

THÈSE

Pour obtenir le grade de Docteur  
opérée par l'Université de Rouen

Discipline : Science de l'ingénieur  
Spécialité : Biomédecine

Approche déterministe des dynamiques de cancers :  
Vers une individualisation des pronostics d'évolution des cancers

Présentée et soutenue publiquement par  
Louise VIGER

Thèse soutenue publiquement le 27 novembre 2015  
devant le jury composé de

René LOZI	Université de Nice Sophia-Antipolis	<i>Rapporteur</i>
Stéphane SUPIOT	Institut de Cancérologie de l'Ouest	<i>Rapporteur</i>
Marc-André MAHÉ	Université de Nantes	<i>Président</i>
Jean-Pierre BARBOT	ENSEA	<i>Examineur</i>
Thibaut MÉNARD	Université de Rouen	<i>Examineur</i>
Fabrice DENIS	Centre Jean Bernard	<i>Co-encadrant de Thèse</i>
Christophe LETELLIER	Université de Rouen	<i>Directeur de Thèse</i>

Thèse encadrée par Christophe LETELLIER, Laboratoire CORIA UMR 6614  
Thèse co-encadrée par Fabrice DENIS, Centre Jean Bernard



# Remerciements

Je remercie Monsieur Mourad Boukhalfa, directeur de l'unité Mixte de recherche 6614 CORIA, de m'avoir accueilli au sein de son laboratoire.

Je tiens à remercier mes directeurs de thèse, Christophe Letellier et Fabrice Denis, pour m'avoir donné l'opportunité de faire cette thèse. Un remerciement particulier pour Fabrice qui s'est démené pour trouver les financements, même jusqu'au dernier moment. Les conseils apportés et les nombreuses réponses à mes questions ont toujours été judicieux et d'une grande aide.

Je tiens à remercier les membres de mon jury de thèse et particulièrement René Lozi et Stéphane Supiot qui ont accepté de rapporter mon travail. Merci Thibaut pour tes nombreux conseils, ta pédagogie mais surtout pour ta patience!!!

Une thèse numérique passe obligatoirement par le service informatique, donc un grand merci à Cédric et Guillaume pour l'aide apportée. Cédric, j'espère te faire goûter un jour un plat tofu-quinoa, tu verras que les pizzas te paraîtrons fades ensuite. Faire une thèse en numérique c'est aussi de nombreux débats avec des expérimentateurs qui pensent que leur thèse est la plus dur, alors que tout le monde le sait : le numérique est beaucoup plus compliqué!! Donc merci à Julien pour avoir égayé les nombreuses pauses de 18h (quand j'ai pas poney), à Thomas L. qui a eu le cran (ou l'inconscience) de revenir travailler au labo, et à Irfan qui a très vite découvert la phrase « ça marche pas!! » et dont le rire est inimitable. Un thèse c'est aussi une équipe donc merci à Émeline et Adrien pour les discussions (parfois longues) sur le pourquoi du comment on a choisi de faire un thèse!!! et merci Émeline pour tes macarons . . . Je remercie également Thomas R., Léa, Lancelot, Pierre M., Erwan, Nathalie pour leur sympathie et les nombreuses pauses passées ensemble.

Il ne faut pas oublier, l'auteur de la « blague du jour » toujours très fine, j'ai nommé Bruno mais également ses compères de l'atelier : Antoine, Touti, Jacky, et le meilleur pour la fin (en théorie) Thierry. Un grand merci à Christophe Letaille pour les midis anti-déprime et bonjour-cellulite, car sans toi il n'y aurait pas de si bons buffets mais surtout pas d'aussi bons restes à 14h. Les adeptes du T25, Carole et Dominique, et ceux qui font semblant, Gilles : merci pour toutes ces courbatures mais aussi pour votre gentillesse et également pour les quelques centaines de potins!!!

Bien sur la thèse c'est 80 % du temps au labo mais il y a les 20% de pur bonheur souvent le vendredi soir et accompagnés d'alcool. Donc un grand merci à Sébastien, Marie, Pool, Mool, Gazon, Pauline, Junior, Tiphonie, Alex, Noémie. Ces soirées n'auraient pas été les mêmes si il n'y avait pas eu les longues (et redondantes) histoires sur les ducs de Normandie!!!

J'adresse un ÉNORME MERCI à Martin et Clément, qui ont réussi à me supporter et pourtant ce n'était pas facile. Merci Martin pour tous tes conseils, ta relecture attentionnée de certains chapitres et surtout pour ton amitié. Clément, cher Clément, je ne sais pas comment tu as fait pour résister à un stage et à un an de thèse dans le même bureau que moi. Merci pour nos discussions souvent scientifiques et en quatre dimensions. Ne t'inquiète pas tu auras également une médaille!!!!

Enfin, les remerciements plus que nécessaires : Merci, à Domitille et Camille d'avoir écouté mes

nombreuses plaintes sans jamais laisser paraître leur agacement et merci d'être là depuis des années.

Je remercie la personne qui va suivre pour tout, sauf pour les discussions « dump valve », « moteur », et « mauvaise foi » !! Merci Édouard pour ton soutien, ta joie de vivre et pour avoir essayé de me faire voir le bon côté des choses lors de mes nombreuses séances de pleurs.

En dernier lieu, je remercie ma famille et particulièrement mes parents pour TOUT mais surtout pour votre amour.

# Table des matières

Introduction Générale	1
<b>I Le cancer : généralités</b>	<b>7</b>
<b>1 Historique des théories du cancer</b>	<b>9</b>
1.1 Théories du cancer . . . . .	9
1.2 Conclusion . . . . .	12
<b>2 Carcinogénèse et traitements</b>	<b>15</b>
2.1 Les mécanismes du cancer . . . . .	15
2.2 Le micro-environnement tumoral . . . . .	20
2.3 Les traitements . . . . .	21
2.4 La clinique . . . . .	23
2.5 Conclusion . . . . .	24
<b>II Modélisation mathématique de la croissance tumorale</b>	<b>29</b>
<b>3 Modélisation : État de l'art</b>	<b>31</b>
3.1 Modèle temporels . . . . .	32
3.2 Modèles spatio-temporels . . . . .	35
3.2.1 Modèles continus . . . . .	35
3.2.2 Modèles discretisés . . . . .	37
3.3 Modèles multi-échelles . . . . .	40
3.4 Autres modèles . . . . .	43
3.5 Conclusion . . . . .	44
<b>4 Dynamique locale de tumeurs avasculaires</b>	<b>49</b>
4.1 Le modèle et ses points singuliers . . . . .	49
4.2 Analyse topologique de la dynamique chaotique . . . . .	53
4.2.1 Plongement différentiel et application de premier retour . . . . .	53
4.2.2 Diagrammes de bifurcations . . . . .	54
4.2.3 Analyse topologique . . . . .	65
4.3 Conclusion . . . . .	69
<b>III Système à quatre équations différentielles ordinaires</b>	<b>73</b>
<b>5 Angiogenèse</b>	<b>75</b>
5.1 Les vaisseaux sanguins : généralités . . . . .	75
5.2 Formations des vaisseaux : conditions physiologiques versus pathologiques . . . . .	79

5.3	Cellules endothéliales et cancer . . . . .	79
5.3.1	Histoire . . . . .	79
5.3.2	Impact sur le système immunitaire . . . . .	81
5.3.3	Traitements . . . . .	82
5.4	Conclusion . . . . .	82
<b>6</b>	<b>Dynamique locale de tumeurs vasculaires</b>	<b>87</b>
6.1	Interactions avec les cellules endothéliales . . . . .	87
6.2	Équations et points singuliers . . . . .	89
6.3	Analyse de la dynamique . . . . .	93
6.3.1	Analyse des diagrammes de bifurcations . . . . .	94
6.3.2	Interprétation clinique . . . . .	99
6.3.3	Analyse topologique . . . . .	100
6.4	Conclusion . . . . .	102
<b>IV</b>	<b>Modélisation spatiale de croissance tumorale</b>	<b>107</b>
<b>7</b>	<b>Croissance tumorale avasculaire</b>	<b>109</b>
7.1	Modèle spatio-temporel pour la croissance tumorale . . . . .	110
7.2	Initialisation de la simulation . . . . .	112
7.3	Mise en place de la quiescence et de la nécrose . . . . .	113
7.4	Résultats . . . . .	114
7.4.1	Influence de la dynamique locale . . . . .	116
7.4.2	Influence du taux d'inhibition $\alpha_{yz}$ . . . . .	121
7.4.3	Influence du taux de croissance $\rho_{y,ij}$ des cellules immunitaires effectrices . . . . .	124
7.5	Conclusion . . . . .	126
	<b>Conclusion Générale</b>	<b>131</b>
<b>A</b>	<b>Rappels sur les mécanismes génétiques</b>	<b>133</b>
A.1	ADN et chromosomes . . . . .	133
A.2	La réplication . . . . .	135
A.2.1	Mort cellulaire programmée ou apoptose . . . . .	138
A.3	Du gène à la protéine . . . . .	139
A.3.1	Transcription : de l'ADN à l'ARN . . . . .	139
A.3.2	Traduction : de l'ARN à la protéine . . . . .	140
A.4	Régulation de l'expression des gènes . . . . .	140
<b>B</b>	<b>Le système immunitaire</b>	<b>145</b>
B.1	Le système immunitaire inné . . . . .	145
B.2	Le système immunitaire acquis . . . . .	145
B.2.1	Les lymphocytes T . . . . .	146
B.2.2	Les lymphocytes B . . . . .	147

# Introduction Générale

Le cancer ne désigne pas une unique maladie, mais un ensemble de plusieurs centaines de maladies pouvant toucher n'importe quelle partie d'un organisme et qui se caractérise par une prolifération cellulaire incontrôlée et incessante. Durant notre vie, nous sommes confrontés à des substances qui ont le potentiel d'induire à long terme des cancers. Le mode de vie que nous adoptons quotidiennement aura un impact sur la probabilité que nous avons de déclencher un cancer plusieurs années après. Par exemple, le tabagisme est une pratique clairement délétère, responsable de 85 % des cancers du poumon<sup>1</sup>. Nous pouvons aussi citer comme facteurs de risque chimique, la consommation abusive d'alcool responsable de cirrhoses du foie pouvant déclencher un cancer du foie et l'amiante pouvant causer un cancer du poumon et de la plèvre. En outre, il a été montré qu'une alimentation variée reposant sur la consommation journalière de fruits et de légumes sans abus de sel et de viandes rouges avait un effet protecteur sur certains cancers (colorectal, œsophage, estomac) [1, 2]. L'allongement de la durée de vie qui est une conséquence des progrès médicaux peut être classé comme facteur de risque. En effet, au cours de la vie notre organisme est soumis à des altérations (mutations génétiques par exemple) qui peuvent s'ajouter à des comportements à risques (tabagisme, consommation d'alcool). Ainsi, la probabilité de déclencher un cancer s'accroît avec l'âge. Même si certains facteurs de risque jouent un rôle important dans certains cancers, il ne faut pas pour autant penser que seules les personnes qui cumulent ces facteurs développeront des cancers. En effet, la majorité des cancers apparaissent sans facteurs de risque nettement individualisables ou identifiés. Cela pourrait suggérer que le hasard pilote l'apparition des cancers [3] mais il n'en est rien. Comme nous allons le voir, même si les facteurs de risques et les mutations génétiques jouent un rôle important dans l'apparition d'une tumeur, d'autres facteurs tels que l'altération du micro-environnement, par exemple au travers des communications cellulaires, pourrait déclencher la cancérogenèse.

Depuis de nombreuses années, en raison de l'augmentation des comportements à risque (tabagisme, alcoolisme), de l'espérance de vie, de la dégradation de notre environnement (pollution urbaine) et de l'augmentation des moyens de détection, le nombre de cancers ne cesse d'augmenter. En 2012, il a été diagnostiqué dans le monde près de 14 millions de nouveaux cas ; cette même année, le nombre de décès s'élevait à 8,2 millions<sup>2</sup>. En 2012, l'incidence du cancer était en France, de 355 500 nouveaux cas (200 000 hommes et 155 000 femmes) et la mortalité s'élevait à 148 000 (85 000 hommes et 63 000 femmes) [4]. Selon le *World Cancer Report*, d'ici 2030, le nombre de nouveaux cas dans le monde et par an sera de 27 millions et il y aura 17 millions de décès [5]. Ces données nous montrent que le cancer est un problème majeur de santé publique. Pour mieux comprendre cette maladie et mettre au point des traitements « efficaces », de nombreuses stratégies sont mises en œuvre dont le *Plan cancer*, le dernier en date étant le plan 2014-2019<sup>3</sup>. Ce plan est constitué de dix-sept objectifs construits autour de quatre grands axes que sont

- l'augmentation du taux de guérison des patients s'accompagnant d'un développement des diagnostics précoces ;
- la préservation de la continuité et de la qualité de vie des patients tout en réduisant les risques d'un second cancer ;
- l'investissement dans la prévention et la recherche en promouvant l'innovation au bénéfice du patient ;

---

1. <https://www.ligue-cancer.net/shared/brochures/cancers-poumon.pdf>

2. [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx)

3. <http://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Plan-cancer-2014-2019-priorites-et-objectifs>

– et l’optimisation du pilotage et des organisations pour une plus grande efficacité.

Actuellement la majorité des travaux effectués en oncologie sont axés sur les mutations génétiques (10 000 publications sur Pubmed en 2014 contre 3 900 en 1994<sup>4</sup>), possiblement à l’origine de l’initiation du cancer [8]. Ainsi, de nombreuses mutations ont été identifiées, telle que la mutation du gène p53 ou de l’*Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) dans le cancer pulmonaire [9], ou la mutation des gènes *BReast CAncer* 1 et 2 (BRCA1 et BRCA2) dans le cancer du sein [10]. Mais l’identification d’un grand nombre de gènes impliqués dans la cancérogenèse n’est pas corrélée à une augmentation du nombre de patients en rémission (même s’il est en augmentation). L’une des pistes pouvant mener à une meilleure compréhension du développement des cancers passe par une compréhension plus large des mécanismes intervenant dans le processus cancéreux et, probablement par une adaptation du paradigme le plus ancré en cancérologie : *la théorie des mutations somatiques*. Même si les mutations génétiques jouent un rôle dans l’apparition d’un cancer, elles ne doivent pas être privilégiées au détriment d’autres facteurs tels que le micro-environnement tumoral. Ainsi, l’objectif de cette thèse est d’étudier la propagation tumorale en privilégiant le micro-environnement tumoral au détriment des mutations génétiques.

Pour l’oncologue, la prédiction de l’évolution d’un cancer chez l’un de ses patients est souvent impossible à long terme, ce qui s’explique par le nombre de paramètres influençant cette évolution (conditions initiales différentes d’un patient à l’autre, instabilité génétique, micro-environnement différent) et par les outils à leur disposition (courbes de survies reposant sur des lois probabilistes) [11]. Cette caractéristique d’imprédictibilité pourrait suggérer que l’évolution d’un cancer est régie par des phénomènes stochastiques car aucune lois ne semble décrire ce phénomène. Bien au contraire, les lois régissant l’évolution d’un cancer sont connues [12] mais leur dépendance aux conditions initiales fait que l’évolution à long terme est théoriquement impossible à prédire. En plus d’être imprédictible à long terme et sensible aux conditions initiales, l’évolution temporelle d’un cancer est un phénomène déterministe puisque l’état du patient à l’instant  $t$  régit l’état à l’instant  $t + 1$ . Le cancer est donc un processus sensible aux conditions initiales, imprédictible à long terme et déterministe. C’est pourquoi les outils de la théorie des systèmes dynamiques non linéaires pourraient permettre d’obtenir des résultats quant à la compréhension de la croissance tumorale qui ne sont pas accessibles par les méthodes actuelles (probabilistes). Nous avons donc fait le choix de nous focaliser sur les interactions cellule-cellule et de nous positionner à l’interface des théories alternatives de cancer (décrivant le cancer comme un problème trouvant son origine dans le dérèglement du micro-environnement et donc des interactions cellule-cellule) et de la théorie des systèmes dynamiques non linéaires.

La première partie de ce manuscrit est dédiée à un état de l’art des différentes théories du cancer et au processus de cancérogenèse. L’étude bibliographique, faite dans le premier chapitre, vise à comprendre l’engouement pour la génétique comme axe de recherche en cancérologie et à statuer sur la pertinence du concept de mutations génétiques comme éléments initiateurs de cancer. Le second chapitre, à trait au processus de carcinogenèse, permet une étude des phénomènes moléculaires, cellulaires ou tissulaires ayant lieu lors de la croissance tumorale et permettant d’aboutir à une tumeur maligne. Il se focalise également sur les moyens dont disposent les oncologues pour évaluer et traiter cette maladie. Cette première partie nous permet de comprendre les mécanismes de cancer et de dresser un état des lieux des outils mis à disposition des oncologues pour traiter un patient et prédire l’évolution d’un cancer.

La deuxième partie de cette thèse présente un état de l’art des modèles mathématiques permettant de modéliser et d’étudier la croissance tumorale et à l’étude du système d’équations différentielles ordinaires. Dans le premier chapitre, l’étude bibliographique des différents modèles va nous permettre de construire étape par étape le modèle mathématique que nous utiliserons pour décrire au plus près la croissance tumorale. Dans le second chapitre, nous réalisons l’étude d’un modèle à trois équations, le modèle de De Pillis et Radunskaya, qui regroupe un grand nombre de caractéristiques que nous souhaitons prendre en compte telle que le micro-environnement tumoral (cellules hôtes) et la modélisation des interactions cellulaires par un modèle de compétition. Les résultats obtenus permettent de statuer sur l’importance du micro-environnement dans la croissance tumorale.

Dans la troisième partie de ce manuscrit, nous nous focaliserons sur l’angiogenèse et la modélisation mathématique de la néo-angiogenèse tumorale. Dans le premier chapitre, nous étudierons les mécanismes et les acteurs responsables de la formation des vaisseaux sanguins et plus particulièrement des néo-

---

4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=genetic+mutation+cancer>

vaisseaux tumoraux. Un état de l'art sur l'importance de la néo vascularisation tumorale est également effectué. Dans le second chapitre, nous avons étendu le modèle de De Pillis et Radunskaya pour prendre en compte les cellules endothéliales (formant les vaisseaux sanguins) et son étude est réalisée. Ce modèle nous permet de modéliser la bascule angiogénique et le phénotype métastatique, étape clé de la croissance tumorale.

La quatrième partie de cette thèse est consacrée à la modélisation spatiale de croissance avasculaire. La mise en place d'un maillage et la modélisation des couches de prolifération, de quiescence et de nécrose est détaillée. L'analyse de cette propagation spatiale de croissance tumorale est faite pour différentes situations. Nous simulons la croissance tumorale en régime chaotique et lorsque les populations de cellules ne montrent plus d'oscillations. Cette deuxième étude nous permet de modéliser le phénomène d'immuno-évasion et de retrouver les différences d'efficacité de différentes immunothérapies.



# Bibliographie

- [1] G. BLOCK, B. PATTERSON, A. SUBAR, Fruit, vegetables, and cancer prevention : A review of the epidemiological evidence, *Nutrition and Cancer*, **18** (1), 1-29, 1992.
- [2] L. H. KUSHI, T. BYERS, C. DOYLE, E. V. BANDERA, M. MCCULLOUGH, T. GANSLER, K. S. ANDREWS, M. J. THUN, American Cancer Society Guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention : reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity, *A Cancer Journal of Clinicians*, **56** (5), 254-281, 2006.
- [3] C. TOMASETTI, B. VOGELSTEIN, Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions, *Science*, **347** (6217), 78-81, 2015.
- [4] Les cancers en France, Les données, INCa, *Collection Les Données*, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, janvier 2015.
- [5] World Cancer Report 2008, *International Agency for Research on Cancer*, 2008.
- [6] H. PUJOL, F. LARRA, H. SANCHO-GARNIER, F. MAY-LEVIN, Brochure Ligue contre le cancer : Les traitements des cancers, 2001. Mise à jour en 2008 par M. WEIL, H. BASTIEN.
- [7] Le traitement du cancer dans les établissements de santé en France en 2010, *Institut National du Cancer*, 2010.
- [8] P. DAVIES, L. A. DEMETRIUS, J. A. TUSZYNSKI, Implication of quantum metabolism and natural selection for the origin of cancer cells and tumor progression, *American Institutes of Physics*, **2**, 011101, 2012.
- [9] J. G. PAEZ, P. A. JÄNNE, J. C. LEE, S. TRACY, H. GREULICH, S. GABRIEL, P. HERMAN, F. J. KAYE, N. LINDERMAN, T. J. BOGGON, K. NAOKI, H. SASAKI, Y. PUJII, M. J. ECK, W. R. SELLERS, B. E. JOHNSON, M. MEYERSON, EGFR Mutations in lung cancer : correlation with clinical response to Gefitinib therapy, *Science*, **304** (5676), 1497-1500, 2004.
- [10] Y. MIKI, J. SWENSEN, D. SHATTUCK-EIDENS, P. A. FUTREAL, K. HARSHMAN, S. TAVTIGIAN, Q. LIU, C. COCHRAN, L. M. BENNETT, W. DING ET AL., A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1, *Science*, **266** (5182), 66-71, 1994.
- [11] F. DENIS, C. LETELLIER, Théorie du chaos : un concept fascinant pour l'oncologue, *Cancer/Radiothérapie*, **16**, 230-236, 2012.
- [12] F. DENIS, C. LETELLIER, Théorie du chaos en radiothérapie : la mésange et le papillon ... , *Cancer/Radiothérapie*, **16**, 404-409, 2012.



Première partie

**Le cancer : généralités**



# Chapitre 1

## Historique des théories du cancer

### 1.1 Théories du cancer

Jusqu'au XIX<sup>e</sup> siècle, les cancers étaient décrits à l'œil nu [1], mais dans les années 1830 Johannes Müller (1801-1858) s'aide de la microscopie optique pour approfondir leur description. Grâce au microscope, il étudie les caractéristiques tissulaires de différents cancers [2]. À la même époque, son élève Theodor Schwann (1810-1882) étend la théorie cellulaire<sup>1</sup> aux organismes vivants [3, 4]. Cette théorie pousse Müller à aller plus loin dans son analyse des cancers. En 1838 [2], il décrit les cancers comme étant des regroupements spéciaux de cellules anormales [5]. Le XIX<sup>e</sup> siècle est donc marqué, comme le conclut J. P. Capp, par l'évolution d'une approche tissulaire vers une approche cellulaire [6, p. 26]. La découverte grâce à la microscopie optique des éléments contenus dans le noyau cellulaire, tels que les chromosomes, renforce cette théorie [7, 8, 9, 10]. Par la suite, le XX<sup>e</sup> siècle se présente comme une poursuite de cette quête vers une approche réductionniste, et voit se développer une conception intracellulaire du cancer : en moins de 80 ans, la vision tissulaire du cancer de Müller laisse place à une vision intracellulaire : il y a donc un changement de paradigme [11].

En 1914, Theodor Boveri (1862-1915) émet l'hypothèse que les cellules cancéreuses pourraient être le fruit d'altérations chromosomiques [12, p. 57]. Il postule aussi que les tumeurs trouvent leur origine dans une seule cellule, la *cellule primordiale* [12, p. 33], ce postulat est précurseur de la théorie selon laquelle le cancer aurait une origine monoclonale. Une autre de ses hypothèses est que le cancer est un problème cellulaire et non pas tissulaire [12, p. 6]. Les résultats et hypothèses de Boveri vont donner naissance à la *théorie chromosomique* du cancer [13]. Progressivement l'idée que les chromosomes, et par la même l'ADN<sup>2</sup>, peuvent jouer un rôle dans le cancer se répand dans la communauté scientifique [14, 15, 16, 17][18, p. 85]. En 1944, Erwin Schrödinger développe une argumentation selon laquelle les gènes portés par les chromosomes, étant donné leurs tailles minimales, ne peuvent être régis par des phénomènes aléatoires [19]. Cette contribution conditionne les biologistes moléculaires dans une logique déterministe. Mais c'est à partir de 1953 avec la découverte de la structure en double hélice de l'ADN (et donc de la structure des chromosomes) que cette théorie est adoptée par une grande majorité de la communauté scientifique. La découverte de la structure de l'ADN est une avancée majeure dans la biologie et ouvre de nouvelles voies dans la recherche contre le cancer [20]. Les scientifiques axent alors leurs recherches sur les chromosomes [21, 22] et leurs gènes, l'importance de ces derniers dans le processus cancéreux [18, p. 123-124] et l'origine mono-clonale du cancer [23]. Après toutes ces découvertes, le cancer est perçu comme la conséquence de mutations génétiques [24]. Sous l'impulsion de Peter Nowell, cette théorie, reposant sur les mutations génétiques, devient en 1976 la théorie « unique » du cancer [25]. Elle fût nommée *théorie des mutations somatiques*<sup>3</sup> (descendante directe de la *théorie chromosomique* du cancer).

