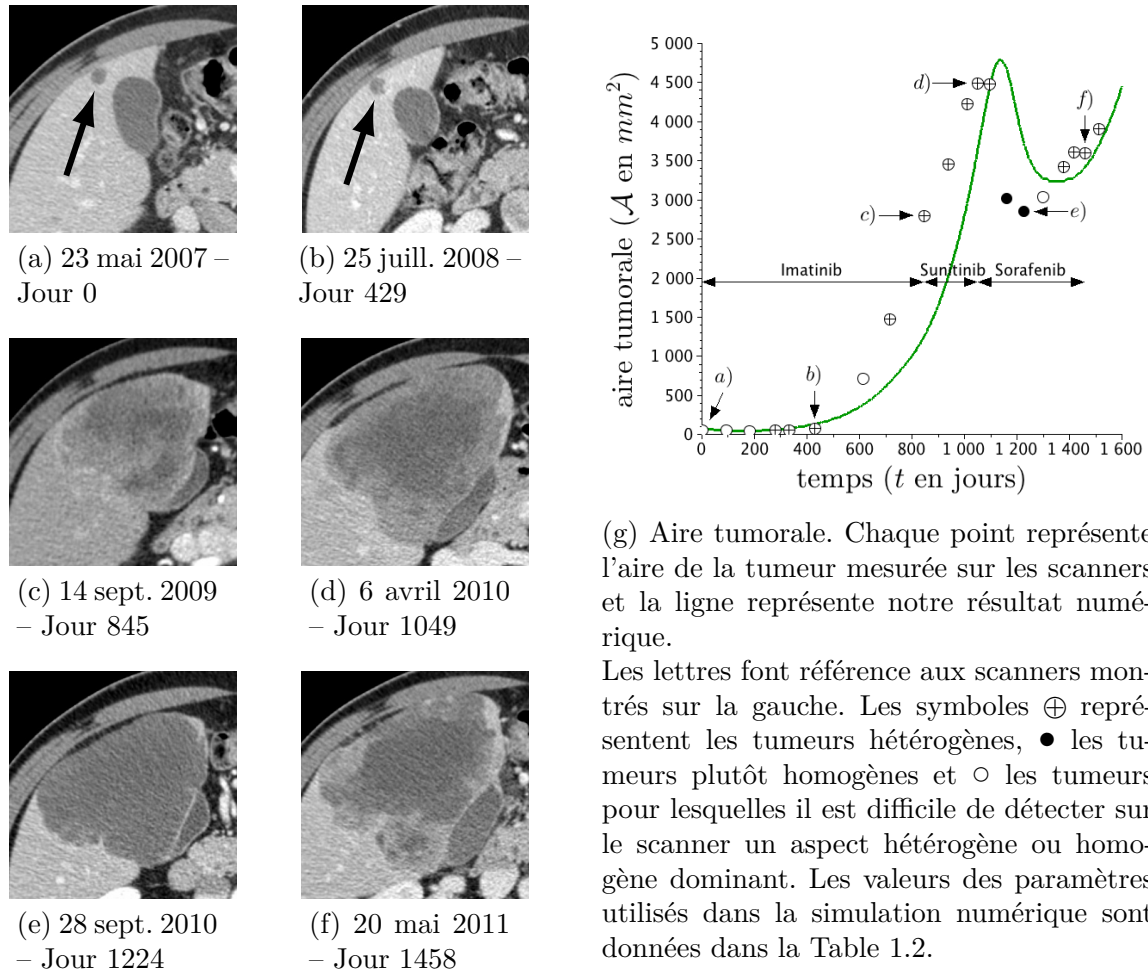


FIGURE 1.9 – Evolution spatiale de la métastase hépatique de Patient B sur une série de scanners. Nous examinons l'évolution de la lésion¹⁶ située au départ en haut à gauche de la Figure 1.9a. Ici n'est présentée qu'une sélection de scanners : l'ensemble complet est présenté dans l'annexe ??.

notre modèle, même si le fit n'est pas parfait.

Nous avons aussi examiné l'effet de l'efficacité du traitement \mathcal{T}_1 , comme pour Patient A. Nous avons pu observer que le temps de survie sans aggravation T_{PFS} , le temps de doublement T_{double} et l'aire minimale atteinte par la lésion \mathcal{A}_{min} ont le même profil que pour le patient étudié dans la section précédente. En particulier, il existe un seuil μ_{th} en dessous duquel le traitement n'a aucun effet sur T_{PFS} . Ensuite une augmentation de la dose n'améliore pas non plus T_{PFS} qui atteint un plateau au-delà de μ_{th} comme pour Patient A. Le temps de doublement T_{double} en fonction de μ_1 est également monotone, contrairement à \mathcal{A}_{min} . Ainsi, comme précédemment, au-delà du seuil μ_{th} , le minimum de l'aire tumorale décroît encore, mais le temps de survie globale

16. Ne pas confondre la métastase avec la vésicule biliaire qui est plus grosse sur les deux premiers scanners.

du patient n'est pas augmenté.