Selon la théorie des mutations somatiques, le cancer serait la conséquence d'altérations de la séquence

---

1. La théorie cellulaire énonce que tous les êtres vivants sont constitués d'unités structurales et fonctionnelles : les *cellules*.

2. Acide DésoxyriboNucléique.

3. La notion de « mutations somatiques » fait référence aux mutations intervenant sur les gènes des cellules somatiques, qui correspondent aux cellules du corps humain à l'exclusion des cellules sexuelles.

d'ADN d'une cellule mère [26, p. 1316] [27] qui se transmettent aux cellules filles par le mécanisme de la division cellulaire. Ces cellules acquièrent alors un potentiel mutagène plus élevé que celui de la cellule mère. Ces cellules filles mutées peuvent également subir d'autres altérations de leur génome et les transmettre à leur propre cellules filles. Ce mécanisme de transmission des mutations aux cellules filles lors de la mitose conduit à terme au processus cancéreux. Une autre conséquence de ces mutations réside dans la perte de contrôle de la prolifération cellulaire, permettant aux cellules filles de se diviser plus facilement par rapport aux autres cellules. Ainsi, les cellules tumorales ont des taux de prolifération plus importants que les cellules non mutées de la lignée cellulaire dont elles proviennent. Le cancer aurait donc pour origine une unique cellule qui suivrait un modèle de croissance clonale. Ces cellules cancéreuses présentent des mutations qui activent des *oncogènes* (gène provoquant l'apparition de tumeurs) ou inactivent des *gènes suppresseurs de tumeurs*. Ainsi, les principales caractéristiques de la théorie des mutations somatiques sont :

- l'état privilégiée de toute cellule est la quiescence (état de repos) ;
- le cancer trouve son origine dans une seule cellule qui a accumulé de multiples mutations ;
- le cancer est une maladie liée à une prolifération cellulaire anormale provoquée par des mutations génétiques modifiant le cycle cellulaire [28].

Toutefois, cette théorie qui se focalise sur la cellule ne prend pas en compte les interactions cellules-cellules et cellules-environnement [29]. Dès 1981, Jean-Jacques Kupiec entre en contradiction avec cette théorie au niveau de la nature des interactions moléculaires et de l'expression de gènes (que nous détaillerons par la suite) qu'il présume être stochastique et non déterministes. Il propose donc un nouveau modèle reposant sur la notion de *hasard-sélection* [30] : le hasard crée de la diversité cellulaire grâce à « l'expression aléatoire des gènes ». Les caractéristiques de différenciation exprimées aléatoirement, grâce à l'expression stochastique des gènes (voir ci-dessous), par les cellules non différenciées ou en cours de différenciation, sont sélectionnées et stabilisées ultérieurement pour certaines d'entre elles par un micro-environnement cellulaire donné. L'état de différenciation adéquate est donc fonction du type du micro-environnement cellulaire. L'état de différenciation ne sera pas stabilisé s'il ne convient pas au micro-environnement, par exemple des cellules se différenciant en cellules pulmonaires ne seront pas stabilisées si elles se trouvent dans le foie. Une perturbation du micro-environnement serait donc à l'origine du cancer ; en effet si le micro-environnement ne parvient pas à stabiliser un état particulier de différenciation, alors toutes les cellules différenciées de ce micro-environnement vont se dé-différencier et recommencer à proliférer, conduisant ainsi au cancer [6, p. 163]. Le postulat de Kupiec repose sur la théorie de l'évolution de Darwin, excepté que la sélection se fait sur les cellules et non pas sur l'individu. Elle est nommée *théorie du Darwinisme cellulaire* ou *ontophylogenèse* [30, 31][6, p. 149-151]. Cette théorie ne fut pas largement acceptée par la communauté scientifique qui, malgré des résultats expérimentaux suggérant une autre voie que la théorie des mutations somatiques (détaillés ci-dessous), resta convaincue de la pertinence de cette dernière.

Les résultats expérimentaux les plus importants sont ceux concernant l'expression stochastique des gènes [32, 33, 34, 35, 36]. La plupart de la biologie se construit aujourd'hui sur le concept de *déterminisme génétique*, c'est-à-dire qu'un individu ne serait que la réalisation d'un programme, le produit d'un code génétique. Notre développement suit un programme génétique, nous sommes la réalisation de l'expression des informations contenues dans notre ADN, nous sommes donc pré-déterminés. Bien que cette conception d'un *déterminisme tout génétique* paraisse improbable, puisqu'aucune place n'est faite à l'aspect dynamique des processus de développement, comme le suggère notamment l'émergence de structures auto-organisées, la biologie moléculaire s'y accroche car elle évite ainsi un nouveau changement de paradigme qui l'obligerait probablement à une mathématisation qu'elle redoute. Pourtant des expériences menées par A. Novick et M. Weiner dans les années 50, sont une attaque sérieuse au *programme tout génétique* [32]. En effet, ces expériences montrent que des bactéries identiques, placées dans des milieux de cultures similaires, ne se comportent pas de la même façon : certaines bactéries sont capables de synthétiser du lactose et d'autres non. Ils émettent l'hypothèse que ces différences peuvent être le fruit de variations dans l'expression des gènes [32, 33, 37]. Dans les années 1990, des travaux considèrent les avantages apportées par une approche probabiliste à l'expression des gènes [34]. Puis, en 1997, H. McAdams et A. Arkin émettent l'hypothèse que l'obtention de nombreux phénotypes résultant de populations isogéniques pourrait être le fruit de mécanismes d'expression stochastique des gènes [38]. C'est en 2002 que les premiers

résultats expérimentaux montrant que l'expression des gènes est aléatoire sont obtenus [33, 35, 36]. Depuis, il est reconnu que les gènes ont une *expression stochastique*. Malgré des vérifications expérimentales indéniables, ces hypothèses ne sont pas mentionnées dans des ouvrages édités postérieurement [26].

Par ailleurs, d'autres critiques comme celle de Richard Strohman (1993), mettent en lumière le fait qu'il n'y ait pas de preuves que les mutations génétiques soient les seules responsables du cancer et que le paradigme de la mutation somatique pourrait être déficient [39]. En 2001, D. Radisky, C. Hagios et M. J. Bissell émettent l'hypothèse que l'altération des communications entre les cellules à l'intérieur d'une tumeur puisse être la caractéristique essentielle du cancer, et non pas les mutations [40]. La progression tumorale pourrait être ainsi vue comme un processus de développement (comme celui de l'Homme) dans lequel un organisme complexe (la tumeur) va se former et se développer à la suite de communications entre différents types cellulaires. La seule différence avec le développement « normal » de l'être humain résiderait dans le fait que les communications développées par les cellules tumorales seraient « anormales ». En 2003, Parac Kenny & Mina Bissell observent qu'en plaçant des cellules cancéreuses dans un environnement « normal »<sup>4</sup>, elles pouvaient réacquies un comportement non-pathologique [41]. Cela indique que les mutations génétiques ne sont pas le déterminant essentiel du phénotype cancéreux [27], ce qui est finalement une conséquence de la nature stochastique des gènes. Déjà dans les années 90, Bissell avait réalisé des expériences sur des embryons de poulets et montré que le micro-environnement embryonnaire pouvait « faire taire » le phénotype cancéreux [42].

En 2004, Ana Soto et Carlos Sonnenschein proposent un axe de recherche alternatif qui privilégie *la théorie du champ d'organisation tissulaire* [28]. Cette théorie repose sur deux principes fondamentaux :

- la prolifération cellulaire constitue l'état par défaut de toutes les cellules (cette caractéristique est en totale contradiction avec la théorie des mutations somatiques) ;
- le processus cancéreux prend son origine au niveau tissulaire. C'est une perturbation des interactions entre cellules du tissu stromal et cellules épithéliales d'un organe qui conduit au cancer [6, p.97].

Dans cette théorie, le cancer est vu comme un problème d'organisation tissulaire et non plus comme un problème lié au gènes.

En 2005 avec l'aide de Bertrand Laforge, Kupiec montre que lorsque l'expression aléatoire des gènes est sous le contrôle des interactions cellulaires, une organisation tissulaire est obtenue [43]. Cette dernière résulte donc d'un équilibre entre le génome et les interactions cellulaires. Si cet équilibre est rompu, alors le processus cancéreux peut être initié. Selon Henry Harris, le cancer serait plutôt *une maladie de la différenciation* [44]. Il soutient que l'élément initiateur de tumeurs est une défaillance d'une étape de la différenciation (Fig. 1.1). Cette faille aboutit, si elle n'est pas stabilisée, à une dé-différenciation des cellules en cellules souches cancéreuses qui ont, comme les cellules souches adultes normales<sup>5</sup>, un potentiel de prolifération illimité. La perturbation de la différenciation serait causée par une mutation qui inactiverait un gène spécifique. Il ne peut écarter toutefois l'hypothèse que d'autres mécanismes puissent intervenir.

Les conclusions de Harris sont soutenues par Capp [45]. Pour lui, les mutations des gènes gouvernant la différenciation cellulaire ne sont pas suffisantes pour induire un cancer et supprimer la capacité de différenciation. Il doit donc y avoir un autre mécanisme qui régit tous ces acteurs. En 2005, il propose un nouveau modèle réunissant la théorie des mutations somatiques et celle du champ de l'organisation tissulaire [29]. Ceci est rendu possible grâce à l'introduction d'un nouvel « acteur », le *microenvironnement*, qui regroupe l'expression stochastique des gènes et les interactions cellulaires [24]. Pour Capp, lors de la différenciation, les cellules souches expriment aléatoirement des gènes. Lorsqu'une cellule exprime une combinaison appropriée, les interactions cellulaires font que cette cellule est maintenue dans la bonne voie de différenciation. Mais, si un facteur perturbe les interactions cellulaires, les gènes reprennent alors leur expression aléatoire, ce qui aboutirait à une dé-différenciation de ces cellules ou à une différenciation anormale. Si le micro-environnement n'est pas rétabli, les cellules pourraient alors proliférer spontanément et de manière anarchique, en raison de la libération de gènes stimulant la prolifération cellulaire. Sa théorie est en fait la continuité de celle sur l'ontophylogénèse de Kupiec. Ainsi, dans son livre paru en 2012 [6], Capp se fait l'ardent défenseur de la théorie de Kupiec. Tout en répertoriant les différentes théories sur le cancer et leur limites, il prône que, sans une remise en question de la théorie des mutations somatiques,

4. L'environnement normal peut être assimilé à un à environnement qui ne fait apparaître aucune perturbation des interactions cellulaires.

5. Les cellules souches adultes sont pluripotentes et servent à renouveler les tissus.

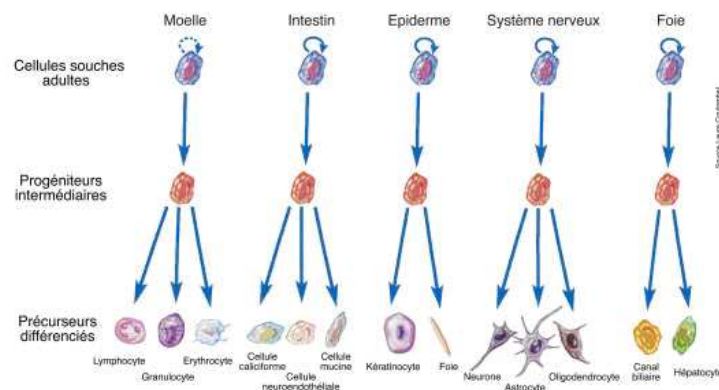


FIGURE 1.1 – Étapes de la différenciation : de la cellule souche à la cellule spécialisée.

le cancer restera incompris et les traitements inefficaces. Dans un article publié récemment [46], le cancer serait le résultat de l'altération de l'activité métabolique, tel que des dommages au niveau des mécanismes de respiration cellulaire (par exemple la sur-régulation de la glycolyse) et aurait pour conséquence une instabilité génomique (avec des mutations des gènes). Il est donc de plus en plus probant que les mutations génétiques aient certes un rôle dans le processus de cancérogenèse mais que celui-ci soit secondaire, l'élément initiateur de cancer serait d'une toute autre nature qui ne semble pas encore bien définie.

## 1.2 Conclusion

La théorie des mutations somatiques, pierre angulaire de la cancérogenèse, se focalise sur les mutations génétiques comme éléments initiateurs de cancers. Même si les mutations génétiques sont essentielles à la survenue d'un cancer, il ne faut pas négliger le micro-environnement qui peut, comme nous l'avons vu dans ce chapitre, intervenir dans la survenue d'un cancer. Les éléments initiateurs pourraient être de types : intra-cellulaires (mutations génétiques) et tissulaires (dérégulation des interactions cellule-cellule). Une théorie regroupant ces deux éléments, comme celle de J. P. Capp, pourrait permettre une meilleure compréhension de certains phénomènes de la cancérogenèse. Notre problématique se positionne à l'interface entre les théories alternatives suggérant un rôle du micro-environnement sur le développement des tumeurs et la théorie des systèmes dynamiques non linéaires. En d'autres termes, nous allons nous focaliser sur les interactions entre les cellules tumorales et leur environnement, c'est-à-dire à la dynamique des interactions cellulaires. Le problème adjacent à cette approche consiste à établir sur quelles bases la dynamique cellulaire pourrait être évaluée et contrôlée.

# Bibliographie

- [1] S. I. HADJU, A note from history : The first tumor pathologist, *Annals of Clinical and Laboratory Science*, **34**, 355-356, 2004.
- [2] J. MÜLLER, Ueber den feinern bau und die formen der krankhaften Geschwülste, 1838. On the nature and structural characteristics of cancer, traduit de l'allemand par C. WEST, *Sherwood, Gilbert and Piper*, Londres, 1840.
- [3] T. SCHWANN, Über die Analogie in der Structur und dem Wachstum der Thiere und Pflanzen, *Neu Not Geb Nat Heil*, janvier : 33-36, février : 25-29, avril : 21-23, 1838.
- [4] S. I. HADJU, A note from history : Introduction of the Cell Theory, *Annals of Clinical and Laboratory Science*, **32**, 98-100, 2002.
- [5] S. I. HADJU, A note from history : Landmarks in history of cancer, part 3, *Cancer*, **118**, 1155-1168, 2012.
- [6] J. P. CAPP, Nouveau regard sur le cancer : pour une révolution des traitements, *Belin, Pour la science*, 2012.
- [7] W. FLEMMING, Beiträge zur Kenntniss der Zelle und Ihre Lebenserscheinungen, *Archiv für mikroskopische Anatomie*, **18** (1), 151-259, 1880.
- [8] W. FLEMMING, Contributions to the knowledge of the cell and its vital processes, *The Journal of Cell Biology*, **25** (1), 3-69, 1965.
- [9] N. PAWELETZ, Walter Flemming : pioneer of mitosis research, *Nature Reviews*, **2**, 72-75, 2001.
- [10] W. WALDEYER, Ueber Karyokinese und ihre Beziehungen zu den Befruchtungsvorgängen, *Archiv für mikroskopische Anatomie*, **32** (1), 1-122, 1888.
- [11] C. SONNENSCHEN & A.M. SOTO, Les origines du développement du cancer, *Médecine & Longévité*, **3**, 111-115, 2011.
- [12] T. BOVERI, *Concerning the origin of malignant tumours.*, The Compagny of Biologists Limited and Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2008.
- [13] V. A. MC KUSICK, Marcella O'Grady Boveri (1865-1950) and the chromosome theory of cancer, *Journal of Medical Genetics*, **22**, 431-440, 1985.
- [14] M. LEVINE, Studies in the cytology of cancer, *American Journal of Cancer*, **15**, 144-211, 1931.
- [15] P. T. THOMAS, Experimental imitation of tumour conditions, *Nature*, **156**, 738-740, 1945.
- [16] C. BARIGOZZI, L. CUSMANO, Chromosome numbers in cancer cells, *Nature*, **159**, 505-506, 1947.
- [17] P. C. KOLLER, Abnormal mitosis in tumours, *British Journal of Cancer*, **1** (1), 38-47, 1947.
- [18] T. C. HSÜ, *Chromosomal evolution in cell populations*, Academic Press Inc, 1961.
- [19] E. SCHRÖDINGER, Qu'est ce que la vie? *Points Sciences*, 1993.
- [20] J. D. WATSON & F. H. C. CRICK, Molecular structure of nucleid acids, *Nature*, **171**, 737-738, 1953.
- [21] T. C. HSU, Mammalian chromosomes in vitro. IV. Some human neoplasms, *Journal of the National Cancer Institute*, **14** (4), 905-917, 1954.
- [22] P. C. NOWELL, D. A. HUNGERFORD, Chromosome studies on normal and leukemic human leukocytes, *Journal of the National Cancer Institute*, **25** (1), 85-109, 1960.

- [23] D. LINDER, S. M. GARTLER, Problem of single cell versus multicell origin of a tumor, *Fifth Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probabilities*, **4**, 625-633, 1967.
- [24] J. P. CAPP, Le cancer sous l'emprise du milieu, *Pour la science*, **385**, 102-107, 2009.
- [25] P. C. NOWELL, The clonal evolution of tumor cell population, *Science*, **194**, 23-28, 1976.
- [26] B. ALBERTS, A. JOHNSON, J. LEWIS, M. RAFF, K. ROBERTS, P. WALTER, *Biologie Moléculaire de la Cellule*, Médecine-Sciences, Flammarion, Paris, 2004.
- [27] RICHMOND T. PREHN, Cancer Beget Mutations *versus* Mutations Beget Cancers, *Cancer Research*, **54**, 5296-5300, 1994.
- [28] A. M. SOTO & C. SONNENSCHIN, The somatic mutation theory of cancer : growing problems with the paradigm?, *BioEssays*, **26**, 1097-1107, 2004.
- [29] J. P. CAPP, Stochastic gene expression, disruption of tissue averaging effects and cancer as a disease of development, *BioEssays*, **27**, 1277-1285, 2005.
- [30] J. J. KUPIEC, Théorie probabiliste de la différenciation cellulaire, *XII<sup>e</sup> rencontre de méribel*, 161-163, 1981.
- [31] J. J. KUPIEC, Le Darwinisme cellulaire, *Pour la science*, dossier 63, 60-66, 2009.
- [32] A. NOVICK & M. WEINER, Enzyme induction as an all-or-none phenomenon, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **43**, 553-566, 1957.
- [33] A. RAJ, A. VAN OUDENAARDEN, Nature, nurture, or chance : stochastic gene expression and its consequences, *Cell*, **135**, 216-226, 2008.
- [34] M. S. H. KO, H. NAKAUCHI & N. TAKAHASHI, The dose dependence of glucocorticoid-inducible gene expression results from changes in the number of transcriptionally active templates, *EMBO Journal*, **9**, 2835-2842, 1990.
- [35] E. M. OZBUDAK, M. THATTAI, I. KURTSEY, A. D. GROSSMAN & A. VAN OUDENAARDEN, Regulation of noise in the expression of a single gene, *Nature genetics*, **31**, 69-73, 2002.
- [36] M. B. ELOWITZ, A. J. LEVINE, E. D. SIGGIA, P. S SWAIN, Stochastic Gene Expression in a Single Cell, *Science*, **297**, 1183-1186, 2002.
- [37] T. HEAMS, Du hasard dans l'expression des gènes, *Pour la Science*, **385**, 80-86, 2009.
- [38] H. H. MCADAMS & A. ARKIN, Stochastic mechanisms in gene expression, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **94**, 814-819, 1997.
- [39] R. C. STROHMAN, Ancient genomes, wise bodies, unhealthy people : limits of a genetic paradigm in biology and medicine, *Perspectives in Biology and Medicine*, **37**, 112-145, 1993.
- [40] D. RADISKY, C. HAGIOS, M. J. BISSELL, Tumors are unique organs defined by abnormal signaling and context, *Cancer Biology*, **11**, 87-95, 2001.
- [41] P. A. KENNY & M. J. BISSELL, Tumour reversion : correction of malignant behavior by microenvironmental cues. *International Journal of Cancer*, **107**, 688-695, 2003.
- [42] M. J. BISSELL & W. C. HINES, Why don't we get more cancer? A proposed role of the microenvironment in restraining cancer progression. *Nature Medicine*, **17**, 320-329, 2011.
- [43] B. LAFORGE, D. GUEZ, M. MARTINEZ & J. J. KUPIEC, Modeling embryogenesis and cancer : an approach based on an equilibrium between the autostabilization of stochastic gene expression and the interdependence of cells for proliferation, *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, **89**, 93-120, 2005.
- [44] H. HARRIS, A long view of fashions in cancer research, *BioEssays*, **27**, 833-838, 2005.
- [45] J. P. CAPP, Cancer cell undifferentiation : a matter of expression rather than mutations?, *BioEssays*, **28**, 102, 2005.
- [46] P. DAVIES, L. A. DEMETRIUS, J. A. TUSZYNSKI, Implication of quantum metabolism and natural selection for the origin of cancer cells and tumor progression, *American Institutes of Physics*, **2**, 011101, 2012.

## Chapitre 2

# Carcinogenèse et traitements

### 2.1 Les mécanismes du cancer

Grâce à de nombreuses expériences menées dès le début des années 1940 [1, 2], nous concevons aujourd'hui la carcinogenèse<sup>1</sup> comme un processus multi-étapes (Fig. 2.1) [4, 5, 6][7, p. 91-92]. Cette conception correspond à l'une des nombreuses théories sur le cancer; elle est nommée *théorie multi-étapes de la cancérogenèse*. Elle est formulée en 1957 grâce à Armitage et Doll [8] et ne comprend à cette époque que deux étapes (initiation et promotion). Elle a été améliorée au fil des années pour compter aujourd'hui les quatre étapes suivantes :

- la phase d'**initiation** : une cellule saine subit une ou plusieurs mutations génétiques sous l'influence d'agents carcinogènes<sup>2</sup> qui sont appelés *initiateurs*. Ces mutations ne sont pas éliminées par les mécanismes de réparation de l'ADN : on dit alors que cette cellule est *initiée*. Cette étape résulte de l'altération du génome et est irréversible : la mutation ne peut pas être éliminée si les mécanismes de réparation ont échoués;
- la phase de **promotion** : la cellule initiée va proliférer grâce au mécanisme de la division cellulaire, pour former un amas de cellules tumorales bénignes (la tumeur est bien délimitée et les cellules la composant ne peuvent pas se détacher). Cette prolifération se trouve accélérée par des mutations sur des gènes contrôlant le cycle cellulaire. Cette phase n'est rendue possible que s'il y a intervention d'un agent « promoteur » capable de stimuler la prolifération ou de désorganiser le tissu (par exemple en perturbant les jonctions cellulaires, ce qui va perturber l'intégrité tissulaire)[9, p. 42-47];
- la phase de **conversion** : les cellules à l'intérieur de la tumeur bénigne vont subir de nouvelles mutations qui vont les rendre malignes. Certaines des altérations génétiques ou épigénétiques<sup>3</sup> acquises par les cellules tumorales vont leur permettre de migrer et d'envahir d'autres tissus au cours de la phase de progression.
- la phase de **progression** : grâce à l'angiogenèse et à la rupture des mécanismes d'adhésion avec leurs voisines, les cellules malignes vont se détacher et entrer dans les vaisseaux sanguins pour aller « coloniser » des tissus situés à des endroits différents du corps humain, formant ainsi des *métastases*. Toutefois, cette étape n'aboutit à la formation de métastases que sous certaines conditions. En effet, la cellule colonisatrice doit se détacher de ses voisines, pénétrer dans un vaisseau sanguin ou lymphatique en franchissant la membrane du vaisseau, puis en sortir, et, enfin, survivre dans un milieu étranger.

Souvent la phase de conversion n'est pas dissociée de la phase de progression (voir Fig. 2.1) [6, 10] : la cancérogenèse est alors un processus en trois étapes où la phase de progression tient une place importante.

---

1. La carcinogenèse correspond à la naissance d'un cancer à partir d'une cellule transformée par plusieurs mutations [3, p. 167].

2. Facteurs de l'environnement susceptibles d'engendrer un cancer lorsqu'un individu y est exposé sur une certaine durée.

3. Désigne l'ensemble des événements non génétiques touchant l'expression des gènes en modifiant l'état de la chromatine, soit en affectant directement l'ADN par des modifications chimiques appelées méthylations, soit par différentes modifications chimiques des histones [9, p. 271]

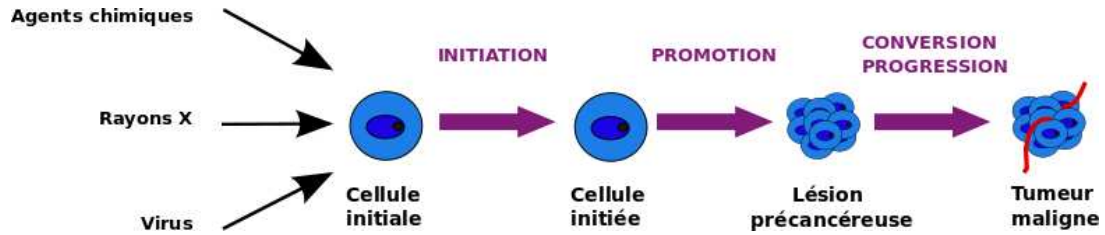


FIGURE 2.1 – La carcinogenèse vue comme un processus multi-étapes.

La cancérogenèse (Fig. 2.2) est donc un « processus cumulatif d'évènements mutationnels » [3, p. 167] qui se développe par étapes lentes : le cancer est une maladie qui apparaît en général assez longtemps après l'exposition à un facteur de risque. Lorsque les cellules sont malignes, elles continuent de subir des mutations leur donnant des propriétés nouvelles, les rendant de plus en plus résistantes et agressives envers l'organisme [3, p. 167].

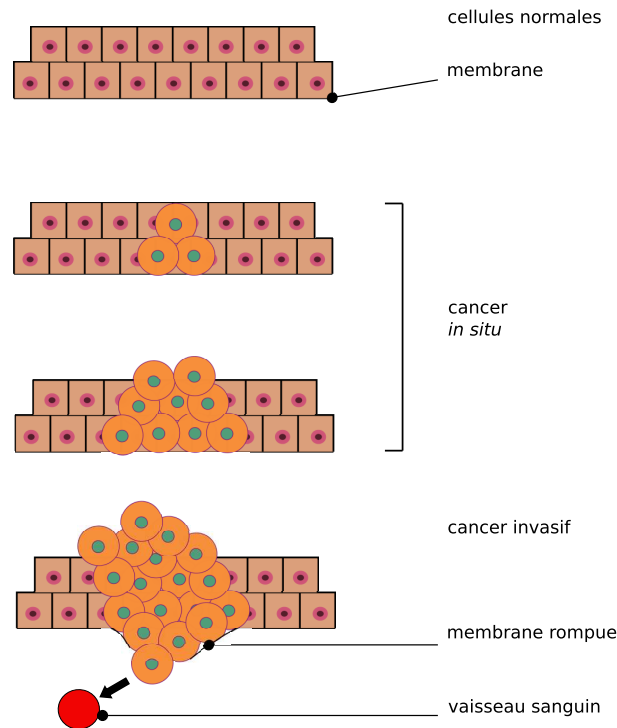


FIGURE 2.2 – La cancérogenèse résulte d'une série de mutations conduisant une population de cellules saines à être remplacée (sur un site donné) par une population de cellules malignes.

Au cours de la carcinogenèse, les cellules cancéreuses, au travers des différentes mutations touchant leurs ADN, acquièrent des caractéristiques qui les distinguent des cellules saines [11, 12, 13] (Fig. 2.3). Ces nouvelles capacités permettant aux cellules tumorales de passer outre les mécanismes anticancéreux développés par l'organisme sont :

- un *échappement à l'apoptose*. L'apoptose décrit le processus par lequel une cellule progresse activement vers la mort cellulaire. Le déclenchement de ce programme peut se faire par deux voies : la voie intrinsèque (voie mitochondriale) et la voie extrinsèque (voie des récepteurs extrinsèques). Nous nous restreignons à l'étude de la voie mitochondriale qui est fortement impliquée dans la cancérogenèse. Dans un premier temps, des signaux (pro- et anti-) apoptotiques convergent vers la mitochondrie. Ces stimuli sont assurés par des membres de la famille des protéines *B-cell lymphoma-2* (Bcl-2). Cette famille est composée de protéines anti-apoptotiques (Bcl-2, Bcl-X1) et de protéines pro-apoptotiques (Bax, Bak). Si la balance de ces facteurs est en faveur des signaux pro-apoptotiques, la

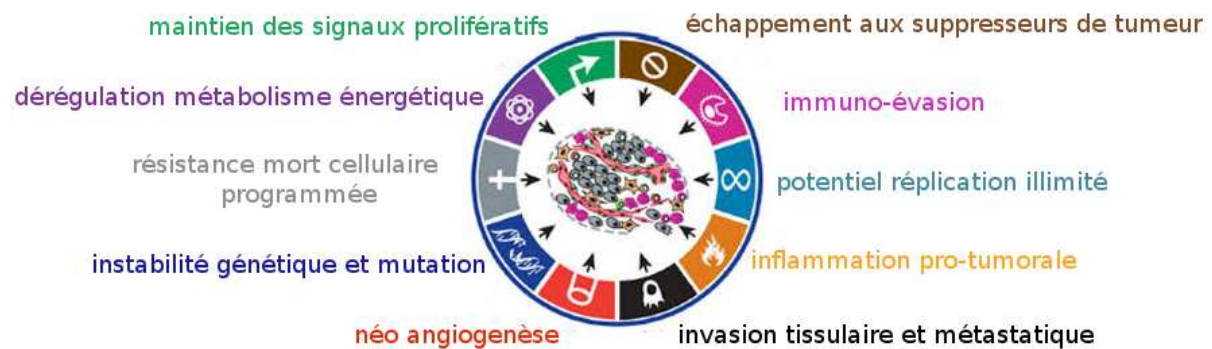


FIGURE 2.3 – Caractéristiques essentielles d’une cellule cancéreuse. (Adaptée de la référence [13].)

mitochondrie libère des protéines pro-apoptotiques : les cytochromes c. Les cytochromes c activent des caspases qui vont déclencher l’apoptose [14, 15]. La résistance des cellules cancéreuses à entrer en apoptose semble trouver son origine dans les mutations des gènes *Bcl-2* et *Tumor Protein 53* (p53 ou tp53). En effet, le gène *Bcl-2*, est sur-exprimé lors de la cancérogenèse, ce qui conduit à une production accrue de protéines *Bcl-2* qui ont pour fonction de bloquer l’apoptose [16, p. 1343-1344]. La mutation du gène suppresseur de tumeur p53 entraîne son inactivation et, par là-même, la diminution de la production de protéine p53. La protéine p53 a pour fonction de réguler positivement la protéine Bax. Ainsi, une diminution de la protéine p53 entraîne une diminution de l’apoptose [14, 15] ;

- une *auto-suffisance en facteurs de croissance* constitue une caractéristique fondamentale des cellules tumorales qui leur permet de maintenir leur prolifération. Pour entrer dans le cycle cellulaire les cellules tumorales ont besoins d’être activées. C’est la liaison des facteurs de croissance à leurs récepteurs, majoritairement transmembranaires, situés sur la surface de la cellule qui déclenche ce mécanisme. La plupart des facteurs de croissance ne sont pas sécrétés par la cellule elle-même mais par des cellules voisines, ce qui correspond à une stimulation paracrine. Les facteurs de croissance ne sont pas sécrétés à tout instant, il y a donc une régulation de l’entrée des cellules dans le cycle cellulaire. Dans le cas des cellules tumorales, il y a une indépendance vis-à-vis de cette stimulation externe. La cellule tumorale a la capacité de subvenir à ses besoins en facteurs de croissance et, ainsi, de passer outre les mécanismes de régulation d’entrée dans le cycle cellulaire. L’acquisition de cette caractéristique se fait par différentes voies :
  - la cellule tumorale peut stimuler la production de facteurs de croissance par les cellules normales se trouvant dans le stroma tumoral (il y a un effet de parasitisme des cellules tumorales sur les cellules normales) ;
  - la cellule tumorale produit elle-même les facteurs de croissance dont elle a besoin : la stimulation devient alors autocrine ;
  - la cellule tumorale peut augmenter le nombre de récepteurs à sa surface. La cellule tumorale devient donc hyper-réactive aux facteurs de croissance présents dans le milieu environnant ;
  - il y a une altération des cascades de signalisation. Ces voies subissent des altérations et/ou des mutations de leurs composants qui font qu’elles sont sur-activées. Dans la majorité des cancers, ce sont les voies de signalisation MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinase*) et PI3K (*Phosphoinositide 3 Kinase*) qui sont touchées. La voie PI3K a un rôle dans la prolifération, la survie et la différenciation cellulaire. C’est une altération de cette voie, en amont de la production de la protéine mTOR (*mammalian Target Of Rapamycin*), qui permet l’activation continue de la voie PI3K et donne ainsi un avantage proliférant à la cellule tumorale [17]. La voie MAPK est également impliquée dans la prolifération cellulaire. Une anomalie de structure de la protéine Ras, présente dans cette voie, permet l’activation des composants intervenants après elle, tel que la kinase Raf et ainsi l’activation de toute la voie qui va provoquer l’entrée dans le cycle cellulaire

[18].

- une *insensibilité aux signaux anti-prolifératifs* : dans les cellules saines, l'entrée et la progression dans le cycle cellulaire sont contrôlées. Ces points de contrôle dépendent de protéines codées par des gènes suppresseurs de tumeurs régulant négativement la prolifération cellulaire. Les deux protéines les plus importantes sont les protéines Rb (Rétinoblastome) et TP53 (ou p53). La protéine Rb intègre des signaux intra- et extra-cellulaire et décide, en fonction de ces informations, si la cellule continue sa progression dans le cycle cellulaire ou non. La protéine TP53 reçoit des informations intra-cellulaires (stress, taux de glucose, concentration en dioxygène, dommages à l'ADN) et décide de stopper ou non la progression dans le cycle cellulaire, et peut enclencher la mort cellulaire programmée ou *apoptose* [19]. Les cellules tumorales peuvent inactiver ces gènes et ainsi s'affranchir des points de contrôles. Elles sont donc capables d'entrer dans le cycle cellulaire, même si les conditions ne sont pas favorables (milieu trop acide, ADN endommagé). Les cellules tumorales peuvent également provoquer l'inactivation ou la défaillance de la voie de signalisation du TGF $\beta$  qui a une action anti-proliférante.
- un *potentiel de réplication illimité* qui correspond à la perte de la sénescence. La sénescence se définit par l'arrêt irréversible du cycle cellulaire associé à des modifications morphologiques et fonctionnelles de la cellule [20]. La cause majeure de cette sénescence est due au raccourcissement de l'extrémité des chromosomes : les *télomères* qui ont une fonction de protection de l'ADN. Lors de la réplication, l'ADN est dupliqué grâce aux ADN polymérases (voir Annexe A). La réplication des télomères n'est pas assurée par les ADN polymérases mais par des transcriptases inverses, les *télomérases*. Dans les cellules saines, leur nombre est insuffisant pour répliquer le télomère dans son ensemble. Ainsi, à chaque réplication, les chromosomes perdent des nucléotides à leurs extrémités. Après un certain nombre de réplications, les télomères sont trop courts et la préservation du chromosome n'est plus assuré, le mécanisme de sénescence est alors enclenché. La cellule contenant les télomères raccourcis ne peut plus participer aux mécanismes du cycle cellulaire. Dans les cellules cancéreuses, il y a une forte présence de télomérases. Ainsi, la cellule tumorale garde ses télomères intacts et continue son parcours dans le cycle cellulaire. Il n'y a donc aucun frein à la réplication des cellules mutées : on dit que les cellules cancéreuses deviennent *immortelles* [20] ;
- une *angiogenèse* accrue qui correspond à la mise en place de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux pré-existants. Les vaisseaux sanguins ont pour rôle de transporter l'oxygène et les nutriments vers les tissus et d'évacuer les déchets de ces tissus. Dans le tissu sain, la formation de vaisseaux sanguins se déroule principalement lors du développement fœtal pour former l'arbre vasculaire. À la suite de cela, les vaisseaux sanguins entrent en quiescence et ne redeviennent actifs que lors de la cicatrisation ou des menstruations. Du fait de leur fort taux de prolifération, les cellules tumorales ont des besoins en oxygène et nutriments plus importants que les cellules normales. Les vaisseaux pré-existants ne peuvent pas délivrer toutes les ressources aux cellules tumorales qui entrent en hypoxie. Ces dernières sécrètent alors des protéines HIF (*Hypoxia-Inducible Factor*) qui stimulent la production de protéines appartenant à la famille des VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*)<sup>4</sup>. Ces protéines, dont le rôle est de déclencher la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux pré-existants, se fixent sur les récepteurs transmembranaires<sup>5</sup> des cellules endothéliales des vaisseaux sanguins. La fixation entraîne le processus angiogénique, les cellules endothéliales vont alors migrer et proliférer vers la tumeur (pour de plus amples détails sur l'angiogenèse voir le chapitre 5).
- une *invasion tissulaire* et *métastatique* qui est rendue possible par la mise en place de nouveaux vaisseaux sanguins et la perte des propriétés d'adhésion des cellules cancéreuses avec leurs voisines. Elle correspond à la dernière étape du développement de la plupart des cancers. Très peu de cellules tumorales quittant la tumeur primaire réussissent à former un foyer secondaire (une sur dix-mille [22]). Plusieurs explications peuvent être données. Premièrement, les cellules tumorales doivent être capable de dégrader la matrice extra-cellulaire, pour entrer dans les vaisseaux sanguins [23]. La matrice extra-cellulaire est un composant non-cellulaire structurant les tissus. C'est un réseau constitué

4. En 2006, avaient été identifiés les VEGF-A, -B, -C, -D, -E, et -F [21].

5. Une protéine est dite transmembranaire lorsqu'elle traverse au moins une fois la membrane cellulaire.

de glycosaminoglycanes<sup>6</sup>, de protéoglycances<sup>7</sup>, de fibres de collagènes et d'élastines synthétisés par les fibroblastes<sup>8</sup> [16, 24]. Deuxièmement, les cellules quittant le foyer primaire empruntent la circulation sanguine dans le but de coloniser un autre organe. Or le sang est un environnement hostile pour les cellules tumorales et la majorité d'entre elles meurent. Troisièmement, quand la cellule a réussi à s'extraire des vaisseaux sanguins lors de l'extravasation et à se fixer sur un tissu, elle doit trouver les ressources nécessaires à son développement et à la formation d'une masse tumorale secondaire (la colonisation). Cette étape de développement secondaire est la plus difficile du mécanisme métastatique car cet environnement ne possède pas les facteurs de croissance nécessaires à son développement. Si la cellule ne trouve pas suffisamment de ressources, elle meurt ou survit en tant que cellule unique ou petit amas que l'on nomme *micro-métastases* [25, p. 593-595].

- une *reprogrammation du métabolisme énergétique*. La prolifération cellulaire incessante des cellules tumorales est possible grâce à la modification des points de contrôle de la prolifération mais également grâce à un ajustement du métabolisme énergétique de la cellule. Pour les cellules saines, en condition d'aérobic, le glucose est dégradé en pyruvate grâce à la glycolyse, puis le pyruvate entre dans la mitochondrie pour être dégradé en acétyl-CoA, lui-même dégradé en CO<sub>2</sub> (cycle de Krebs). Au total une molécule de glucose donne trente-huit molécules d'*Adénosine TriPhosphate* (ATP). En condition d'anaérobic, la glycolyse est favorisée et peu de pyruvate entre dans la mitochondrie. Le cycle de Krebs est délaissé au profit du cycle de l'acide lactique. Une molécule de glucose donne alors deux molécules d'ATP. Pour les cellules tumorales, la glycolyse est favorisée même en condition d'aérobic. Ce phénomène est appelé *effet Warburg* et correspond à la régulation positive de la glycolyse dans les cellules tumorales, que se soit en situation normoxique ou hypoxique [26, 27, 28]. L'énergie produite est faible mais, en contrepartie, il y a un avantage prolifératif collectif et non individuel pour les cellules tumorales. Le milieu se charge en lactate, ce qui augmente l'acidité et ce qui favorise les cellules tumorales au détriment des cellules saines [29].
- un *échappement au système immunitaire*. Selon la théorie de la surveillance immunitaire (immuno-surveillance), les cellules et tissus sont continuellement surveillés par le système immunitaire, ainsi la majorité des cellules cancéreuses naissantes sont détectées et éliminées. Les tumeurs persistantes ont été capables d'éviter la détection par le système immunitaire (immuno-évasion) ou de limiter la mortalité causée par les cellules du système immunitaire. L'échappement au système immunitaire peut se faire par [30, 31] :
  - un défaut de présentation des antigènes tumoraux. Les cellules tumorales expriment à leur surface des antigènes par l'intermédiaire de protéines du *Complexe Majeur d'Histocompatibilité* (CMH) de type I (voir annexe B). Les cellules tumorales peuvent diminuer l'expression de ces protéines CMH, ce qui empêche la reconnaissance de leurs antigènes par les lymphocytes T cytotoxiques ( $L_{Tc}$ ) qui sont des lymphocytes T CD8<sup>+</sup>. S'il n'y a pas de reconnaissance alors la réponse tumorale adaptative ne peut pas se mettre en place. Les cellules tumorales peuvent également diminuer l'expression des antigènes à leur surface, et ainsi diminuer la reconnaissance par les  $L_{Tc}$ .
  - l'expression de facteurs d'immuno-suppression, soit par les cellules tumorales, soit par les cellules non cancéreuses présentes dans le micro-environnement tumoral. L'un des plus importants est le *Transforming Growth Factor- $\beta$*  (TGF- $\beta$ ) qui inhibe la réponse anti-tumorale en agissant sur la réponse immunitaire innée et adaptative. Outre son action lors de la néo-angiogenèse tumorale, le VEGF peut inhiber la différenciation des cellules progénitrices en cellules dendritiques, qui sont des CPA. La maturation de ces cellules peut être inhibée par l'*Interleukine-10* (IL-10). D'autres cytokines telles que la prostaglandine, le *Tumor Necrosis Factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), l'*Interféron de type 1* (IFN), l'IL-1, -6 et -8 peuvent être sécrétées dans le but de diminuer la réponse immunitaire.
  - la tolérance immunitaire. L'activation des lymphocytes T se fait grâce à la liaison du complexe peptide-CMH au récepteur de la cellule T et à la liaison d'une molécule de co-stimulation à son récepteur présent à la surface de la cellule T. Si la co-stimulation est insuffisante, les lymphocytes T restent inactifs : ils sont rendus anérgiques. Les molécules de co-stimulations peuvent être sous-exprimées par les cellules tumorales, entraînant une forte tolérance du système immunitaire.

6. Polysaccharide formé par la répétition d'une paire de monosaccharides.

7. Chaîne formée de plusieurs glycosaminoglycanes.

8. Type cellulaire retrouvé dans le tissu conjonctif (MEC + fibroblastes) [3, p. 394].

La tolérance immunitaire peut provenir de la ré-orientation de la réponse immunitaire, qui passe d'une réponse Th1 (activation des lymphocytes T cytotoxiques) à une réponse Th2 (réponse humorale). L'anergie des cellules T est également provoquée par l'expression de molécules inhibitrices, dont la plus connue est le *Programmed Death 1* (PD-1). Le récepteur PD-1 est exprimé à la surface des cellules T actives, lorsque celles-ci sont en contact prolongé avec un antigène. Le ligand du PD-1 est exprimé par les cellules tumorales et est de deux formes, le PD-L1 et le PD-L2. Lorsque le récepteur et le ligand se lient, il y a inhibition des cellules immunitaires, donc immuno-évasion [32, 33].

- le recrutement des lymphocytes T régulateurs ( $L_{Treg}$ )  $CD4^+CD25^+FoxP3^+$  et des cellules myéloïdes suppressives<sup>9</sup> favorise l'immuno-suppression des lymphocytes cytotoxiques.

Une caractéristique essentielle des cellules cancéreuses est qu'elles sont *génétiquement instables*, ce qui se traduit par une augmentation de la survenue d'altérations dans le génome de ces cellules [34]. Cette instabilité provient d'altérations des gènes impliqués dans les voies de réparation de l'ADN, des gènes impliqués dans la surveillance du génome (point de contrôle du cycle cellulaire), ou des mécanismes de recombinaison et de ségrégation des chromosomes [35]. Ainsi, les cellules tumorales ayant une instabilité génétique sont dans l'incapacité de réparer les lésions locales de l'ADN et, de ce fait, elles sont plus sujettes aux mutations ponctuelles que les cellules normales. Elles peuvent aussi avoir des difficultés à maintenir l'intégrité de leurs chromosomes et donc présenter des anomalies de leur caryotypes<sup>10</sup> [16, p. 1321]. L'instabilité génétique peut également être causée par l'inactivation de certains gènes suppresseurs de tumeurs, tels que le p53. Nous avons vu précédemment les conséquences de son inactivation sur l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose. Une autre caractéristique est l'*inflammation pro-tumorale*. L'infiltration de la tumeur par des cellules provenant de la réponse immunitaire acquise et innée provoque une inflammation péri-tumorale<sup>11</sup>. Cette inflammation associée à la tumeur améliore la tumorigenèse et la progression tumorale. Elle permet l'acquisition des caractéristiques tumorales (voir ci-dessus) en fournissant des molécules bio-actives (tels que les facteurs pro-angiogéniques ou de croissances) pour le micro-environnement tumoral. L'*instabilité génétique* et l'*inflammation pro-tumorale* sont des caractéristiques « facilitantes », c'est-à-dire qu'elles permettent l'acquisition des huit caractéristiques indispensable à la tumeur [13].

## 2.2 Le micro-environnement tumoral

Toutes les cellules ont besoin pour survivre et communiquer entre elles d'un tissu de soutien qui forme le micro-environnement. Le micro-environnement est constitué d'une matrice extra cellulaire (MEC), de différents types cellulaires et de molécules (cytokines, facteurs de croissance). Lorsque l'homéostasie tissulaire est respectée, ce micro-environnement est un inhibiteur de tumeur, mais en l'absence d'homéostasie, ce tissu promeut la propagation des cellules tumorales et prend le nom de micro-environnement ou *stroma tumoral* [36]. Au cours de la cancérogenèse, les actions des composants du stroma sont modifiées au profit des cellules tumorales et de leur prolifération. Ainsi, le micro-environnement est un acteur clé de la propagation tumorale. La modification du stroma tumoral touche plus particulièrement les fibroblastes et les cellules immunitaires. Des *fibroblastes associés aux cancer* retrouvés dans le stroma tumoral favorisent la prolifération cellulaire, la néo-angiogenèse tumorale et le phénomène de métastases [13]. Ils ont donc une action pro-tumorale. Des membres de cette famille, les myofibroblastes sont responsables de la sécrétion de *metalloprotéases matricielles* qui vont dégrader la MEC et faciliter la migration des cellules tumorales [37]. L'infiltration du stroma tumoral par les cellules immunitaires est un événement normal qui peut conduire à l'arrêt de la progression tumorale. Mais le plus souvent, les cellules pénétrant dans le stroma ont perdu leur fonction effectrice (immuno-évasion) et la croissance tumorale n'est pas affectée [38]. Ainsi, la majorité des lymphocytes infiltrant la tumeur sont des  $L_{Treg}$ . Ces cellules pro-tumorales inhibent les fonctions effectrices des lymphocytes T cytotoxiques, des cellules dendritiques, des macrophages et des Natural Killer (NK) [38]. Les *macrophages associés à la tumeur*<sup>12</sup> qui sont des macro-

9. En anglais « Myeloid Derived Suppressor Cells » ou MDSC.

10. Le caryotype correspond, pour l'homme, à la visualisation des 46 chromosomes d'une cellule en mitose [16, p. 199]

11. Ce phénomène d'inflammation est également observé lors de la cicatrisation.

12. TAM pour *Tumor Associated Macrophages*.

phages M2 sont responsables de la propagation tumorale au travers de leur fonction immuno-suppressive et pro-angiogénique. L'action (pro- ou anti-tumorale) des cellules dendritiques dépend de la composition du micro-environnement tumoral. Lorsque le stroma est immuno-suppressif, les cellules dendritiques peuvent perdre leur fonction de présentation de l'antigène et ne pas activer les cellules immunitaires, ce qui empêche la réponse immunitaire adaptative [38]. Le recrutement des *cellules myéloïdes suppressives* dans le micro-environnement tumoral entraîne la perte de la fonction effectrice des lymphocytes T et des NK. Les MDSC produisent des facteurs pro-angiogéniques, elles facilitent la différenciation des  $L_T$   $CD4^+$  en  $L_{Treg}$  et induit les macrophages M2.