1.6.2 Consistance du modèle

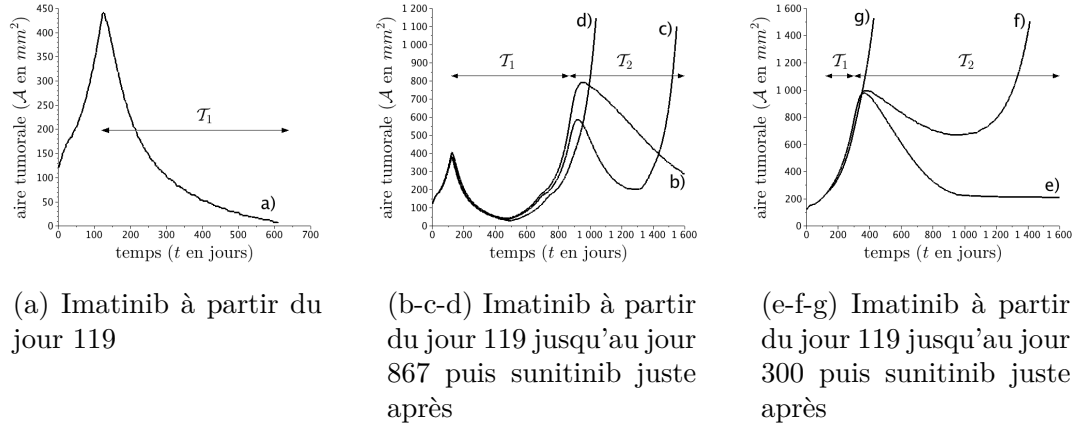


FIGURE 1.10 – Différents comportements pris en compte par notre modèle.

Notre modèle reproduit les données cliniques pour Patient A et Patient B. De plus, il est capable de traiter l'ensemble des comportements rapportés par les médecins comme le montre la Figure 1.10 (*cf.* Table ?? dans l'Annexe ?? page ??, pour les différentes valeurs des paramètres utilisés) :

- a) La métastase est contrôlée par le traitement \mathcal{T}_1 (imatinib). Dans ce cas, il n'y a pas besoin de changer de traitement.
- b) La métastase est contrôlée par le traitement \mathcal{T}_1 mais la tumeur recroît ensuite. Le traitement \mathcal{T}_2 (sunitinib ou sorafénib) est alors administré avec succès et l'aire tumorale est contrôlée.
- c) La métastase est contrôlée par le traitement \mathcal{T}_1 avant une première rechute. Le traitement \mathcal{T}_2 (sunitinib ou sorafénib) est alors administré et est efficace avant une seconde rechute.
- d) La métastase est contrôlée par le traitement \mathcal{T}_1 avant une première rechute. Ensuite le traitement \mathcal{T}_2 est totalement inefficace.
- e) Le traitement \mathcal{T}_1 est totalement inefficace. Ensuite le traitement \mathcal{T}_2 est efficace et l'aire de la tumeur est contrôlée.
- f) Le traitement \mathcal{T}_1 est totalement inefficace. Ensuite le traitement \mathcal{T}_2 est efficace avant une rechute.
- g) Le traitement \mathcal{T}_1 est totalement inefficace. Ensuite le traitement \mathcal{T}_2 est totalement inefficace. Ce type de profil est représentatif des patients avec une mutation génétique EXON, comme rapporté par Andersson *et al.* [?], ou Hirota *et al.* [?] et comme présenté dans le chapitre précédent sur la Figure ??, page ??.

1.7 Conclusion

Nous avons fourni ici un modèle dépendant de chaque patient, basé sur des EDPs, qui décrit le comportement global de métastases hépatiques de GISTs durant les différentes étapes.

Le modèle a été numériquement comparé avec les observations cliniques concernant Patient A, qui a été traité successivement à l’imatinib puis au sunitinib. Comme présenté sur la Figure 1.1g, notre modèle fournit des résultats qui sont qualitativement en accord avec les données cliniques. En particulier, notre modèle est capable de décrire non seulement l’évolution de la taille de la lésion, mais aussi sa structure, comme l’illustrent les Figures 1.1 et 1.2.

Il est intéressant de noter que nos simulations numériques font apparaître une couronne de cellules proliférantes sur le pourtour de la tumeur juste avant la rechute. Ceci semble corroboré dans les scanners par l’augmentation de l’hétérogénéité tumorale, au sens des niveaux de gris, avant la rechute. Plus la métastase est hétérogène, plus la rechute est imminente. Ce résultat souligne le fait que le critère RECIST n’est pas suffisant dans ce cas pour évaluer l’efficacité d’un traitement.

Nous avons également étudié numériquement l’effet du paramètre μ_1 , lié à l’efficacité du traitement \mathcal{T}_1 . Nous avons montré que, selon notre modèle, augmenter la valeur de μ_1 – ce qui peut être vu comme une augmentation de la dose administrée – ne fournit pas de meilleurs résultats en terme de survie sans progression comme le montre la Figure 1.8.

Il est important de noter que notre modèle reproduit bien les données, cependant il n’est pas prédictif. En effet, comme expliqué par la Figure 1.10b-c-d, on peut voir que les trois comportements typiques b, c, d peuvent être obtenus avec le même comportement durant les 400 premiers jours. Ceci est dû au fait que sur les images médicales, il est compliqué de dire *a priori*, ce qu’il va se passer lors du second traitement avant même de l’avoir utilisé. Entre une tumeur principalement composée de la population P_2 (comme pour le cas b) de la Figure 1.10b-c-d) et une tumeur avec une population P_3 (comme donnée par la courbe d) de la Figure 1.10b-c-d), les issues à long terme sont très différentes. En d’autres termes, on peut trouver différents jeux de paramètres qui donnent le même comportement initial. Ceci signifie que des données plus précises, comme de l’imagerie fonctionnelle, devront être nécessaires pour une meilleure analyse de la structure interne de la métastase.

Dans le chapitre suivant, nous allons présenter un peu plus en détail un nouveau type de schéma WENO5, le twin-WENO5, utilisé dans nos simulations numériques. Une instabilité se créant avec les schémas classiques, ce schéma la corrigera.