Cette liste non-exhaustive des modifications pouvant toucher les cellules du stroma tumoral montre bien que le micro-environnement tumoral est un élément majeur intervenant dans la croissance tumorale. La prise en compte du micro-environnement dans la compréhension de la croissance tumorale est donc essentielle. Ainsi, la croissance de la masse tumorale est indissociable de son stroma.

## 2.3 Les traitements

L'objectif premier des traitements contre le cancer est la guérison complète des patients et si cela est impossible, de stopper l'évolution de la tumeur [39]. Ainsi, les traitements sont continuellement développés et améliorés afin d'obtenir de meilleurs résultats quant à la guérison des patients et à leur qualité de vie. Tous ces traitements sont administrés dans des établissements de santé ayant reçu, de l'Agence Régionale de l'Hospitalisation, l'autorisation de traiter les patients. En 2010, sur le territoire français, 881 établissements de santé étaient autorisés à pratiquer cette activité thérapeutique [40]. Ces thérapies peuvent être classées en trois grandes familles :

- la **chirurgie** qui est un traitement local consistant en l'exérèse de la tumeur ainsi que des tissus sains et ganglions voisins. Cette résection large a pour but de ne laisser aucune cellule tumorale. Historiquement, la chirurgie à visée curative consistait en une large incision sur la zone d'intérêt, ceci permettant d'insérer les instruments dans la paroi [41]. De nombreux progrès ont été réalisés et aujourd'hui d'autres méthodes sont utilisées. Pour les cancers se développant dans la cavité abdominale, la laparotomie peut être remplacée par la coelioscopie. La laparotomie consiste en une large incision de la paroi abdominale alors que lors d'une coelioscopie, trois à quatre incisions minimales sont réalisées. Elle permet une récupération post-opératoire plus rapide, une diminution des complications post-opératoires (éventrations) et de la douleur [42, 43, 44].
- la **radiothérapie** correspondant à une irradiation loco-régionale de la zone tumorale par des rayonnements ionisants tels que les photons, des émetteurs  $\beta^-$  <sup>13</sup>, ou  $\alpha$  <sup>14</sup> [45]. Ces rayonnements peuvent être administrés par des voies externes (faisceaux de rayons émis par un accélérateur de particules le plus souvent linéaire) et dirigés vers la tumeur. Le principe est d'utiliser la capacité destructive différentielle des rayonnements ionisants sur les cellules tumorales en limitant l'irradiation des cellules saines. L'objectif est alors de détruire un maximum de cellules tumorales tout en conservant aussi intactes que possible les cellules saines avoisinantes. La radiothérapie étant efficace sur les cellules en prolifération, elle touche préférentiellement les cellules tumorales qui ont un taux de prolifération plus élevé que les cellules saines. Elle provoque des altérations sur l'ADN des cellules. Ces altérations, si elles ne sont pas réparées, conduisent la cellule vers l'apoptose. La radiothérapie peut avoir une visée curative ou palliative. Elle peut être utilisée seule ou en association avec une autre technique (chimiothérapie, chirurgie, hormonothérapie). La *radio-immunothérapie* en est un exemple. C'est une forme de radiothérapie interne utilisant un anticorps monoclonal qui va reconnaître un antigène exprimé par les cellules tumorales, couplé à un radionucléide (émetteur de photons de quelques kilo électron-volts ou émetteur de positons). Une autre méthode de radiothérapie externe, l'*hadronthérapie*, utilise des faisceaux de particules lourdes telles que les neutrons, protons ou noyaux d'atomes (par exemple le carbone). Le rayonnement peut également être administré par voies internes par la méthode de la *curiethérapie*, qui consiste en l'implantation dans

---

13. Les émetteurs  $\beta^-$  sont des noyaux radioactifs qui ont un surplus de neutrons et qui émettent spontanément des électrons.

14. Les émetteurs  $\alpha$  sont des noyaux lourds instables qui se désintègrent en émettant deux noyaux d'hélium appelés particules  $\alpha$ .

les tissus tumoraux de billes, fils ou aiguilles radioactifs. La curiethérapie peut s'appliquer dans le traitement d'un cancer de la prostate ou de l'utérus ;

– les **traitements médicamenteux** s'attaquent aux cellules disséminées dans l'organisme. Ils regroupent :

- a) la **chimiothérapie** qui regroupe l'ensemble des traitements consistant en l'administration de médicaments dans l'organisme par voie orale ou intraveineuse<sup>15</sup>. Cette thérapie a une action cytotoxique directe sur les cellules tumorales en les tuant ou indirectement en bloquant leurs proliférations. L'action des agents de chimiothérapie est non spécifique des cellules cancéreuses, ce qui entraîne une atteinte des tissus sains. Les molécules de chimiothérapie peuvent être des agents antimétabolites qui bloquent la synthèse de l'ADN, des agents alkylants qui forment des ponts covalents sur l'ADN, ce qui empêche la réplication de l'ADN ou antimitotiques [3]. Dans le cas du cancer pulmonaire non à petites cellules, l'agent alkylant *cisplatine* peut être utilisé [46]. La chimiothérapie est souvent associée à de nombreux effets secondaires tels que des nausées, de la fatigue ou encore une alopecie (perte de cheveux) ;
- b) l'**hormonothérapie** qui est utilisée dans le cas de cancers dits *hormono-dépendants* dont les plus fréquents sont le cancer du sein et de la prostate. Les cellules hormono-dépendantes ont une croissance qui est stimulée par une hormone spécifique. Lors du diagnostic de ces cancers, les récepteurs pour ces hormones spécifiques (œstrogène et progestérone pour le cancer du sein) sont recherchés sur les cellules tumorales. Un médicament anti-hormone (par exemple anti-œstrogène) est administré pour bloquer ces récepteurs. Contrairement aux autres traitements, l'hormonothérapie ne cible pas la tumeur elle-même mais son environnement : elle agit sur ce qui permet à la tumeur de croître, c'est-à-dire ici les hormones ;
- c) les **traitements ciblés** qui cherchent à atteindre des molécules spécifiques participant à l'apparition, à la croissance et à l'évolution du cancer tout en évitant d'agir sur les cellules saines. Les cibles les plus courantes sont des récepteurs membranaires ou des ligands qui se lient aux récepteurs membranaires et les activent [47]. Dans le cas du cancer bronchique, l'erlotinib est utilisé comme inhibiteur de la fonction tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGF pour *Epidermal Growth Factor*) [48]. Les traitements anti-angiogéniques, le plus connu étant l'Avastin<sup>®</sup>, sont un exemple de traitements ciblés [49]. Dans le cas de l'Avastin<sup>®</sup>, des anticorps monoclonaux sont injectés au patient, ils se fixent au VEGF et empêchent sa liaison avec son récepteur situé sur la cellule endothéliale. La néo-angiogenèse tumorale est inhibée, les néovaisseaux régressent ainsi que la masse tumorale [50] ;
- d) l'**immunothérapie** qui permet de stimuler le système immunitaire de l'organisme afin que celui-ci se défende face à la tumeur et la détruise. Ce traitement passe par l'administration de substances secrétées normalement par les cellules saines et favorisant la réponse adaptative du système immunitaire. Ces substances peuvent être des cytokines telles que l'*interleukine-2* et l'*interféron- $\gamma$* , ou des anticorps monoclonaux ayant pour cibles des antigènes tumoraux. Les vaccinations tumorales est un exemple d'immunothérapie. Elle a pour objectif de favoriser la reconnaissance des antigènes tumoraux par les cellules du système immunitaire et donc la réponse immunitaire. Cette technique peut être curative ou préventive dans le cas du cancer de l'utérus à papillomavirus. La technique d'immunothérapie qui obtient les meilleurs résultats quant à la survie des patients est la thérapie utilisant des anticorps monoclonaux anti-PD-1 ou anti-PD-L1. Comme nous l'avons vu précédemment, la liaison de PD-1 à PD-L1 entraîne l'inactivation des lymphocytes T cytotoxiques lors de l'immuno-évasion (voir p. 20). Cette technique vise à empêcher la liaison du récepteur PD-1 présent sur les cellules T effectrices à son ligand (PD-L1 ou PD-L2) présent sur les cellules tumorales (ou stromales) [32]. Les anticorps monoclonaux sont de deux types : les anticorps anti-PD-1 qui se lient au récepteur PD-1 et les anticorps anti-PD-L1 qui se lient au ligand de PD-1 [33, 51, 52]. L'efficacité des immunothérapies de première génération (IL-2, IFN) est faible, mais cette thérapie anti-PD-1 (PD-L1) permet d'obtenir des améliorations de survie sur des tumeurs qui ne répondent pas à d'autres immunothérapies [52] ;

15. <http://www.gustaveroussy.fr/fr/content/la-chimiothérapie-1>

Malgré le nombre croissant de nouvelles molécules mises sur le marché (en France, 38 nouvelles molécules ont été mises sur le marché entre 2000 et 2007 [53]) et le nombre croissant de prescriptions pour les thérapies anti-cancéreuses, le nombre de patients guéris par ces traitements reste trop faible même si la mortalité diminue depuis les années 80 [54]. L'explication à ce constat est la résistance des cellules tumorales face aux thérapies anti-cancéreuses qui se caractérise, pour certaines thérapies, par une repopulation des cellules tumorales dans les zones traitées, une réparation des dommages portés à l'ADN des cellules tumorales et une sélection de clones plus agressifs et résistants aux traitements anti-cancéreux.

## 2.4 La clinique

Dans leur pratique quotidienne, les oncologues sont confrontés à l'incapacité de prédire l'évolution du cancer de leurs patients. Les techniques actuelles se basant sur des études statistiques de survie, rendent impossibles les prédictions à l'échelle de l'individu. Ces études statistiques n'ont d'intérêt que du point de vue épidémiologique [55]. Notons par ailleurs que nous avons pu constater lors de consultations que les patients ne demandent que très exceptionnellement de telles prévisions; ils se « contentent » de la tendance de leur évolution clinique par rapport à la dernière consultation, c'est-à-dire de savoir si le cancer progresse ou non. Nous pouvons d'ores et déjà affirmer que, dans de nombreux cas, prévoir l'évolution tumorale et la réponse aux traitements est difficile pour l'oncologue [55, 56]. L'un de nos objectifs va être de mieux cerner l'origine de cette incapacité. Pour prévoir l'évolution des tumeurs après traitements, les oncologues s'aident de courbes de survie dites de *Kaplan-Meier* [57]. Ces courbes (Fig. 2.4) expriment la probabilité de survie d'un patient atteint d'un cancer donné au delà d'une durée donnée [58].

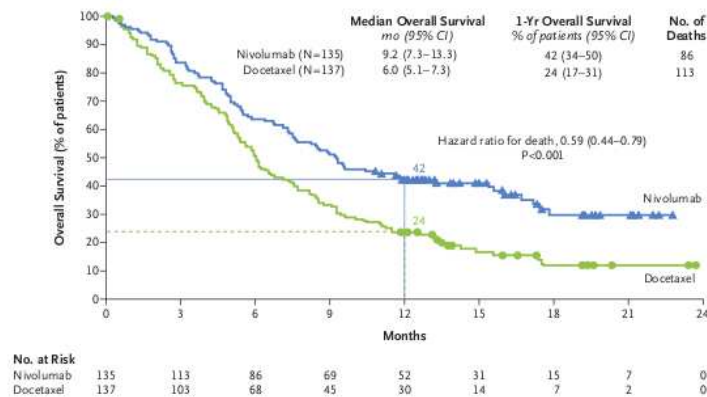


FIGURE 2.4 – Exemple de courbe de survie de patients traités par immunothérapie (Nivolumab) versus chimiothérapie (Docetaxel) et ayant un carcinome épidermoïde bronchique en deuxième ligne métastatique. Extrait de [59].

Si ces informations sont d'une importance cruciale pour la détermination des prescriptions, elles ne sont d'aucune utilité à l'échelle individuelle. Si nous prenons l'exemple de l'évaluation de la réponse tumorale aux traitements par les critères RECIST<sup>16</sup> [60, 61], le recensement de pratiquement toutes les mesures pouvant être effectuées sur une lésion (diamètre, longueur, largeur, volume, etc.) conduit au classement du patient dans l'une des quatre catégories suivantes :

- réponse complète au traitement ;
- réponse partielle ;
- maladie progressive ;
- maladie stable.

Ce guide permet une évaluation de la réponse de la tumeur à un traitement donné, en s'appuyant sur des mesures réalisées à la « main » par les oncologues ou les radiologues, c'est-à-dire que, d'une certaine manière, ces mesures sont praticien-dépendantes. Ce guide ne préjuge pas du risque de rechute, ni de

<sup>16</sup> Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

l'état de guérison d'un patient, il permet seulement d'évaluer l'état d'un patient à un instant donné et non de l'évolution de son cancer à long terme. A cela s'ajoute la variabilité inter-patient et l'individualité des progressions tumorales, rendant l'évolution des cancers imprédictible à long terme. Cette lacune dans l'évaluation du pronostic individuel est en grande partie due à l'utilisation depuis de nombreuses années, d'outils purement statistiques, et donc probabilistes, qui ne prennent de surcroît en compte que des données incomplètes chez des patients par définition tous différents. Les limites essentielles de cette approche sont de ne pas décrire de manière déterministe l'évolution des cancers et de reposer sur une moyenne calculée sur un trop grand nombre d'individus, « gommant » la spécificité de chaque cancer. De ce fait, pour un patient donné, le pronostic peut se résumer à un « pile ou face » : en effet, et ce quel que soit le type de cancer, le patient a toujours 50% de vivre et 50% de mourir sur une durée plus ou moins longue.

## 2.5 Conclusion

Le fait que la biologie n'ait pas réussi à appréhender parfaitement l'évolution des cancers a permis d'ouvrir les portes à la physique et à une approche par la théorie des systèmes dynamiques. En effet, sur les cent dernières années, les contributions de la physique et des systèmes dynamiques à la biologie ont été nombreuses : les cancérologues et les biologistes se tournent aujourd'hui vers les physiciens pour comprendre la dynamique du cancer et, par conséquent, mieux le contrôler [62]. Ceci est en parfaite adéquation avec la logique qui est de comprendre pour agir et non pas l'inverse.

Ce qui est médiatiquement appelé théorie du chaos et qui n'est qu'un sous-ensemble de la théorie des systèmes dynamiques pourrait permettre de mieux comprendre la dynamique des cancers. En effet, ce paradigme prend en compte la sensibilité aux conditions initiales et propose un ensemble de techniques d'analyse spécifiques aux systèmes dont l'évolution est imprédictible à long terme, ce qui permet, comme nous allons le voir par la suite, de considérer d'un point de vue déterministe l'étude des systèmes biologiques et pourrait conduire ultérieurement à une meilleure maîtrise de leur évolution [56, 63].

Le point clé est que pour disposer d'une meilleure évaluation du pronostic individuel, il faut considérer chaque patient comme un cas particulier ne pouvant pas être ramené à une évolution moyenne : il faut donc individualiser les pronostics d'évolutions et prendre en compte de nouveaux paramètres patients-dépendants tels que l'état général ou le poids [64, 65].

# Bibliographie

- [1] P. ROUS, J. G. KIDD, Conditional neoplasms and subthreshold neoplastic states, *The Journal of Experimental Medicine*, **73** (3), 365-390, 1941.
- [2] I. BERENBLUM, P. SHUBIK, A new quantitative approach to the study of the stages of chemical carcinogenesis in the mouse's skin, *British Journal of Cancer*, **1** (4), 383-391, 1947.
- [3] Larousse Médical, LAROUSSE, 167, 1999.
- [4] I. BERENBLUM, N. HARAN-GHERA, A quantitative study of the systemic initiating action of urethane (ethyl carbamate) in mouse skin carcinogenesis, *British Journal of Cancer*, **11** (1), 77-84, 1957.
- [5] J. A. BOYD, J. C. BARRETT, Genetic and cellular basis of multistep carcinogenesis, *Pharmacology and Therapeutics*, **46**, 469-486, 1990.
- [6] H. C. PITOT, The molecular biology of carcinogenesis, *Cancer*, **72**, 962-970, 1993.
- [7] M. DELEHEDDE, Que sait-on du cancer ? *EDP Sciences*, collection Bulles de Sciences, 67-68, 2006.
- [8] P. ARMITAGE, R. DOLL, A two-stage theory of carcinogenesis in relation to the age distribution of human cancer, *British Journal of Cancer*, **11**, 161-169, 1957.
- [9] J. P. CAPP, Nouveau regard sur le cancer : pour une révolution des traitements, *Belin, Pour la science*, 2012.
- [10] T. L. VINCENT, R. A. GATENBY, An evolutionary model for initiation, promotion, and progression in carcinogenesis, *International Journal of Oncology*, **32**, 729-737, 2008.
- [11] P. C. W. DAVIES, L. DEMETRIUS, J. A. TUSZYNSKI, Cancer as a dynamical phase transition, *Theoretical Biology and Medical Modelling*, **8**, 1-30, 2011.
- [12] D. HANAHAN, R. A. WEINBERG, The hallmarks of cancer, *Cell*, **100**, 57-70, 2000.
- [13] D. HANAHAN, R. A. WEINBERG, Hallmarks of cancer : the next generation, *Cell*, **144**, 646-674, 2011.
- [14] S. W. LOWE, A. W. LIN, Apoptosis in cancer, *Carcinogenesis*, **21** (3), 485-495, 2000.
- [15] R. S. Y. WONG, Apoptosis in cancer : from pathogenesis to treatment, *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **30** (87), 1-14, 2011.
- [16] B. ALBERTS, A. JOHNSON, J. LEWIS, M. RAFF, K. ROBERTS, P. WALTER, *Biologie Moléculaire de la Cellule*, Médecine-Sciences, Flammarion, Paris, 2004.
- [17] P. LIU, H. CHENG, T. M. ROBERTS, J. J. ZHAO, Targeting the phosphoinositide 3-kinase (PI3K) pathway in cancer, *Nature Reviews Drug Discovery*, **8** (8), 627-644, 2009.
- [18] A. S. DHILLON, S. HAGAN, O. RATH, W. KOLCH, MAP kinase signalling pathways in cancer, *Oncogenes*, **26**, 3279-3290, 2007.
- [19] P. A. J. MULLER, K. H. VOUSDEN, P53 mutations in cancer, *Nature Cell Biology*, **15**, 2-8, 2013.
- [20] V. GIRE, La senescence : une barrière télomérique à l'immortalité ou une réponse cellulaire aux stress physiologiques ? *Medecine/Sciences*, **21**, 491-497, 2005.
- [21] H. ROY, S. BHARDWAJ, S. YLÄ-HERTTUALA, Biology of vascular endothelial growth factors, *Federation of European Biochemical Societies*, **580**, 2879-2887, 2006.

- [22] M. NAMER, M. HÉRY, M. SPIELMANN, J. GLIGOROV, Cancer du sein en situation métastatique, *Compte-rendu du cours supérieur francophone de cancérologie-Nice Saint-Paul-de-Vence*, Springer, 2010.
- [23] L. PREZIOSI, Cancer modelling and simulation, *Chapman et Hall*, 2003.
- [24] C. FRANTZ, K. M. STEWART, V. M. WEAVER, The extracellular matrix at a glance, *Journal of Cell Science*, **123**, 4195-4200, 2010.
- [25] R. A. WEINBERG, The biology of cancer, *Garland Science*, 2006.
- [26] O. WARBURG, K. POSENER, E. NEGELEIN, Ueber den stoffwechsel der tumoren, *Biochemische Zeitschrift*, **152**, 319-344, 1924.
- [27] O. WARBURG, On the origin of cancer cells, *Science*, **123** (3191), 309-314, 1956.
- [28] M. G. VANDER HEIDEN, L. C. CANTLEY, C. B. THOMPSON, Understanding the Warburg effect : the metabolic requirements of cell proliferation, *Science*, **324** (5930), 1029-1033, 2009.
- [29] M. ARCHETTI, Evolutionary dynamics of the Warburg effect : glycolysis as a collective action problem among cancer cells, *Journal of theoretical biology*, **341**, 1-8, 2014.
- [30] F. H. IGNEY, P. H. KRAMMER, Immune escape of tumors : apoptosis resistance and tumor counterattack, *Journal of Leukocyte Biology*, **71**, 907-920, 2002.
- [31] D. S. VINAY, E. P. RYAN, G. PAWELEC, W. H. TALIB, J. STAGG, E. ELKORD, T. LICHTOR, W. K. DECKER, R. L. WHELAN, H. M. C. SHANTHA KUMARA, E. SIGNORI, K. HONOKI, A. G. GEORGAKILAS, A. AMIN, W. G. HELFERICH, C. S. BOOSANI, G. GUHA, M. R. CIRIOLO, S. CHEN, S. I. MOHAMMED, A. S. AZMI, W. N. KEITH, A. BILSLAD, D. BHAKTA, D. HALICKA, H. FUJI, K. AQUILANO, S. S. ASHRAF, S. NOWSHEEN, X. YANG, B. K. CHOI, B. S. KWON, Immune evasion in cancer : mechanistic basis and therapeutic strategies, *Seminars in Cancer Biology*, **71**, 2015.
- [32] A. RIBAS, Tumor Immunotherapy directed at PD-1, *The New England Journal of Medicine*, **366** (26), 2517-2519, 2012.
- [33] S. L. TOPALIAN, F. S. HODI, J. R. BRAHMER ; S. N. GETTINGER, D. C. SMITH, D. F. McDERMOTT, J. D. POWDERLY, R. D. CARVAJAL, J. A. SOSMAN, M. B. ATKINS, P. D. LEMING, D. R. SPIGEL, S. J. ANTONIA, L. HORN, C. G. DRAKE, D. M. PARDOLL, L. CHEN, W. H. SHARFMAN, R. A. ANDERS, J. M. TAUBE, T. L. McMILLER, H. XU, A. J. KORMAN, M. JURE-KUNKEL, S. AGRAWAL, D. McDONALD, G. D. KOLLIA, A. GUPTA, J. M. WIGGINTON, M. SZNOL, Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer, *The New England Journal of Medicine*, **366** (26), 2443-2454, 2012.
- [34] T. D. TLSTY, A. BRIOT, A. GUALBERTO, I. HALL, S. HESS, M. HIXON, D. KUPPUSWAMY, S. ROMANOV, M. SAGE, A. WHITE, Genomic instability and cancer, *Mutation Research*, **337**, 1-7, 1995.
- [35] G. SHEN, Genomic instability and cancer : an introduction, *Journal of Molecular Cell Biology*, **3**, 1-3, 2011.
- [36] M. J. BISSELL, W. C. HINES, Why don't we get more cancer ? A proposed role of the microenvironment in restraining cancer progression, *Nature Medicine*, **17** (3), 320-329, 2011.
- [37] T. TAKAHARA, D. E. SMART, F. OAKLEY, D. A. MANN, Induction of myofibroblast MMP-9 transcription in three-dimensional collagen I gel cultures : regulation by NF- $\kappa$ B, AP-1 and Sp1, *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **36**, 353-363, 2004.
- [38] G. SCHIAVONI, L. GABRIELE, F. MATTEI, The tumor microenvironment : a pitch for multiple players, *Frontiers in Oncology*, **3**, 1-15, 2013.
- [39] H. PUJOL, F. LARRA, H. SANCHO-GARNIER, F. MAY-LEVIN, Brochure Ligue contre le cancer : Les traitements des cancers, 2001. Mise à jour en 2008 par M. WEIL, H. BASTIEN.
- [40] Le traitement du cancer dans les établissements de santé en France en 2010, *Institut National du Cancer*, 2010.

- [41] S. COOPER, Dictionnaire De Chirurgie Pratique : Contenant L'exposé Des Progrès De La Chirurgie Depuis Son Origine Jusqu'à L'époque Actuelle, Volume 2. *Presse Mécanique de Lachevardiere Fils*, Paris, 1826.
- [42] S. KITANO, N. SHIRAIISHI, K. FUJII, K. YASUDE, M. INOMATA, Y. ADACHI, A randomized controlled trial comparing open vs laparoscopy-assisted distal gastrectomy for the treatment of early gastric cancer : An interim report, *Surgery*, **131** (1), S306-S311, 2002.
- [43] J. H. LEE, H. S. HAM, J. H. LEE, A prospective randomized study comparing open vs laparoscopy-assisted distal gastrectomy in early gastric cancer : early results, *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques*, **19** (2), 168-173, 2005.
- [44] A. LACY, S. DELGADO, A. CASTELLS, H. A. PRINS, V. ARROYO, A. IBARZABAL, J. M. PIQUE, The Long-term Results of a Randomized Clinical Trial of Laparoscopy-assisted Versus Open Surgery for Colon Cancer, *Annals of Surgery*, **248** (1), 1-7, 2008.
- [45] I. GARDIN, La radioactivité, cours de master I IBIOM, 2010.
- [46] G. V. SCAGLIOTTI, P. PARIKH, J. VON PAWEL, B. BIESMA, J. VANSREENKISTE, C. MANEGOLD, P. SERWATOWSKI, U. GATZEMEIER, R. DIGUMARTI, M. ZUKIN, J. S. LEE, A. MELLEMGAAARD, K. PARK, S. PATIL, J. ROLSKI, T. GOKSEL, F. DE MARINIS, L. SIMMS, K. P. SUGARMAN, D. GANDARA, Phase III study comparing Cisplatin plus Gemcitabine with Cisplatin plus Pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung Cancer, *Journal of Clinical Oncology*, **26** (21), 3543-3551, 2008.
- [47] L. SURPRENANT, S. FRENETTE, M. P. GUAY, OnCible : Guide de ressources. Effets indésirables fréquents des traitements ciblés, 2009.
- [48] L. STAUDACHER, L. TEIXEIRA, E. KEMPF, G. ROUSSEAU-BUSSAC, S. JOUVESHOMME, R. COHEN, C. BEUZELIN, J.-L. JAGOT, S. SALMERON, J. TRÉDANIEL, Place des traitements ciblés dans la prise en charge des cancers broncho-bronchiques, *Cancérologie : cibles et traitements ciblés*, **60**, 246-253, 2012.
- [49] B. MENNECIER, Place actuelle des anti-angiogéniques dans le traitement des cancers bronchiques primitifs, *Revue des Maladies Respiratoires*, **24** (8-C2), 198-205, 2007.
- [50] M. H. COHEN, J. GOOTENBERG, P. KEEGAN, R. PAZDUR, FDA drug approval summary : Bevacizumab (Avastin <sup>®</sup>) plus carboplatin and paclitaxel as first-line treatment of advanced/metastatic recurrent nonsquamous non-small cell lung cancer, *The Oncologist*, **12**, 713-718, 2007.
- [51] J. R. BRAHMER ET AL., Safety and activity of anti-PD-1-L1 antibody in patients with advanced cancer, *The New England Journal of Medicine*, **366** (26), 2455-2465, 2012.
- [52] G. K. PHILIPS, M. ATKINS, Therapeutic uses of anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibodies, *International Immunology*, **27** (1), 39-46, 2015.
- [53] M. PEREZ, Le coût des molécules contre le cancer explose, *Le Figaro*, 2011.
- [54] Les cancers en France, Les données, *INCa*, 2014.
- [55] B. E. KIELY, A. J. MARTIN, H. N. TATTERSALL, A. K. NOWAK, D. GOLDSTEIN, N. R. C. WILCKEN, D. K. WYLD, E. A. ABDI, A. GLASGOW, P. J. BEALE, M. JEFFORD, P. A. GLARE, M. R. STOCKLER, The median informs the message : accuracy of individualized scenarios for survival time based on oncologists' estimates, *Journal of Clinical Oncology*, **31** (28), 3565-3571, 2013.
- [56] F. DENIS, C. LETELLIER, Théorie du chaos : un concept fascinant pour l'oncologue, *Cancer Radiothérapie*, **16**(3), 230-236, 2012.
- [57] J. T. RICH, J. G. NEELY, R. C. PANIELLO, C. C. J. VOELKER, B. NUSSENBAUM, E. W. WANG, A practical guide to understanding Kaplan-Meier curves, *Otolaryngology Head Neck Surgery*, **143** (3), 331-336, 2010.
- [58] M. K. GOEL, P. KHANNA, J. KISHORE, Understanding survival analysis : Kaplan-Meier estimate, *International Journal of Ayurveda Research*, **1** (4), 274-278, 2010.

- [59] J. BRAHMER, K. L. RECKAMP, P. BAAS, L. CRINÒ, W. E. E. EBERHARDT, E. PODDUBSKAYA, S. ANTONIA, A. PLUZANSKI, E. E. VOKES, E. HOLGADO, D. WATERHOUSE, N. READY, J. GAINOR, O. A. FRONTERA, L. HAVEL, M. STEINS, M. C. GARASSINO, J. G. AERTS, M. DOMINE, L. PAZ-ARES, M. RECK, C. BAUDELET, C. T. HARBISON, B. LESTINI, D. R. SPIGEL, Nivolumab versus Docetaxel in advanced squamous-cell Non-small-cell lung cancer, *The New England Journal of Medicine*, **373**, 123-135, 2015.
- [60] E. A. EISENHAEUER, P. THERASSE, J. BOGAERTS, L. H. SCHWARTZ, D. SARGENT, R. FORD, J. DANCEY, S. ARBUCK, S. GWYTHYER, M. MOONEY, L. RUBINSTEIN, L. SHANKAR, L. DODD, R. KAPLAN, D. LACOMBE, J. VERWEIJ, New response evaluation criteria in solid tumor : Revised RECIST (version1.1), *European Journal of Cancer*, **45**, 228-247, 2009.
- [61] M. NISHINO, J. P. JAGANNATHAN, N. H. RAMAIYA, A. D. VAN DEN ABEELE, Revised RECIST guideline version 1.1 : What oncologists want to know and what radiologists need to know, *AMERICAN JOURNAL OF ROENTGENOLOGY*, **195**, 281-289, 2010.
- [62] R. H. AUSTIN, B. S. GERSTMAN, Preface : Physics of cancer, *American Institute of Physics*, **2**, 010901, 2012.
- [63] F. DENIS, C. LETELLIER, Théorie du chaos en radiothérapie : la mésange et le papillon . . . , *Cancer Radiothérapie*, **16** (5-6), 404-409, 2012.
- [64] F. DENIS, L. VIGER, A. CHARRON, E. VOOG, C. LETELLIER, Detecting lung cancer relapse using self-evaluation forms weekly filled at home : the sentinel follow-up, *Supportive Care in Cancer*, **22** (), 79-85, 2014.
- [65] F. DENIS, L. VIGER, A. CHARRON, E. VOOG, O. DUPUIS, Y. POINTREAU, C. LETELLIER, Detection of lung cancer relapse using self-reported symptoms transmitted via an Internet Web-application : pilot study of the sentinel follow-up, *Supportive Care in Cancer*, **22** (6), 1467-1473, 2014.

## Deuxième partie

# Modélisation mathématique de la croissance tumorale et étude du système de De Pillis et Radunskaya



## Chapitre 3

# Modélisation : État de l'art

La croissance tumorale est un processus complexe impliquant de nombreux types cellulaires tels que les cellules tumorales (mutantes), les cellules hôtes (normales), les cellules immunitaires (lymphocytes, macrophages), les cellules endothéliales... Toutes ces populations interagissent les unes avec les autres, les unes pouvant favoriser, restreindre ou ne pas influencer le développement des autres. Il existe plusieurs types d'interactions comme la compétition (les interactions entre les deux populations sont négatives), le contramensalisme<sup>1</sup> (un population exerce une action positive sur l'autre et cette dernière en retour agit négativement sur la première), le mutualisme (les interactions entre les deux populations sont positives), le commensalisme (une seule population exerce une action positive sur l'autre), l'amensalisme (une seule population exerce une action négative sur l'autre) ou encore le neutralisme (il n'y a pas d'interactions entre les deux populations) (Tab. 3.1) [2, 3].

TABLE 3.1 – Interactions théoriques entre deux espèces.

	-	0	+
-	compétition	amensalisme	contramensalisme
0	amensalisme	neutralisme	commensalisme
+	contramensalisme	commensalisme	mutualisme

Toutes ces interactions conduisent à des populations qui évoluent avec le temps. Comme tout système écologique, une tumeur est donc un système dynamique non linéaire [4, 5] dont il est possible de modéliser la croissance par des équations différentielles. C'est l'échelle à laquelle ces interactions sont décrites qui va conditionner la forme des équations retenues pour décrire l'évolution du système. En effet, la tumeur peut être considérée au niveau moléculaire (subcellulaire), cellulaire ou tissulaire (macroscopique). Avec le développement de la modélisation mathématique des croissances tumorales, de nombreuses revues de ces modèles ont été faites. Chacune d'entre elles traite de façon différente les modèles et se concentre sur un aspect de la modélisation. La modélisation tumorale peut être abordée du point de vue historique [6], multi-échelle [7], spatiale ou non [8], continue ou discrète [9]. Par exemple, Eftimie et Branson se focalisent sur les modèles d'équations différentielles ordinaires (EDO) décrivant les interactions entre les cellules tumorales et immunitaires [8]. Dans notre cas, nous distinguerons les modèles spatiaux des modèles purement temporels et, étant donnée l'importance de l'environnement dans le développement d'une tumeur (cf. chapitre précédent), nous nous intéresserons principalement aux modèles prenant en compte les populations de cellules hôtes en plus de celles des cellules tumorales et immunitaires. Nous discuterons également le cas de quelques modèles incorporant une composante thérapeutique. Chacun des modèles discutés dans ce chapitre, même s'ils ne sont pas parfaitement en accord avec le modèle que nous voulons développé, met en lumière un élément que nous utiliserons par la suite pour la création de notre modèle, tel qu'un certain type d'interaction, un formalisme mathématique ou une représentation spatiale.

---

1. Le contramensalisme regroupe la prédation, le parasitisme, l'herbivorisme et les processus non trophiques [1].

### 3.1 Modèle temporels

Le premier modèle sur lequel nous focalisons notre attention et qui est, à notre connaissance, le premier modèle de croissance tumorale impliquant les cellules hôtes, donc l'environnement tumoral, est celui de Owen et Sherrat [10]. Ils publient, en 1998, un modèle de croissance avasculaire faisant apparaître les populations de cellules tumorales, hôtes et immunitaires. Ce modèle est consacré aux effets inhibiteurs des macrophages (dus à leur activité cytolytique) durant la phase avasculaire de la croissance tumorale; l'objectif de ce travail était d'obtenir les paramètres déterminant les effets de l'infiltration tumorale macrophagique dans le développement précoce de la tumeur. Ce modèle, initialement composé de cinq équations différentielles ordinaires, décrit la dynamique temporelle des interactions entre la tumeur et les macrophages. Pour simplifier l'analyse dynamique, le système est réduit à trois équations décrivant l'évolution des densités de macrophages, de cellules mutantes et de cellules normales. Par la suite, un flux de molécules améliorant la réponse immunitaire est ajouté au modèle initial et l'analyse de stabilité des points singuliers est refaite. L'étude de ces deux systèmes montre que la réponse immunitaire, via l'activation des macrophages, ne peut pas stabiliser l'état normal lorsqu'un petit nombre de cellules tumorales est introduit. Les macrophages sont incapables d'éliminer les cellules tumorales sans une intervention extérieure (comme par exemple une immunothérapie). L'une des applications de cette étude aurait été d'obtenir la thérapie optimale pour un cas donné. Ce premier modèle nous conforte dans l'idée qu'un système d'EDO assez simple, mettant en jeu trois populations cellulaires que sont les cellules hôtes, tumorales et immunitaires nous permettrait d'avoir une compréhension de certains mécanismes intervenant dans la phase de croissance tumorale avasculaire, tels que l'impact de l'environnement sur la croissance tumorale ou l'immuno-évasion par exemple. La composante thérapeutique développée dans ce modèle ne sera pas retenue dans la suite de notre travail car nous désirons comprendre la croissance tumorale sans qu'il y ait d'intervention extérieure au micro-environnement tumoral.

Trois ans après, De Pillis et Radunskaya [11] construisent un système d'équations différentielles ordinaires décrivant l'évolution des populations de cellules tumorales, hôtes et immunitaires sous l'action d'une chimiothérapie. Les mécanismes d'interactions entre les populations se rapportent à de la compétition et donc à de l'écologie des populations. La chimiothérapie est incorporée au modèle par le biais de la théorie du contrôle. L'utilisation de cette théorie permet d'obtenir la thérapie optimale permettant aux cellules tumorales de rester en-dessous d'un seuil rendant le patient « sain ». Les outils utilisés forcent le système à converger vers un état stable « sain » et si possible pendant une longue période. Ce modèle a pour objectifs de simuler qualitativement l'interaction asynchrone tumeur-médicament connue sous le nom de « phénomène de Jeff » [12] et d'identifier des protocoles permettant d'améliorer les chimiothérapies pulsées. Une analyse dynamique plus poussée de ce système est réalisée en 2003 [13]. L'analyse réalisée en 2003 nous montre que l'utilisation des outils de la théorie des systèmes dynamiques est possible sur ce modèle et que toutes les informations relevant de la dynamique du système n'ont pas été extraites. Ce système mettant en présence les trois populations cellulaires qui nous intéressent semble reproduire des comportements observés en clinique. Le fait que ce modèle traite le cancer comme un système de populations cellulaires en compétition et non comme un système proie-prédateurs le rend d'un grand intérêt pour la suite de notre travail.

En 2005, Sarkar & Banerjee [14] publient un modèle déterministe d'équations différentielles ordinaires se concentrant sur les populations de cellules tumorales et immunitaires. Ce modèle, construit comme un système proie-prédateur, a été développé pour simuler la régression spontanée et la progression tumorale. Les cellules tumorales sont considérées comme les proies, les cellules immunitaires (lymphocytes T, macrophages ou « Tueuses Naturelles »<sup>2</sup> cytotoxiques) comme les prédateurs. Les prédateurs peuvent être dans deux états : actifs ou inactifs. Seules les cellules immunitaires actives peuvent tuer les cellules tumorales, et les cellules inactives sont converties en cellules actives avec un certain taux. Pour simuler la régression de la croissance tumorale, une composante stochastique, sous la forme d'un bruit blanc<sup>3</sup> est ajoutée au modèle. Cette perturbation stochastique peut être vue comme un traitement. L'analyse de stabilité de ce modèle montre que la régression spontanée pourrait être vue comme une atténuation des fluctuations de la population de cellules tumorales. La composante stochastique de ce modèles permet l'ob-

---

2. Natural Killer.

3. Un bruit blanc est un bruit dont la moyenne, ici dans le temps, est nulle.

tention de valeur seuil en-dessous desquelles la population de cellules tumorales est « contrôlée » par les cellules immunitaires actives. Ce modèle, qui ne prend pas en compte les cellules hôtes, met en lumière des résultats pertinents quant à la compréhension de la croissance tumorale avec ou sans traitements (régression tumorale et contrôle). Notre modèle, dont l'objectif est de reproduire la croissance tumorale sans traitement, devra lui aussi aboutir à ces mêmes conclusions sur la régression tumorale que celles observées en clinique.

En 2006, De Pillis et Radunskaya [15] publient un modèle de croissance tumorale avasculaire qui associe populations cellulaires (tumorales et immunitaires) et traitements (vaccins, chimiothérapie et immunothérapie). Dans ce modèle, l'accent est mis sur le système immunitaire, indispensable à la production de phénomènes observés cliniquement tels que la dormance tumorale et les oscillations tumorales. Il se présente sous la forme d'un système de six EDO, qui est réduit à quatre lorsque les effets des traitements ne sont pas considérés. Les populations cellulaires mises en présence sont les cellules tumorales, les « Cellules Tueuses », les lymphocytes T CD8<sup>+</sup> et les lymphocytes circulants. A ceci s'ajoute deux équations reflétant la concentration sanguine en molécules de chimiothérapie (ou vaccins) et d'immunothérapie. Les cellules hôtes sont absentes de ce modèle. L'analyse de ce modèle est réalisée à l'aide de paramètres provenant d'études expérimentales sur la souris et d'essais cliniques sur l'Homme, bien que nous pouvons nous interroger sur la pertinence qu'il peut y avoir à comparer des résultats utilisant des paramètres estimés chez la souris avec d'autres estimés chez l'homme. En effet, ces paramètres peuvent varier de plusieurs ordres de grandeur entre la souris et l'homme [16]. Le système à quatre équations possède deux points singuliers ; celui sans tumeur est instable et celui associé à la présence de cellules tumorales est stable. Pour que le point sans tumeur devienne stable, il faut agir sur les valeurs des paramètres. Ceci peut être réalisé à l'aide des traitements qui seront alors qualifiés d'efficaces si la stabilisation est observée. L'utilisation seule de la chimiothérapie permet de réduire la masse tumorale (pour se rapprocher du point singulier sans tumeur) mais lorsque celle-ci est arrêtée, une tumeur indétectable peut reprendre sa prolifération et atteindre le point singulier tumoral stable. Combiner la chimiothérapie à la vaccination, qui permet de changer la stabilité du point singulier sans tumeur, permettrait d'éliminer la tumeur. Ainsi, il est montré qu'une combinaison de différentes thérapeutiques est plus efficace pour éradiquer une tumeur. Bien que se focalisant sur la thérapeutique, ce modèle (tout comme ceux développés précédemment) montrent que les cellules immunitaires permettent d'observer un comportement chaotique lors des simulations. Cette population cellulaire (sous forme de lymphocytes T CD8<sup>+</sup>) est donc indispensable pour observer certaines évolutions lentes de tumeur comme nous le verrons au Chapitre. 7.

En 2010, un système d'équations différentielles ordinaires pour l'étude des interactions entre les cellules tumorales et les lymphocytes CD4<sup>+</sup>, Th1 et Th2, est développé afin de retrouver des résultats obtenus expérimentalement sur la souris [17]. En effet, chez des souris immuno-compétentes, il est montré que les lymphocytes Th2 sont capables d'éliminer une tumeur de la peau produite par des lignées cellulaires de mélanomes, alors que les lymphocytes Th1 ne le peuvent pas. Pour retrouver ce résultat, les auteurs ont modélisé les interactions entre les populations de cellules tumorales, de lymphocytes CD4<sup>+</sup>, et des cytokines responsables de ces interactions. Ces cytokines sont de type 1 (provenant des Th1, par exemple l'interleukine-2, l'interféron- $\gamma$ ) et de type 2 (provenant des Th2, par exemple les interleukines-4, -5, -13). En partant de ce modèle, d'autres cellules immunitaires sont ajoutées au système : les granulocytes<sup>4</sup>. Ces cellules sont recrutées par les lymphocytes CD4<sup>+</sup> et se dirigent vers le site de l'inflammation, c'est-à-dire la tumeur. Deux types sont considérés, les neutrophiles recrutés par les lymphocytes Th1 et les éosinophiles par les lymphocytes Th2. Il est montré que seul le recrutement des éosinophiles permet de diminuer, voir d'éliminer, la tumeur ; ce sont donc les lymphocytes Th2 qui permettent, indirectement d'éliminer la tumeur. Ce système d'équations différentielles ordinaires permet ainsi de retrouver des comportements observés chez la souris, mais ces conclusions sont en désaccord avec ce qui a été obtenu par ailleurs [18, 19]. Malgré le fait que les conclusions de cet article soient en contradiction avec d'autres travaux, il n'en reste pas moins qu'il reproduit des comportements observés *in vivo* (ici chez la souris). Ce modèle nous montre que les résultats de nos travaux devront être confrontés à des résultats observés en clinique.

Des modèles plus complexes ont été également proposés. Ils prennent en considération un grand nombre de populations de cellules immunitaires et de cytokines. Prendre en compte plusieurs popula-

---

4. Les granulocytes qui peuvent être divisés en trois catégories (neutrophiles, basophiles et éosinophiles) sont des leucocytes ou globules blancs [36][p. 1284].

tions immunitaires permet de modéliser les différentes étapes de la réponse immunitaire. Le modèle de Robertson-Tessi, El-Kareh et Goriely [20] se présente comme un système à douze EDOs modélisant l'étape de présentation de l'antigène à la cellule immunitaire et l'effet de l'immunosuppression sur la croissance tumorale. Dans ce modèle, neuf types cellulaires (les cellules tumorales entrent en compétition avec huit types de cellules immunitaires) et trois types de cytokines (IL-2, TGF- $\beta$  et IL-10) sont utilisés. Ce modèle, grâce à sa complexité, permet de capturer les caractéristiques de la phase précoce de l'immunosuppression ; toutefois, l'un de ses points faibles réside dans l'utilisation combinée de données *in vitro* et *in vivo* provenant de l'homme et de la souris. Cette utilisation conjointe de telles valeurs ne nous assure pas la pertinence des résultats obtenus. Ceci nous montre que l'étude qualitative de la croissance tumorale, même si cela peut limiter une confrontation quantitative avec des données cliniques, permet toutefois une compréhension détaillée de chaque mécanisme et est à privilégier dans nos travaux.

En 2011, une analyse qualitative est réalisée sur un modèle décrivant les interactions entre des cellules normales et tumorales selon le modèle de Lokta-Volterra [21]. Les cellules normales et tumorales (toutes les cellules d'une même population sont identiques) sont en compétition pour les ressources et l'espace. L'analyse de ce système montre différentes réponses pouvant être cliniquement observées (régression tumorale, contrôle de la tumeur par le système immunitaire). Pour tenir compte d'un protocole thérapeutique reposant sur une radiothérapie agissant négativement sur les deux populations de cellules, ce qui a pour conséquence de réduire leurs taux de croissance respectifs, les deux équations sont modifiées. L'analyse de ce nouveau système montre qu'en partant d'une condition initiale reflétant la présence de cellules tumorales, il est possible de converger vers un état stable où les cellules tumorales sont absentes. L'analyse de ce système montre que l'état initial du patient doit être connu avec précision avant chaque séance de radiothérapie pour régler au mieux la dose et la période entre chaque séance, et permettre ainsi un meilleur taux de guérison. Ce modèle nous montre (tout comme celui de Owen et Serratt [10]) que prendre en compte les cellules hôtes semble indispensable dans la modélisation du processus de cancérogenèse.

Bi *et al.* [22] ont développé un modèle regroupant deux équations différentielles ordinaires avec trois délais. Les équations différentielles ordinaires reflètent l'évolution des populations de cellules tumorales et immunitaires effectrices. Les délais (supérieurs à zéro) décrivent la durée nécessaire à la prolifération des cellules tumorales, à la prolifération des cellules immunitaires effectrices (avec dépendance à la croissance des cellules tumorales) et à la différenciation des cellules immunitaires effectrices. Une analyse de la stabilité des points singuliers et des bifurcations de Hopf est réalisée. Ce système, bien que composé de deux EDOs, produit des solutions aux comportements chaotiques. Le phénomène de récurrence tumorale tardive est également démontré. Ce dernier modèle confirme que la mise au point d'un modèle de croissance tumorale montrant des oscillations des populations cellulaires est fortement dépendant de la présence des cellules immunitaires et tumorales. Nous pensons que la présence de délais dans un système mathématique n'est pas nécessaire à l'obtention de résultats en accord avec la clinique. Nous ne ferons donc pas ce choix pour la mise au point de notre modèle.

Cette première étude de modèles temporels, nous montre que la modélisation mathématique de la croissance tumorale passant par des systèmes d'EDO permet de simuler des comportements observés en clinique ou biologiquement connus, tels que l'immunosuppression, la régression tumorale ou encore les récurrences. Cette étude nous conforte dans le choix d'un système composé de trois populations cellulaires en compétition pour notre modèle. Dans notre cas, ces populations seraient les cellules hôtes (pour refléter le comportement de l'environnement tumoral), les cellules immunitaires (sous forme de cellules cytotoxiques telles que les lymphocytes T CD8<sup>+</sup>) et les cellules tumorales (que nous considéreront toutes identiques dans un souci de simplicité). Même si de nombreux modèles prennent en compte les traitements (en plus des modèles développés précédemment nous pouvons également citer Castiglione et Piccoli [23, 24]), nous pensons qu'il est indispensable, en première analyse, d'étudier la croissance tumorale sans traitement. Ceci nous permettra de dégager des aspects qualitatifs de la croissance tumorale qui pourraient être « parasités » par la composante thérapeutique. Comme nous l'avons vu avec le modèle d'Eftimie [17], il sera nécessaire de confronter les résultats de notre modèle avec des cas cliniques pour s'assurer de la pertinence de ceux-ci.

## 3.2 Modèles spatio-temporels

La modélisation de la cancérogenèse par des EDOs est nécessaire à la compréhension globale des mécanismes intervenant dans cette maladie mais elle ne doit pas s'y limiter. En effet, de nombreux mécanismes de la croissance tumorale prennent en compte, en plus du temps, une composante spatiale, comme par exemple le phénomène d'invasion métastatique. Ainsi une représentation spatiale de la croissance tumorale permettrait de simuler des comportements que les EDOs ne permettent pas d'obtenir. La suite de cette étude se structure donc autour des modèles permettant de visualiser cette propagation tumorale. L'utilisation de modèles spatiaux est caractéristique de l'étude de la croissance tumorale au niveau macroscopique. Deux types de modèles sont à distinguer : les modèles continus et les modèles discrets. Les premiers considèrent des densités cellulaires, permettant ainsi l'obtention de comportements globaux. Les seconds permettent d'étudier les comportements de cellules prises individuellement [7].

### 3.2.1 Modèles continus

Les modèles continus se rapportent à des équations différentielles partielles (EDPs) utilisées pour décrire les mécanismes se rapportant à la croissance tumorale, tant d'un point de vu temporel que spatial. La tumeur est vue comme une densité de cellules tumorales [7]. Ces cellules ne sont pas considérées comme unité de base pour l'étude du comportement tumoral, c'est en effet la tumeur qui est cette entité principale.

En 1998, Anderson et Chaplain développent un modèle ne considérant que la densité de cellules endothéliales pour étudier la formation du bourgeon vasculaire lors de la néo-angiogenèse tumorale [25]. Ils considèrent que la migration des cellules endothéliales se fait grâce à trois mécanismes : la diffusion, le chimiotactisme<sup>5</sup> et l'haptotactisme<sup>6</sup> [25]. Les concentrations en facteurs d'angiogenèse tumorale ou « TAF »<sup>7</sup> (haptotactisme) et fibronectine<sup>8</sup> (chimiotactisme) sont prises en considération. Ils mettent en lumière que les récepteurs des cellules endothéliales ont une sensibilité limitée aux TAF etaturent lorsque la concentration en TAF est trop importante. Ceci entraîne l'arrêt de la prolifération des cellules endothéliales et rend incomplète la formation du réseau vasculaire tumoral. Les mêmes auteurs développent à partir de ce premier modèle un modèle plus général [29]. Deux équations différentielles partielles reflétant l'évolution temporelle de la concentration en TAF et fibronectine sont ajoutées. Ils montrent que le profil de concentration en TAF joue un rôle important dans la migration des cellules endothéliales contenues dans le bourgeon du capillaire et donc dans la forme du réseau vasculaire. Bien que ces deux modèles ne prennent en compte qu'un seul type cellulaire autre que les cellules hôtes, tumorales ou immunitaires, ils dégagent des aspects de la néo-angiogenèse tumorale (liée à la cancérogenèse) qui sont primordiaux dans la compréhension de la croissance tumorale. L'utilisation de la population de cellules endothéliales est un élément que nous ne devons pas négliger dans nos travaux car ces cellules sont les actrices principales de la phase vasculaire de la croissance tumorale (cf. chapitres 5 et 6).

De Angelis et Preziosi [30] ont construit un modèle continu de croissance tumorale, prenant en compte la phase avasculaire et vasculaire. Leur objectif est de décrire l'évolution de la croissance tumorale d'un point de vue macroscopique. Ils prennent en considération la densité de cellules tumorales vivantes et mortes, la densité de nouveaux capillaires sanguins, de TAF, de nutriments et de facteurs inhibiteurs de croissance. Ces variables sont réparties dans différents domaines. Trois domaines sont définis dans ce modèle ; le domaine entier  $D$  correspondant à l'environnement, le domaine tumoral dépendant du temps  $T(t)$ , et l'environnement extérieur  $D - T(t)$ . Les densités de facteurs inhibiteurs de croissance, de TAF, et de nouveaux capillaires sont réparties sur le domaine  $D$ . Les densités de cellules tumorales vivantes, mortes et de nutriments sont réparties dans le domaine tumoral. Ce modèle permet, entre autres, de prédire :

- qu'un manque de nutriment engendre la formation d'une région nécrotique ;

---

5. Le chimiotactisme correspond au mouvement provoqué par un gradient de concentration d'un agent chimique [26].

6. L'haptotactisme correspond à une migration orientée en réponse à un gradient de substrat non soluble [27].

7. Abréviation de « Tumor Angiogenesis Factor ».

8. La fibronectine est une glycoprotéine contribuant à l'organisation de la matrice extra-cellulaire et y facilitant l'adhésion cellulaire [28][p. 1103-1105]. Elle est produite par les cellules endothéliales et la matrice extra-cellulaire.

- que la couche externe de prolifération cellulaire existe à condition que les nutriments soient en quantité suffisante ;
- le mécanisme de néo-angiogenèse tumorale associée à la prolifération de capillaires sanguins à l'extérieur de la tumeur et la pénétration des bourgeons capillaires dans la tumeur ;
- l'augmentation du taux de croissance tumoral à la suite de la formation du réseau vasculaire.

Les auteurs mentionnent le fait qu'à ce modèle pourrait être par la suite incorporés d'autres éléments tels que la formation et la dissémination des métastases, ou la compétition avec le système immunitaire qui n'est pas prise en compte dans ce modèle. En partant d'un modèle ne prenant pas en compte toutes les populations impliquées dans le processus de cancérogenèse, des phénomènes observés histologiquement (nécrose, importance des nutriments) sont obtenus. Il montre également qu'il est possible de simuler les phases avasculaire et vasculaire en utilisant un seul système et que seule la modélisation de ces deux phases permet une description complète de la cancérogenèse. Ainsi, dans la suite de notre travail nous devons créer un modèle capable de reproduire ces deux phases et leur caractéristiques au niveau de la masse tumorale (zone de prolifération, quiescence et nécrose).

Un système d'équations différentielles partielles (EDPs) modélisant la dynamique macroscopique de la croissance d'un mélanome<sup>9</sup> est étudié [31]. Dans ce modèle de réaction-diffusion, les populations de cellules sont modélisées comme des densités. Les auteurs ne considèrent pas seulement des densités cellulaires (tumoraux, saines et endothéliales) mais aussi des facteurs angiogéniques, la pression partielle en oxygène, la densité de débris nécrotiques et la densité de membrane basale. La réponse immunitaire est ensuite ajoutée au modèle, sous la forme de cellules effectrices cytotoxiques. Une composante thérapeutique sous forme de résection chirurgicale est également ajoutée. L'analyse de ce modèle montre que l'angiogenèse tumorale se déclenche à de faibles niveaux de TAF et que la résection chirurgicale de la tumeur primaire, sans réponse immunitaire, peut entraîner une récurrence agressive des métastases, avec une masse totale et un taux de croissance des métastases excédant ceux de la tumeur primaire. Ce modèle, prenant en compte les cellules hôtes, tumorales, immunitaires et endothéliales permet d'obtenir des conclusions quant à l'invasion métastatique. Ce modèle nous conforte dans le choix de ces quatre populations cellulaires pour simuler une croissance tumorale se rapprochant de la réalité. Le choix de thérapie semble plus approprié que tous ceux précédemment réalisés (radiothérapie, chimiothérapie, vaccination) mais, nous nous limiterons ici à l'étude de la croissance tumorale sans traitement.

En 2010, une analyse qualitative d'un modèle de compétition décrivant les interactions entre les populations de cellules endothéliales, immunitaires et tumorales a été réalisée [32]. Ce modèle est composé d'équations différentielles ordinaires et intégro-différentielles. Chaque population est considérée de telle façon qu'elle exprime à la fois sa capacité d'auto-organisation et d'interaction avec les membres d'autres populations. Le résultat principal de cet article est l'obtention d'une situation où les cellules tumorales sont peu nombreuses mais présentent un potentiel élevé de progression. Les cellules immunitaires, une fois activées, sont capables de retrouver leur niveau physiologique et les cellules endothéliales tendent vers zéro. Ce modèle reproduit donc l'une des phases de la dormance tumorale : l'immuno-surveillance. Cette étape se définit par une tumeur dite sous contrôle, c'est-à-dire que les cellules tumorales sont gardées à un niveau faible et que leur potentiel de progression est sous contrôle. Biologiquement parlant, cet état ne peut pas perdurer. Après un certain temps, le système soit évoluer vers un autre état. Ce modèle ne permet pas de décrire cela, ce qui constitue sa limite essentielle. Bien que ce modèle soit limité à la phase d'immuno-surveillance, l'un de ces atouts est de combiner équations intégro-différentielles et EDOs. Ceci nous prouve que nous pourrions par la suite adapter le système d'EDOs que nous aurons développé à une représentation spatiale si nécessaire.

L'étude des modèles continus nous a montré que si nous désirons simuler des événements se produisant lors de la phase vasculaire de croissance tumorale, il ne fallait pas se limiter à un système à trois populations cellulaires (hôtes, tumorales et immunitaires). Il est donc indispensable de créer un modèle mettant en présence les trois types cellulaires précédemment cités et les cellules endothéliales. Ce modèle devra également être capable de simuler les deux phases de la croissance tumorale : la phase avasculaire et la phase vasculaire. Nous avons vu que le choix d'un système d'équations différentielles ordinaires ne nous empêchera nullement de le modifier pour pouvoir, par exemple, simuler une propagation tumorale

---

9. Un mélanome correspond à une tumeur maligne provenant des mélanocytes (cellules responsables de la pigmentation de la peau) [28][p. 644].

sur un maillage. Bien que ces modèles continus nous aient fourni une quantité appréciable d'éléments nécessaire au développement de notre modèle, il n'en reste pas moins que la simulation de la propagation tumorale dans l'espace n'est pas possible avec des EDOs et qu'une discrétisation est indispensable. Les modèles discrets répondent à cette demande.

### 3.2.2 Modèles discretisés

La simulation de croissance tumorale par des modèles discrets (ou discrétisés) semble mieux adaptée à l'observation des comportements des cellules individuelles [7]. Ces modèles utilisent des maillages pour suivre les cellules. Dans un souci de simplicité, ces maillages sont souvent rectangulaires mais d'autres géométries plus complexes peuvent être choisies. Les modèles discrets sont particulièrement intéressants pour l'étude de la néo-angiogenèse tumorale car ils permettent d'étudier la manière dont les cellules endothéliales migrent et se lient entre elles pour former le bourgeon vasculaire [7]. Le choix des modèles ci-dessous est fortement corrélé à cela car nous souhaiterions par la suite obtenir une représentation spatiale de la propagation tumorale en phase vasculaire.

Le modèle continu de Anderson et Chaplain [29] fait l'objet d'une discrétisation permettant d'étudier le mouvement d'une cellule endothéliale dans la tête du bourgeon et le mouvement de l'ensemble du bourgeon. En effet, ils partent du principe que le mouvement d'une seule cellule endothéliale dans la tête du bourgeon conditionne le mouvement de l'ensemble du bourgeon. Le domaine continu à deux dimensions ( $[0, 1] \times [0, 1]$ ) est approximé par un maillage contenant  $(200 \times 200)$  mailles et le temps par une incrémentation discrète. La discrétisation est rendue possible grâce à l'utilisation d'un schéma aux différences finies sur un motif géométrique à cinq points. L'équation continue pour les cellules endothéliales ( $n$ ) devient alors

$$n_{l,m}^{q+1} = n_{l,m}^q P_0 + n_{l+1,m}^q P_1 + n_{l-1,m}^q P_2 + n_{l,m+1}^q P_3 + n_{l,m-1}^q P_4 \quad (3.1)$$

où les indices  $l$  et  $m$  correspondent aux coordonnées de la maille considérée et  $q$  représente le temps discrétisé. Les cinq coefficients ( $P_0$  à  $P_4$ ) déterminent la probabilité de mouvement d'une cellule endothéliale selon la direction considérée de l'espace de dimension 2. L'espace considéré est décrit sur un maillage carré  $(200 \times 200)$ , où chaque maille a un côté de  $10 \mu m$  : ceci donne une surface de représentation de  $4 \text{ mm}^2$ . Sur ce maillage, la cellule a une probabilité  $P_0$  de rester immobile,  $P_1$  d'aller à l'ouest,  $P_2$  à l'est,  $P_3$  au nord et  $P_4$  au sud. Ces coefficients représentent les différences entre les gradients de fibronectine et TAF qui orientent le mouvement de la cellule endothéliale. Lors des simulations, les phénomènes d'anastomose et de ramification du bourgeon sont pris en compte, ce qui permet d'obtenir un arbre vasculaire plus réaliste. Les simulations sont réalisées dans plusieurs conditions : avec ou sans haptotactisme, pour différentes géométries de la source tumorale en prenant en compte ou non la prolifération des cellules endothéliales dans le bourgeon (Figs. 3.1). Les résultats, similaires à ceux obtenus avec le modèle continu, montrent bien l'importance du chimiotactisme et de l'haptotactisme dans la formation du réseau capillaire.

Partant de ce modèle, Chaplain poursuit ses investigations et étend le maillage à une troisième dimension [33]. La forme de l'équation discrétisée devient

$$\begin{aligned} n_{l,m,w}^{q+1} = & n_{l,m,w}^q P_0 + n_{l+1,m,w}^q P_1 + n_{l-1,m,w}^q P_2 + n_{l,m+1,w}^q P_3 + n_{l,m-1,w}^q P_4 \\ & + n_{l,m,w+1}^q P_5 + n_{l,m,w-1}^q P_6. \end{aligned} \quad (3.2)$$

La cellule peut donc se déplacer vers l'ouest avec une probabilité  $P_1$ , vers l'est avec  $P_2$ , vers le nord avec  $P_3$ , vers le sud avec  $P_4$ , vers le haut avec  $P_5$  et vers le bas avec  $P_6$ . Les simulations sont réalisées sur un cube de  $(100 \times 100 \times 100)$  mailles. Le cube fait deux millimètres de côté, chaque maille faisant  $20 \mu m$  de côté. Les simulations sont réalisées pour une colonie de cellules tumorales répartie sur un plan (Fig. 3.2a) et au sein d'une sphère (Fig. 3.2b). Initialement la fibronectine est répartie de manière homogène dans le cube et le gradient de TAF est orienté du bas vers le haut (fortes concentrations de TAF en bas). Les résultats des simulations 2D et 3D confirment ceux de 1998 [29] ; le chimiotactisme et l'haptotactisme sont nécessaires à la formation d'un réseau à large échelle. Les résultats de la discrétisation de ce modèle continu [29]

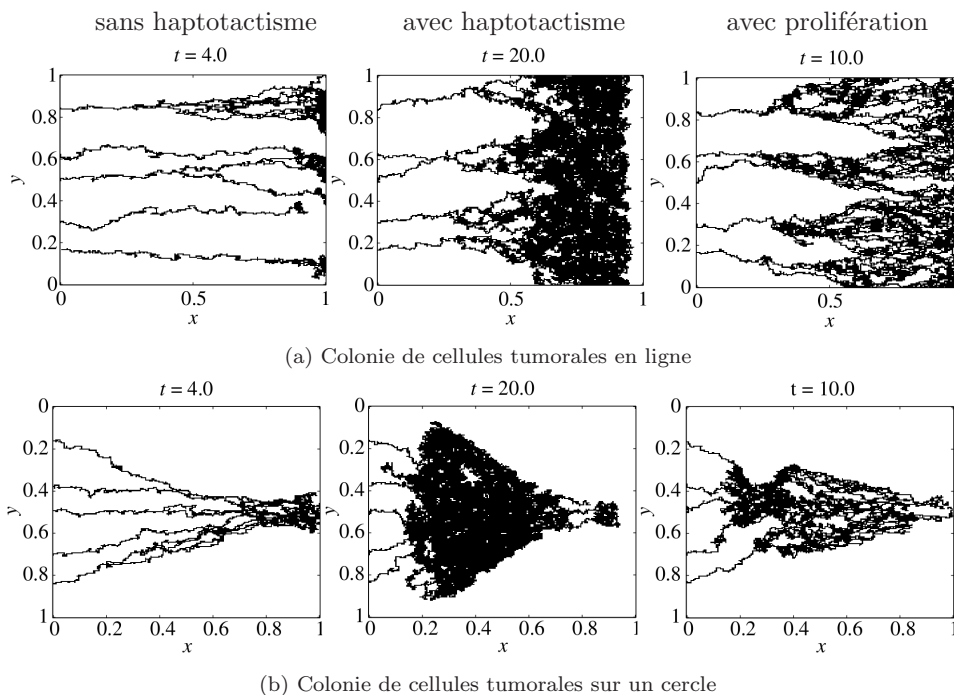
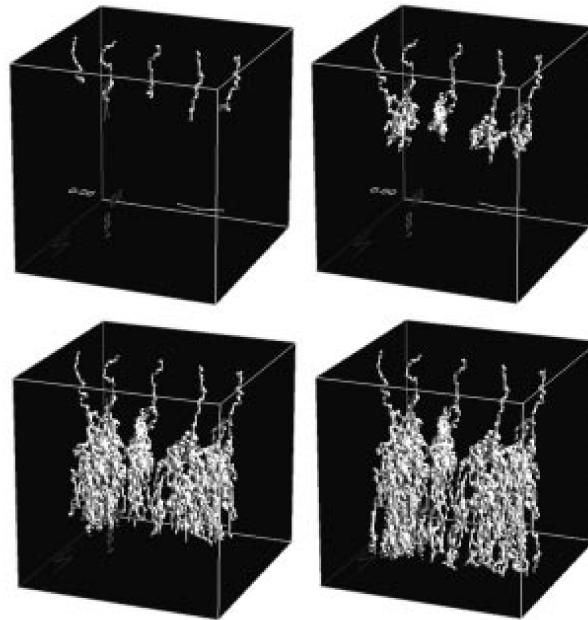


FIGURE 3.1 – Évolution spatio-temporelle du réseau capillaire. Simulation de la migration des bourgeons vers une colonie de cellules tumorales en lignes (a) et vers un implant tumoral circulaire (b). Les cas avec ou sans haptotactisme, et avec prolifération de cellules endothéliales sont considérés. Extrait de [29].

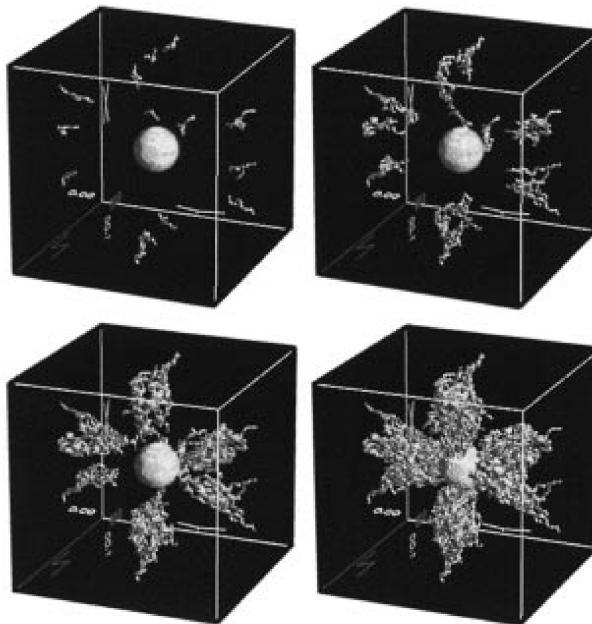
nous montre qu'il est possible d'obtenir une représentation spatiale de la formation du réseau vasculaire lors de la croissance tumorale<sup>10</sup>. Nous pouvons d'ores et déjà conclure que la discrétisation spatiale est indispensable à la modélisation de la croissance tumorale car elle permet d'obtenir une représentation réaliste des phénomènes liés aux processus cancéreux et de conclure plus facilement quant à l'impact de tels ou tels facteurs sur une population cellulaire donnée. Dans notre partenariat avec les oncologues, cette représentation est essentielle car elle est le lien entre une représentation simplement temporelle (qui ne correspond pas à la pratique des oncologues) et l'imagerie, ce qui permet une validation plus rapide de nos résultats par l'oncologue.

En 2005, Anderson reprend une simulation de croissance tumorales dans le plan et l'applique à l'invasion de tissus sains par une tumeur solide [35]. Le modèle continu est composé d'un système d'équations différentielles partielles à quatre variables respectivement associées à la population de cellules tumorales, la concentration en enzymes responsables de la dégradation de la matrice extra-cellulaire, la concentration en macromolécules (regroupant le collagène, la laminine, la fibronectine et la vitronectine) et la concentration en oxygène. Ce système est discrétisé à l'aide d'un schéma aux différences finies d'Euler et cinq coefficients ( $P_0, P_1, P_2, P_3, P_4$ ) déterminent les probabilités de mouvement des cellules (cette méthode est donc identique à celle de 1998 [29]). Le système est résolu sur un maillage carré ( $400 \times 400$ ) où chaque maille a un côté de  $25 \mu m$ . Chaque maille a approximativement la même aire qu'une cellule tumorale. Les simulations sont réalisées pour une répartition initiale homogène et hétérogène en macromolécules (Fig. 3.3). Les résultats de ce modèle prédisent que ce sont les interactions locales entre les cellules tumorales et la matrice extra-cellulaire et pas seulement les interactions cellules-cellules, qui contrôlent la migration des cellules et, par conséquent la géométrie de la tumeur. Malgré le fait que la néo-angiogenèse tumorale n'est pas prise en compte dans ce modèle, les résultats de ce modèle nous semblent intéressants. En effet, nous observons une déformation de la tumeur qui n'est pas seulement liée aux interactions entre les cellules mais qui dépend de l'environnement tumoral (la matrice extra-cellulaire). Ainsi, comme nous l'avons

10. En 2012, les auteurs procèdent à une analyse quantitative de ce modèle [34, p. 105-133]. L'objectif est de quantifier le réseau vasculaire produit et d'estimer la sensibilité du modèle aux changements des valeurs des paramètres.



(a) Colonie plane de cellules tumorales



(b) Colonie sphérique de cellules tumorales

FIGURE 3.2 – Évolution spatio-temporelle du réseau capillaire tri-dimensionnel. Simulation de la migration des bourgeons vers une colonie plane de cellules tumorales, positionnée sur la face inférieure du cube (a). et vers un implant tumoral sphérique et centré (b). Extrait de [33].



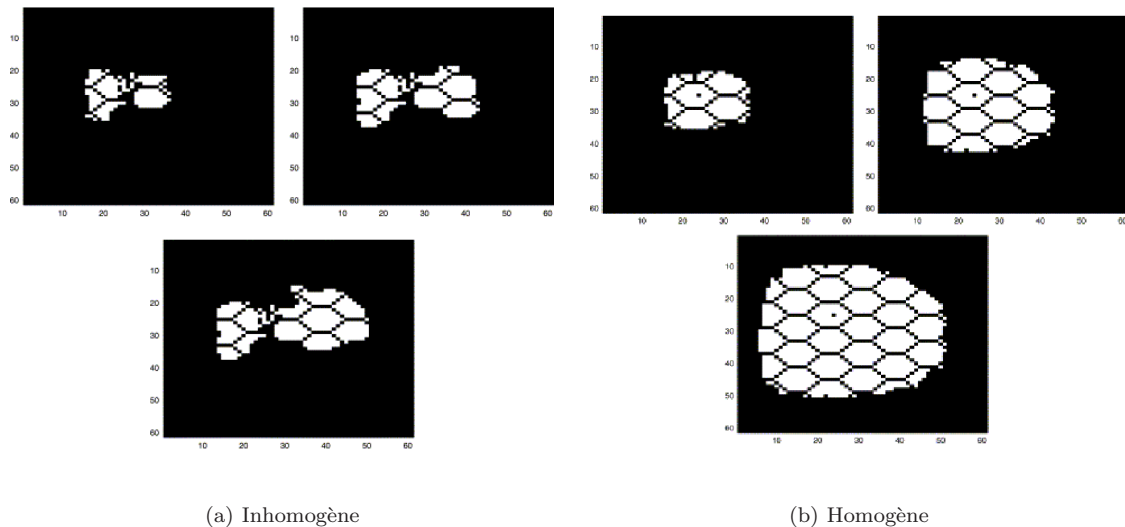


FIGURE 3.4 – Croissance d’une colonie pour une répartition inhomogène de l’oxygène, images obtenues après 10, 20, 30, 40 et 60 itérations (a) et pour une répartition homogène de l’oxygène après 10, 20, 30 itérations (b). Les cellules tumorales sont en blanc et le noir symbolise un espace vide ou des vaisseaux. Extrait de [37].

compte le remodelage vasculaire intervenant dans la cancérogenèse. Malgré cela, les résultats obtenus nous montrent qu’il est nécessaire de prendre en compte les inhomogénéités de répartition de l’oxygène pour obtenir des formes de tumeur se rapprochant de la réalité.

Welter *et al.* [38, 39] ont développé un modèle à deux dimensions pour analyser le processus de remodelage vasculaire lors de la croissance tumorale. Ce système met en présence les cellules tumorales, les vaisseaux, le flux sanguins, la concentration en oxygène et des facteurs de croissance. Les cellules tumorales et les vaisseaux sont des éléments discrets représentés sur un maillage triangulaire de dimension 2. Cet automate cellulaire hybride inclut une vascularisation initiale hiérarchiquement organisée comprenant des artères, des veines et des capillaires (fig. 3.5a). Puisqu’il s’agit d’étudier le remodelage du réseau vasculaire, le bourgeonnement, la co-option, la dilatation et la régression des vaisseaux sont pris en compte. À cela s’ajoute la prolifération et la mort des cellules tumorales, l’oxygénation des tissus et la sécrétion de facteurs de croissance vasculaire par les cellules tumorales. L’interaction de ces différents mécanismes produit une vascularisation tumorale non-hiérarchisée et compartimentée qui se fait comme suit :

- un périmètre tumoral hyper-vascularisée,
- une périphérie tumorale avec une forte densité de vaisseaux dilatés,
- une région centrale nécrotique avec une faible densité microvasculaire et des vaisseaux extrêmement dilatés.

Cette compartimentation est indépendante de la configuration initiale du réseau vasculaire, alors que la morphologie du réseau dépend de cette condition initiale (Fig. 3.5a). Même si ce modèle ne se focalise pas sur la croissance tumorale à proprement parlé, il est dommage, comme le soulignent les auteurs, que les simulations ne permettent d’obtenir que des tumeurs circulaires. Avec ce modèle, une autre étude est menée par M. Welter et H. Rieger [40] : la vascularisation initiale est considérée comme étant un réseau vasculaire artério-veineux trois dimensions (donc plus réaliste) (Fig. 3.5b). Cet automate cellulaire hybride est constitué d’une représentation discrétisée de la vascularisation et de modèles continus pour la concentration en facteur de croissance non spécifique, la concentration en oxygène et la densité de cellules tumorales (le modèle de 2009 représentait les cellules tumorales sont forme discrètes [39]). Ce modèle conduit aux mêmes résultats que ceux obtenus avec le modèle de 2009. Même si ces deux modèles ne permettent pas de simuler des croissances tumorales non sphériques, ils nous renseignent quant à la morphologie et à l’organisation du réseau vasculaire dans et autour de la tumeur. Si nous désirons représenter

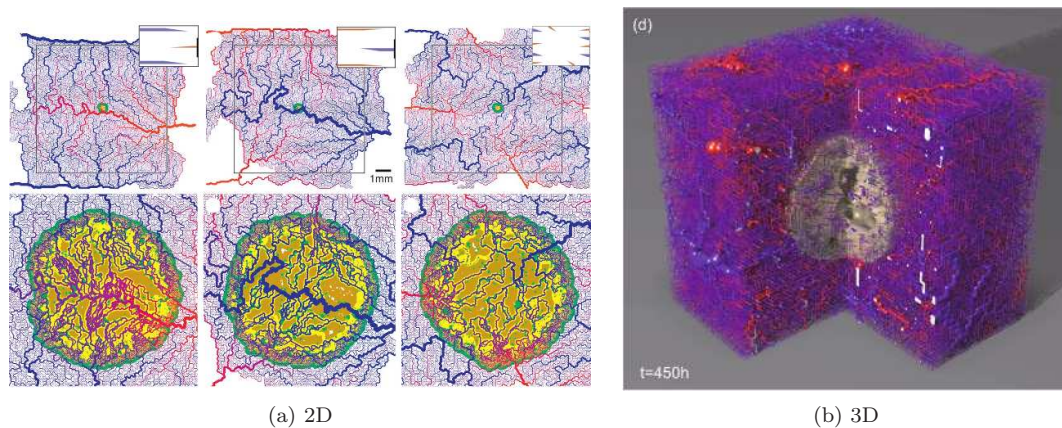


FIGURE 3.5 – Évolution spatio-temporelle du remodelage vasculaire. (a) en deux dimensions pour différentes configurations initiales du réseau vasculaire et (b) en trois dimensions. Les artères sont représentées en rouge et les veines en bleue. Extrait de [39, 40].

en deux dimensions la néo-angiogenèse tumorale, nous devons prendre en compte ce remodelage car il conditionne fortement la croissance tumorale (les zones peu vascularisées seront des zones hypoxiques voire nécrotiques). Nous remarquons également qu'une représentation tri-dimensionnelle de la croissance tumorale pourrait être favorable à une meilleure valorisation des résultats.

Combiner les besoins énergétiques des cellules et la croissance tumorale est un exemple de modélisation multi-échelles. Un modèle proposé par Nagy et Armbruster [41], dont l'objectif est d'étudier le potentiel proliférant et angiogénique d'une tumeur, utilise une telle approche. Un système modélisant le métabolisme énergétique cellulaire est ajouté au modèle de croissance tumorale précédemment étudié. Le modèle énergétique est construit au niveau cellulaire et sur une échelle de temps allant de la seconde à la minute tandis que le modèle de croissance tumorale est développé au niveau tissulaire et sur une échelle de temps correspondant à plusieurs heures. Le modèle énergétique détaille le métabolisme de l'ATP (Adénosine Tri Phosphate) qui permet de mettre à disposition de la cellule les ressources nécessaires à son développement ; il modélise la dégradation de l'ATP en AMP (Adénosine Mono Phosphate) par l'intermédiaire de l'ADP (Adénosine Di Phosphate). Les deux modèles sont composés de trois équations différentielles ordinaires. Le modèle énergétique regroupe une équation pour chaque molécule énergétique (ATP, ADP et AMP) et le modèle de croissance tumorale met en avant la masse tumorale, la masse de cellules endothéliales immatures et la longueur totale des micro-vaisseaux tumoraux. L'ATP peut être utilisé pour la prolifération cellulaire ou la sécrétion de facteurs angiogéniques (permettant de former les vaisseaux sanguins). L'étude de ce modèle multi-échelles montre que plus la quantité d'ATP utilisée pour proliférer est grande, plus la nécrose est importante (pas de création de vaisseaux) et plus le taux de croissance diminue. Ainsi, pour des clones dans un même environnement, les génotypes moins proliférant seraient plus susceptibles d'évoluer vers une hyper-vascularisation que les clones plus proliférant. Ce modèle nous montre que la croissance tumorale est non seulement dépendante de la néo-vascularisation tumorale mais également des ressources énergétiques. Ne prendre en considération que la vascularisation n'est pas suffisante à l'obtention d'un modèle reproduisant une croissance tumorale *in vivo*. Pour que notre modèle soit réaliste, nous devons également agir sur les besoins énergétiques qui conditionnent la prolifération de la masse ; cela peut se faire indirectement grâce aux taux de croissance des populations cellulaires considérées.

Ces articles nous montrent qu'il est possible de combiner l'analyse de processus à différents niveaux : spatial et temporel, pour affiner les résultats. Cela permet non seulement d'obtenir une représentation spatiale de la croissance tumorale mais aussi d'obtenir des informations quant aux phénomènes sous-jacents. Même si nous pensons que cela est intéressant, nous nous limiterons dans un premier temps à la description des mécanismes se déroulant sur une même échelle de temps et d'espace. Toutefois, il nous semble possible d'intégrer ces mécanismes sans passer par une modélisation multi-échelles : une modification des valeurs des paramètres du système peut refléter ces comportements. Un autre point

important est la prise en compte du remodelage vasculaire lors de nos simulations spatiales de croissance tumorale vasculaire car cela permettra d'obtenir des configurations de masse tumorale se rapprochant de la réalité.

### 3.4 Autres modèles

Dans cette partie nous détaillons deux modèles qui diffèrent singulièrement de ceux précédemment décrits.

En 2009, Shirinifard *et al.* [42] proposent un modèle multi-cellulaire à trois dimensions dit de « Glazier-Graner-Hogeweg », connu sous le nom de « Cellular Potts Model » (CPM). Ce modèle multi-cellulaire, stochastique et reposant sur un maillage tri-dimensionnel décrit les cellules biologiques et leur interactions en termes d'énergies effectives et de contraintes. Il met en présence les cellules tumorales (normale, hypoxique et nécrotique), endothéliales (vasculaires pour les vaisseaux pré-existants et néo-vasculaires pour les néo-vaisseaux), la matrice extra-cellulaire, la pression partielle en oxygène et un terme de chimiotactisme. Les cellules tumorales passent de l'état normal à l'état hypoxique lorsque la pression partielle en oxygène est inférieure à 5 mmHg, et de l'état hypoxique à l'état nécrotique lorsque la pression partielle en oxygène est inférieure à 1 mmHg. Ce modèle ne traite que des tumeurs dont la vascularisation reste périphérique à celle-ci. Chaque cellule biologique est définie sur plusieurs mailles, une maille ayant un volume de  $(5 \times 5 \times 5) \mu m^3$ . Au total, le maillage a un volume de  $(0,9 \times 0,9 \times 0,9) mm^3$ , ce qui ne permet pas de simuler de grosses tumeurs. Ce modèle, bien qu'omettant de nombreux aspects de la cancérogenèse (néo-vascularisation à l'intérieur de la tumeur, flux sanguins ou encore réponse immunitaire) permet d'étudier l'impact de l'angiogenèse induite par la tumeur sur la croissance, la taille et la morphologie des tumeurs simulées (Fig. 3.6). Ce modèle pourra servir de base à des modèles plus complexes mais il devra considérer

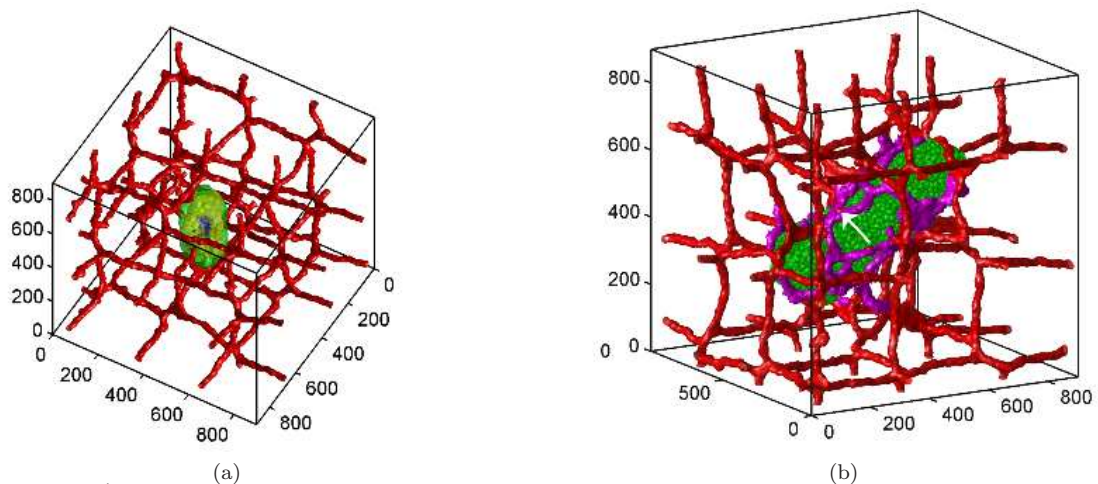


FIGURE 3.6 – Évolution spatio-temporelle de la croissance tumorale. (a) sans angiogenèse tumorale et (b) avec angiogenèse tumorale. Les cellules tumorales normales sont représentées en vert, les hypoxiques en jaune, les nécrotiques en bleu, les vaisseaux pré-existants en rouge et les néo-vaisseaux en violet. Extrait de [42].

un maillage plus grand pour obtenir des résultats plus réalistes. Nous pouvons retenir de ce modèle que la modélisation en tri-dimensionnelle reste un objectif prometteur (même si la durée et donc le coût des calculs est largement supérieure) car, comme nous pouvons le voir avec la figure. 3.6, la visualisation des résultats n'en est que meilleure. Un autre élément important est la prise en compte des trois états que peut prendre une cellule tumorale (normal ou proliférant, hypoxique ou en quiescence, et nécrotique). En effet, cela nous montre que la simulation de la croissance tumorale ne passe pas uniquement par les cellules proliférantes mais que les cellules quiescentes et nécrotiques conditionnent probablement la forme et la taille de la tumeur. Ce sont également ces dernières qui pilotent le passage de la phase avasculaire à la phase vasculaire que nous voulons modéliser par la suite.

Un modèle reposant sur la théorie des jeux et permettant d'étudier la glycolyse, et plus particulièrement l'« effet Warburg », a été proposé par Archetti [43]. Ce modèle a été développé dans le but de répondre à la question suivante :

Pourquoi dans des conditions normoxiques, les cellules tumorales résistantes à l'acidité ne reviennent pas à un métabolisme aérobie plus efficace, tout en tirant avantage de l'acidose produite par la glycolyse des autres cellules ?

Si l'on considère les cellules tumorales individuellement la glycolyse conduit à une faible prolifération mais, si nous considérons la tumeur dans son ensemble, il y a alors un avantage prolifératif. En effet, l'utilisation accrue de la glycolyse entraîne une augmentation de l'acidité du milieu. Contrairement aux cellules normales, les cellules tumorales s'adaptent à cette acidose et continuent à proliférer. Toutefois, si la glycolyse produit moins de molécules énergétiques, elle conduit à un bénéfice collectif pour toutes les cellules tumorales. Manipuler l'acidité du milieu pourrait mener à des thérapies anti-cancéreuses. En effet, diminuer l'acidité permettrait de réduire la capacité tumorale tandis qu'augmenter l'acidité pourrait conduire à l'auto-empoisonnement. Par une telle approche reposant sur la théorie des jeux, ce modèle permet d'obtenir des résultats relatifs au lien entre acidose et développement tumoral. Même si l'utilisation des EDPs et EDOs est privilégiée dans le domaine de la modélisation de croissance tumorale, il ne faut pas se limiter à ces approches. L'utilisation d'autres méthodes d'analyse (comme celle développée dans ce modèle) permet d'étudier le cancer différemment. Bien qu'à l'heure actuelle nous ne savons pas comment intégrer cette caractéristique (effet bénéfique de l'acidose du milieu sur la propagation de la masse tumorale) à notre futur modèle, nous pensons que ce mécanisme ne doit pas être négligé car il montre que l'environnement tumoral joue un rôle essentiel dans la croissance tumorale.

### 3.5 Conclusion

L'étude des différents modèles existants nous a montré que si nous voulons modéliser une croissance tumorale la plus proche possible de ce que les oncologues et les radiologues observent, nous devons prendre en compte l'environnement tumoral, la tumeur, la réponse immunitaire et la néo-angiogenèse. Pour se faire, nous construirons un système composé de quatre équations différentielles ordinaires reflétant l'évolution des densités de cellules hôtes, tumorales immunitaires et endothéliales. Nous nous limiterons à l'analyse qualitative de ce système sans traitement. Puis nous appliquerons une discrétisation à ce système pour permettre une représentation spatiale de la croissance tumorale sur un maillage. Cette représentation sera dans un premier temps bi-dimensionnelle mais elle pourrait être étendue par la suite à une troisième dimension. Pour que cette représentation spatiale soit proche des imageries, nous devons faire apparaître le remodelage du réseau vasculaire et les couches de prolifération, de quiescence et de nécrose. Bien entendu, pour que notre modèle soit valide au niveau clinique, nous confronterons nos résultats avec les données fournies par les oncologues, c'est-à-dire des images de routine. Dans un premier temps, nous procéderons à l'analyse du système d'EDOs sans angiogenèse pour vérifier la pertinence du modèle retenu, puis nous ajouterons les cellules endothéliales et nous vérifierons si les phases avasculaire et vasculaire sont bien simulées. Enfin, nous développerons une version spatiale de notre modèle.

# Bibliographie

- [1] S. HODGE, W. ARTHUR, Contramensal interactions between species, *Oikos*, **77** (2), 371-375, 1996.
- [2] E. F. HASKELL, A natural classification of societies, *Transactions of the New York Academy of Sciences*, **9** (5), 186-196, 1947.
- [3] E. P. ODUM, *Fundamentals of ecology*, Saunders, 1959.
- [4] M. SALEEM, T. AGRAWAL, Chaos in a tumor growth model with delayed responses of the immune system, *Journal of Applied Mathematics*, **2012**, 1-16, 2012.
- [5] H. DUCASSE, A. ARNAL, M. VITTECOQ, S. P. DAOUST, B. UJVARI, C. JACQUELINE, T. TISSOT, P. EWALD, R. A. GATENBY, K. C. KING, F. BONHOMME, J. BRODEUR, F. REN UD, E. SOLARY, B. ROCHE, F. THOMAS, Cancer : an emergent property of disturbed resource-rich environments? Ecology meets personalized medicine, *Evolutionary Applications*, **8** (6), 527-540, 2015.
- [6] R. P. ARAUJO, D. L. S. MCELWAIN, A history of the study of solid tumour growth : the contribution of mathematical modelling, *Bulletin of Mathematical Biology*, **66**, 1039-1091, 2004.
- [7] N. BELLOMO, N. K. LI, P. K. MAINI, On the foundations of cancer modelling : selected topics, speculations, and perspectives, *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences*, **18**, 593-646, 2008.
- [8] R. EFTIMIE, J. L. BRAMSON, Interactions between the immune system and cancer : a brief review of non-spatial mathematical models, *Bulletin of Mathematical Biology*, **73**, 2-32, 2011.
- [9] N. V. MANTZARIS, S. WEBB ; H. G. OTHMER, Mathematical modeling of tumor-induced angiogenesis, *Journal of Mathematical Biology*, **49**, 111-187, 2004.
- [10] M. R. OWEN, J. A. SHERRAT, Modelling macrophage invasion of tumors : effects on growth and composition, *IMA Journal of Mathematics Applied in Medicine & Biology*, **15**, 165-185, 1998.
- [11] L. G. DE PILLIS, A. RADUNSKAYA, A mathematical tumor model with immune resistance and drug therapy : an optimal control approach, *Journal of Theoretical Medicine*, **3**, 79-100, 2001.
- [12] R. H. THOMLINSON, Measurement and management of carcinoma of the breast, *Clinical Radiology*, **33**, 481-493, 1982.
- [13] L. G. DE PILLIS, A. RADUNSKAYA, The dynamics of an optimally controlled tumor model : a case study, *Mathematical and Computer Modelling*, **37**, 1221-1244, 2003.
- [14] R. R. SARKAR, S. BANERJEE, Cancer self remission and tumor stability – a stochastic approach, *Mathematical Biosciences*, **196**, 65-81, 2005.
- [15] L. G. DE PILLIS, W. GU, A. RADUNSKAYA, Mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors : modeling, applications and biological interpretations, *Journal of Theoretical Biology*, **238**, 841-862, 2006.
- [16] K. S. CHAN, C. G. KOH, H. Y. LI, Mitosis-targeted anti-cancer therapies : where they stand, *Cell Death and Disease*, **3**, e411, 2012.
- [17] R. EFTIMIE, J. L. BRAMSON, D. J. D. EARN, Modeling anti-tumor Th1 and Th2 immunity in the rejection of melanoma, *Journal of Theoretical Biology*, **265**, 467-480, 2010.

- [18] T. NISHIMURA, K. IWAKABE, M. SEKIMOTO, Y. OHMI, T. YAHATA, M. NAKUI, T. SATO, S. HABU, H. TASHIRO, M. SATO, A. OHTA, Distinct role of antigen-specific T helper type 1 (Th1) and Th2 cells in tumor eradication in vivo, *The Journal of Experimental Medicine*, **190** (5), 617-627, 1999.
- [19] D. HAMILTON, P. BRETSCHER, The commonality in the regulation of the immune response to most tumors : the prevalence of immune class deviation as a tumor escape mechanism and its significance for vaccination and immunotherapy, *Cancer Therapy*, **6**, 745-754, 2008.
- [20] M. ROBERTSON-TESSI, A. EL-KAREH, A. GRIELY, A mathematical model of tumor-immune interactions, *Journal of Theoretical Biology*, **294**, 56-73, 2012.
- [21] R. P. JIMÉNEZ, E. O. HERNANDEZ, Tumour-host dynamics under radiotherapy, *Chaos, Solitons & Fractals*, **44**, 685-692, 2011.
- [22] P. BI, S. RUAN, X. ZHANG, Periodic and chaotic oscillations in a tumor and immune system interaction model with three delays, *Chaos*, **24**, 023101, 2014.
- [23] F. CASTIGLIONE, B. PICCOLI, Optimal control in a model of dendritic cell transfection cancer immunotherapy, *Bulletin of Mathematical Biology*, **68**, 255-274, 2006.
- [24] F. CASTIGLIONE, B. PICCOLI, Cancer immunotherapy, mathematical modeling and optimal control, *Journal of Theoretical Biology*, **247**, 723-732, 2007.
- [25] A. R. A. ANDERSON, M. A. J. CHAPLAIN, A mathematical model for capillary network formation in the absence of endothelial cell proliferation, *Applied Mathematics Letters*, **11** (3), 109-114, 1998.
- [26] M. J. PLANCK, B. D. SLEEMAN, Tumour-induced angiogenesis : a review, *Journal of Theoretical Medicine*, **5** (3-4), 137-153, 2003.
- [27] S. G. RICOULT, T. E. KENNEDY, D. JUNCKER, Substrate-bound protein gradients to study haptotaxis, *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **3** (40), 1-12, 2015.
- [28] Larousse Médical, LAROUSSE, 167, 1999.
- [29] A. R. A. ANDERSON, M. A. J. CHAPLAIN, Continuous and discrete mathematical models of tumor-induced angiogenesis, *Bulletin of Mathematical Biology*, **60**, 857-900, 1998.
- [30] E. DE ANGELIS, L. PREZIOSI, Advection-diffusion models for solid tumour evolution in vivo and related free boundary problem, *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences*, **10** (3), 379-407, 2000.
- [31] S. EIKENBERRY, C. THALHAUSER, Y. KUANG, Tumor-Immune interaction, surgical treatment, and cancer recurrence in a mathematical model of melanoma, *PLoS Computational Biology*, **5** (4), e1000362, 2009.
- [32] I. BRAZZOLI, E. DE ANGELIS, P.-E. JABIN, A mathematical model of immune competition related to cancer dynamics, *Mathematical Methods in the Applied Sciences*, **33**, 733-750, 2010.
- [33] M. A. J. CHAPLAIN, Mathematical modelling of angiogenesis, *Journal of Neuro-Oncology*, **50**, 37-51, 2000.
- [34] T. L. JACKSON, *Modeling tumor vasculature : molecular, cellular, and tissue level aspects and implications*, Springer-Verlag New York Inc, 2012.
- [35] A. R. ANDERSON, A hybrid mathematical model of solid tumour invasion : the importance of cell adhesion, *Mathematical Medicine and Biology*, **22**, 163-186, 2005.
- [36] B. ALBERTS, A. JOHNSON, J. LEWIS, M. RAFF, K. ROBERTS, P. WALTER, *Biologie Moléculaire de la Cellule*, Médecine-Sciences, Flammarion, Paris, 2004.
- [37] T. ALARCON, H. M. BYRNE, P. K. MAINI, A cellular automaton model for tumour growth in inhomogeneous environment, *Journal of Theoretical Biology*, **225**, 257-274, 2003.
- [38] M. WELTER, K. BARTHA, H. RIEGER, Emergent vascular network inhomogeneities and resulting blood flow patterns in a growing tumor, *Journal of Theoretical Biology*, **250**, 257-280, 2008.
- [39] M. WELTER, K. BARTHA, H. RIEGER, Vascular remodelling of an arterio-venous blood vessel network during solid tumour growth, *Journal of Theoretical Biology*, **259**, 405-422, 2009.

- [40] M. WELTER, H. RIEGER, Physical determinants of vascular network remodeling during tumor growth, *The European Physical Journal E*, **33**, 149-163, 2010.
- [41] J. D. NAGY, D. ARMBRUSTER, Evolution of uncontrolled proliferation and the angiogenic switch in cancer, *Mathematical Biosciences Engineering*, **9** (4), 843-876, 2012.
- [42] A. SHIRINIFARD, J. SCOTT GENS, B. L. ZAITLEN, N. J. POPLAWSKI, M. SWAT, J. A. GLAZIER, 3D multi-cell simulation of tumor growth and angiogenesis, *PLoS ONE*, **4**, e7190, 2009.
- [43] M. ARCHETTI, Evolutionary dynamics of the Warburg effect : glycolysis as a collective action problem among cancer cells, *Journal of Theoretical Biology*, **341**, 1-8, 2014.



## Chapitre 4

# Dynamique locale de tumeurs avasculaires

La modélisation est essentielle pour comprendre les mécanismes de certains processus biologiques et leurs dynamiques. La croissance tumorale est un processus complexe et évolutif [1] faisant intervenir un grand nombre d'acteurs comme les cellules hôtes (saines), tumorales (mutantes), immunitaires (lymphocytes, macrophages, cellules tueuses), endothéliales. Il apparaît que modéliser, par des équations différentielles le fonctionnement biologique du cancer pourrait être le moyen donnant les meilleurs résultats quant à la compréhension des mécanismes élémentaires gouvernant le processus cancéreux tels que les interactions entre les différentes populations cellulaires. Toutefois, la plupart de ces modèles de cancers ne décrivent pas les interactions entre les cellules tumorales et l'organisme (les cellules hôtes). Parmi les quelques modèles incluant les cellules hôtes [2, 3, 4, 5], c'est celui proposé par De Pillis et Radunskaya [6, 7] qui a retenu notre attention. En effet, ce modèle détaillé au chapitre précédent (cf Chap. 3) regroupe un grand nombre de caractéristiques que nous souhaitons prendre en compte ; il est composé d'équations différentielles ordinaires, il met en compétition sur un site tumoral trois populations cellulaires et il n'a pas d'équation pour le traitement. Ce système implique trois populations cellulaires (hôtes, immunitaires effectrices et tumorales) en compétition sur un site tumoral unique [6, 7]. Ce modèle est générique dans le sens où il n'est pas spécifique à un type de cancer, et relativement simple ; il permet de retrouver qualitativement plusieurs aspects essentiels des dynamiques de croissance tumorale telles qu'elles sont observées dans la pratique clinique [8]. Ce modèle est retrouvé dans la littérature comme servant de base à des études dynamiques [9, 10].

### 4.1 Le modèle et ses points singuliers

Le modèle proposé par De Pillis et Radunskaya se compose de trois équations différentielles ordinaires et prend la forme

$$\begin{cases} \dot{N} = \rho_2 N(1 - b_2 N) - c_4 NT \\ \dot{T} = \rho_1 T(1 - b_1 T) - c_2 TI - c_3 TN \\ \dot{I} = s + \frac{\rho IT}{\alpha + T} - c_1 IT + d_1 I \end{cases} \quad (4.1)$$

où  $N$  représente la population de cellules normales (ou hôtes),  $T$  la population de cellules tumorales et  $I$  la population de cellules immunitaires. La croissance des cellules saines et tumorales est modélisée par une fonction logistique de la forme  $\rho X(1 - bX)$  où  $\rho$  correspond au taux de croissance,  $X$  à la population cellulaire considérée et  $b$  à la capacité biotique de cette population<sup>1</sup>. La production de cellules immunitaires est dépendante de la présence des cellules tumorales, la réponse immunitaire est déclenchée lorsque

---

1. La capacité biotique désigne la valeur maximale qu'une population peut atteindre dans un environnement donné.

la présence de cellules tumorales est détectée, ce qui est modélisé par le terme  $\frac{\rho IT}{\alpha + T}$ . À cette prolifération est retranchée une part provenant de la mortalité naturelle des cellules immunitaires, comme cela est décrit par le terme  $d_1 I$  de la troisième équation. Les cellules saines et tumorales sont en compétition pour les ressources (nutriments, oxygène) et l'espace : ces interactions sont modélisées par les termes  $c_4 TN$  et  $c_3 NT$ . Les interactions entre les cellules immunitaires et tumorales sont modélisées par les termes  $c_2 TI$  et  $c_1 IT$ . Ces deux termes reflètent l'augmentation de la mortalité des cellules tumorales due à la réponse immunitaire et à l'inactivation des cellules immunitaires effectrices due à l'immunosuppression. Une source de cellules immunitaires externe au système est considérée et est modélisée par un influx constant en cellules immunitaires, ici  $s$  [6].

Pour simplifier l'étude de ce modèle, nous supposons que les cellules immunitaires sont des lymphocytes T cytotoxiques *effecteurs* comme cela a déjà été fait [9, 11]. Ce système d'EDO est étudié sur un site tumoral unique : les interactions qu'il pourrait y avoir avec les autres sites tumoraux ne sont donc pas prises en compte. Nous faisons donc le choix, pour le moment, de négliger l'environnement extérieur à ce site tumoral. Cela nous amène donc à négliger l'influx constant en cellules immunitaires  $s$ . La même simplification a été réalisée dans les articles de Itik et Banks [9] et López *et al.* [11]. Cette simplification pose la question de l'activation des lymphocytes T cytotoxiques *naïfs*. Nous appliquons la logique suivante [11] ; la production des lymphocytes T cytotoxiques *effecteurs* se fait sur une échelle de temps moindre que celle de la croissance tumorale. Donc, dans notre modèle, cette stimulation est considérée comme instantanée et couplée à la production des cellules immunitaires ; elle est donc modélisée par le terme de Michaelis-Menten  $\frac{\rho IT}{\alpha + T}$ .

Après adimensionalisation des variables et application du changement de variable [8]

$$(N, T, I) \rightarrow (x, z, y)$$

le système devient :

$$\begin{cases} \dot{x} = \rho_1 x(1 - x) - \alpha_{13} xz \\ \dot{y} = \frac{\rho_2 yz}{1 + z} - \alpha_{23} yz - \delta_2 y \\ \dot{z} = \rho_3 z(1 - z) - \alpha_{31} zx - \alpha_{32} yz \end{cases} \quad (4.2)$$

où  $x$  représente la population normalisée de cellules hôtes,  $y$  la population normalisée de cellules immunitaires effectrices (voir Annexe B) et  $z$  la population normalisée de cellules tumorales. Dans ce modèle aucune proie n'est clairement identifiée. Selon ce modèle, les cellules hôtes et les cellules tumorales sont clairement en compétition sur une même « niche écologique » (Fig. 4.1) (les différents types d'interactions sont détaillés Tab. 3.1 de la page 31). Il n'y a aucune interaction directe entre les cellules hôtes et les cellules immunitaires effectrices : il s'agit donc de neutralisme. Les cellules tumorales et immunitaires effectrices ont des interactions dont la nature dépend du taux de croissance des cellules immunitaires  $\rho_2$  et du taux d'inhibition de celles-ci par les cellules tumorales  $\alpha_{23}$  : lorsque la croissance des cellules immunitaires prévaut, il s'agit de contramensalisme ; si ce n'est pas le cas, les deux populations sont elles aussi en compétition. Les cellules tumorales sont des « compétiteurs généralistes » alors que les cellules hôtes et immunitaires s'apparentent plutôt à des « compétiteurs spécifiques ».

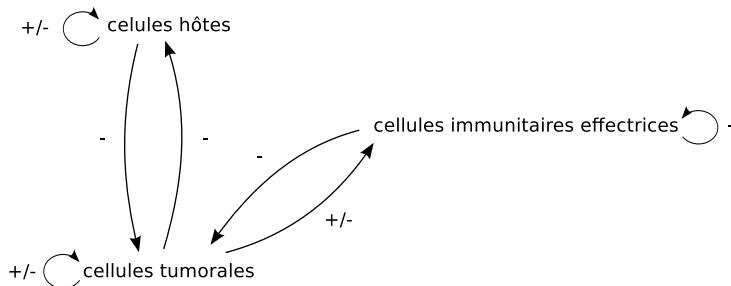


FIGURE 4.1 – Graphe du modèle de De Pillis et Radunskaya décrivant la croissance tumorale comme un système de cellules en compétition où chaque acteur réprime l'autre, excepté les cellules hôtes et immunitaires qui n'interagissent pas directement.

Nous choisissons d'étudier le système à trois équations (4.2) pour les valeurs des paramètres suivantes. Ces valeurs sont ici retenues uniquement parce qu'elles conduisent à un comportement chaotique que

TABLE 4.1 – Valeurs des paramètres pour l'étude du système de De Pillis et Radunskaya.

$\rho_1$	0,518	taux de croissance des cellules hôtes
$\alpha_{13}$	1,5	taux de mortalité des cellules hôtes par les cellules tumorales
$\rho_2$	4,5	taux de croissance des cellules immunitaires effectrices
$\alpha_{23}$	0,2	taux d'inhibition des cellules immunitaires effectrices par les cellules tumorales
$\delta_2$	0,5	taux de mortalité naturelle des cellules immunitaires effectrices
$\rho_3$	1,0	taux de croissance des cellules tumorales
$\alpha_{32}$	2,5	taux de mortalité des cellules tumorales dû aux cellules immunitaires effectrices
$\alpha_{31}$	1,0	taux de mortalité des cellules tumorales par les cellules hôtes

nous voulons étudier par la suite [8, 9]. D'autres jeux de valeurs seront par la suite considérés selon les situations cliniques étudiées. Pour les valeurs données précédemment, nous obtenons les points singuliers du système grâce à un logiciel de calcul symbolique (Maple  $\text{\textcircled{R}}$ ) :

$$S_0 = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}, S_1 = \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}, S_2 = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix},$$

$$S_3 = \begin{pmatrix} 0 \\ 0,3470 \\ 0,1325 \end{pmatrix}, S_4 = \begin{pmatrix} 0,6163 \\ 0,1005 \\ 0,1325 \end{pmatrix}, S_5 = \begin{pmatrix} 0 \\ -7,470 \\ 18,8675 \end{pmatrix} \text{ et } S_6 = \begin{pmatrix} -53,6356 \\ 14,3072 \\ 18,8675 \end{pmatrix}.$$

Nous remarquons que les points singuliers  $S_5$  et  $S_6$  ont des coordonnées négatives : de ce fait, nous éliminons ces deux points de notre analyse car ils n'ont pas de signification biologique (des populations de cellules ne peuvent pas être négatives). Le point  $S_0$ , localisé à l'origine de l'espace des phases  $\mathbb{R}^3(x, y, z)$ , correspond à un état dans lequel aucune des trois populations cellulaires n'est présente : le site tumoral est vide (de cellules vivantes ; nous verrons en effet, qu'un tel état peut correspondre à une zone nécrosée). Le point  $S_1$  est associé à un site ne contenant que des cellules hôtes (tissu sain) : c'est un état non pathologique pour le patient. Le point  $S_2$  correspond à la disparition des populations de cellules n'étant pas tumorales, ce qui se traduit par un site ne contenant que de la tumeur : trop de sites dans cet état conduit au décès du patient. Le point  $S_3$  met en présence des populations de cellules immunitaires et tumorales qui développent pour ce jeu de paramètres, des interactions contramensales (Fig. 4.2) (pour que les interactions soient de types compétitives la quantité  $\gamma = \frac{\rho_2 y z}{1+z} - \alpha_{13} y z$  devrait prendre des valeurs négatives). Au point  $S_3$ , les cellules hôtes ont totalement disparues, probablement parce qu'elles sont des compétitrices moins performantes que les cellules tumorales. Un site dans un tel état est au sein d'une tumeur, soit dans une zone nécrotique, soit dans une zone de quiescence.

Le point  $S_4$  coïncide avec la « co-existence » des trois populations de cellules : un tel site se traduit par un état pathologique pour le patient où les cellules hôtes prédominent sur les cellules tumorales. Le site se situe dans une zone de prolifération (peu agressive) ou est associé à une colonie de taille peu importante et probablement indétectable cliniquement parlant. L'ensemble des états co-existent pour un jeu de paramètres donné. Ce qui importe, c'est de savoir s'ils sont stables ou instables, les états stables étant effectivement observés, les états instables ne perdurant pas suffisamment pour être cliniquement pertinents. Afin de déterminer la stabilité des points singuliers, nous calculons la matrice Jacobienne du système soit

$$J = \begin{bmatrix} 0.518 - 1.036x - 1.5z & 0 & -1.5x \\ 0 & \frac{4.5z}{1+z} - 0.2z - 0.5 & \frac{4.5y}{1+z} - \frac{4.5yz}{(1+z)^2} - 0.2y \\ -z & -2.5z & 1 - 2z - x - 2.5y \end{bmatrix},$$

puis les valeurs propres pour chacun des points singuliers, soient

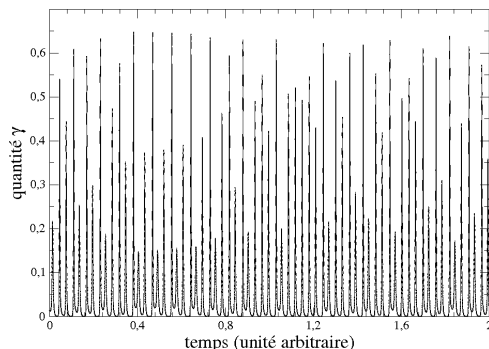


FIGURE 4.2 – Évolution temporelle de la quantité  $\gamma = \frac{\rho_2 y z}{1+z} - \alpha_{13} y z$  permettant de statuer sur le type d'interaction entre les cellules immunitaires effectrices et les cellules tumorales : puisque  $\gamma$  reste toujours positive, les interactions entre les cellules immunitaires effectrices et tumorales sont, pour les valeurs reportées Tab. 4.1, de type contramensal.

$$\lambda_0 = \begin{vmatrix} -0,5 \\ 0,6 \\ 1 \end{vmatrix}, \lambda_1 = \begin{vmatrix} -0,6 \\ -0,5 \\ 0 \end{vmatrix}, \lambda_2 = \begin{vmatrix} -1 \\ -0,9 \\ 1,55 \end{vmatrix}, \lambda_3 = \begin{vmatrix} -0,0663 \pm 0,613i \\ 0,3192 \end{vmatrix}, \lambda_4 = \begin{vmatrix} -0,5230 \\ 0,0356 \pm 0,2568i \end{vmatrix} .$$

Les points singuliers  $S_0$  et  $S_2$  sont associés à trois valeurs propres réelles de signes opposés : ces points sont des cols, donc instables. Ces deux points étant instables, pour les valeurs des paramètres considérées, le site n'est jamais complètement vide, ni complètement peuplé de cellules tumorales : ces valeurs ne correspondent donc pas à un site de nécrose tumorale (qui serait stable). L'état  $S_1$  est associé à deux valeurs propres réelles négative et une nulle : rigoureusement parlant, ce point est quasi-stable. Notons toutefois que la valeur propre nulle réduit drastiquement sa variété stable, ce qui implique qu'en pratique, la probabilité d'avoir une solution convergeant vers ce point singulier est très faible. Les points singuliers  $S_3$  et  $S_4$  sont associés à une paire de valeurs propres complexes conjuguées et à une valeur propre réelle. Les parties réelles ayant des signes opposés nous sommes en présence d'un col : sachant que deux des valeurs propres ont des parties imaginaires différentes de zéro, nous avons une composante de type foyer : ces points singuliers sont donc des col-foyers. Le point singulier  $S_3$ , contrairement au point  $S_4$ , est un foyer stable (partie réelle de la paire de valeurs propres négative). Pour les valeurs des paramètres ci-dessus, nous obtenons un attracteur chaotique structuré autour des cinq points de coordonnées positives (Fig. 4.3).

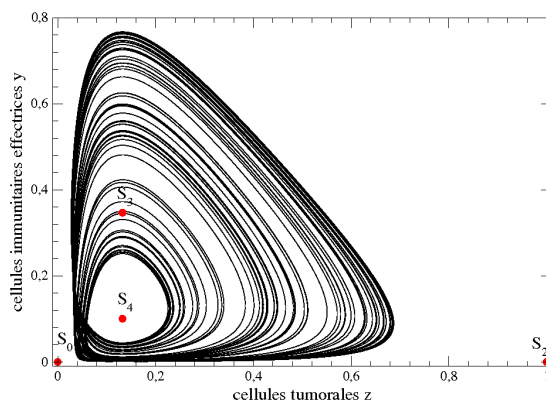


FIGURE 4.3 – Attracteur chaotique solution du modèle de De Pillis et Radunskaya représenté avec les points singuliers qui le structurent ( $S_0$  et  $S_1$  sont confondus sur cette représentation). Valeurs des paramètres :  $\rho_1 = 0,518$ ,  $\alpha_{13} = 1,5$ ,  $\rho_2 = 4,5$ ,  $\alpha_{23} = 0,2$ ,  $\delta_2 = 0,5$ ,  $\rho_3 = 1,0$ ,  $\alpha_{32} = 2,5$ ,  $\alpha_{31} = 1,0$ .

## 4.2 Analyse topologique de la dynamique chaotique

### 4.2.1 Plongement différentiel et application de premier retour

Afin de réaliser l'analyse de la dynamique du système (4.2), il importe d'utiliser une représentation de l'attracteur chaotique qui soit la plus simple possible. Nous tentons notamment d'éviter des zones où une coupe transverse de l'attracteur se réduit à un trop petit voisinage, comme dans le coin inférieur gauche de la projection dans le plan  $yz$  (Fig. 4.3). Nous pouvons par exemple utiliser un plongement différentiel  $\mathbb{R}^3(s, \dot{s}, \ddot{s})$  induit par l'une des variables du modèle (4.2) où  $s$  désigne la variable « mesurée ». Nous désignons l'espace associé au plongement différentiel par les coordonnées dérivées obtenues à partir de l'observable  $s$ , soient

$$\begin{cases} X = s \\ Y = \dot{s} \\ Z = \ddot{s} \end{cases} \quad (4.3)$$

Les trois projections planes  $X$ - $Y$  de l'attracteur induites par chacune des variables ( $x$ ,  $y$  ou  $z$ ) sont représentées Figs. 4.4.

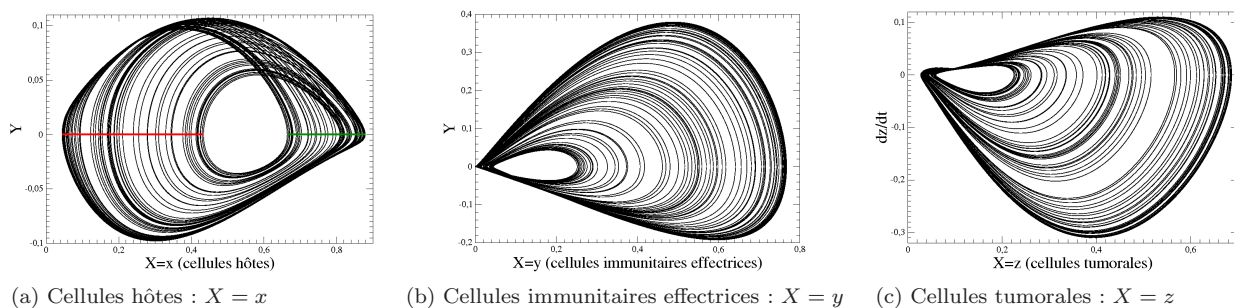


FIGURE 4.4 – Plongements différentiels induits par chacune des variables du modèle (4.2). Mêmes valeurs de paramètres que Figure 4.3.

Le plongement différentiel induit par la variable  $x$  (Fig. 4.4a) est le seul présentant des trajectoires non confinées sur un domaine de la projection, comme c'est le cas en bas à gauche pour le plongement induit par la variable  $y$  (Fig. 4.4b) et en haut à gauche pour celui induit par la variable  $z$  (Fig. 4.4c). Ceci est d'ailleurs confirmé par le calcul des coefficients d'observabilité  $\eta_0$  quantifiant la qualité de l'observabilité de l'espace des états  $\mathbb{R}^3(x, y, z)$  à partir de l'une des variables mesurées. En effet, les coefficients d'observabilité, lorsqu'ils sont calculés symboliquement [12], sont tels que

$$\eta_x = 0,56 > \eta_z = 0,36 > \eta_y = 0,30,$$

confirmant bien que, pour observer la dynamique des croissances tumorales, il faut privilégier le suivi des cellules hôtes (variable  $x$ ) [8]. Pour toutes ces raisons, nous utilisons la projection dans le plan  $X - Y$  pour développer notre analyse dynamique des solutions du système (4.2).

À partir de l'attracteur projeté dans le plan  $X - Y$  (Fig. 4.4a), nous traçons une *application de premier retour* à une section de Poincaré (consistant à tracer la coordonnée de la  $(n + 1)^{\text{ième}}$  intersection avec la section de Poincaré en fonction de la coordonnée de la  $n^{\text{ième}}$  intersection [13, p. 57]). La section de Poincaré est constituée par la collection des intersections de la trajectoire avec un demi-plan transverse au flot de la trajectoire (Fig. 4.4a) [13, 14]. Toutefois, pour une bonne analyse de la variabilité des oscillations de la populations de cellules hôtes, nous choisissons d'utiliser la double section de Poincaré représentée Fig. 4.4a défini par

$$\mathcal{P}_D \equiv \{(X_n, Y_n) \in \mathbb{R}^2 \mid Y_n = 0, Z_n \gtrless 0,45\} \quad (4.4)$$

où  $Z_n > 0,45$  correspond aux minima et  $Z_n < 0,45$  aux maxima de la variable « mesurée », c'est-à-dire, dans le cas présent, de la population de cellules hôtes. Les applications de premier retour à la section de Poincaré  $\mathcal{P}_D$  sur les minima et les maxima ont été calculées pour les valeurs de paramètres de la Fig.

4.3. Les applications de premier retour que nous avons obtenus sont dites « unimodale lisse » (Fig. 4.5a-b), c'est-à-dire qu'elles sont caractérisées par un unique extremum séparant deux branches monotones, l'une croissante, l'autre décroissante [13]. Cet extremum est différentiable (la dérivée existe au point extremum) : il est dénommé *point critique*. Typiquement, lorsque l'intersection de la trajectoire avec la section de Poincaré se situe sur la branche croissante, la population augmente (principalement sous l'influence de la composante linéaire du système). À l'opposé, lorsque l'intersection est localisée sur la branche décroissante, l'amplitude diminue (essentiellement sous l'influence des nonlinéarités). Une application de premier retour unimodale lisse est suffisante pour affirmer que la dynamique sous-jacente est chaotique [13].

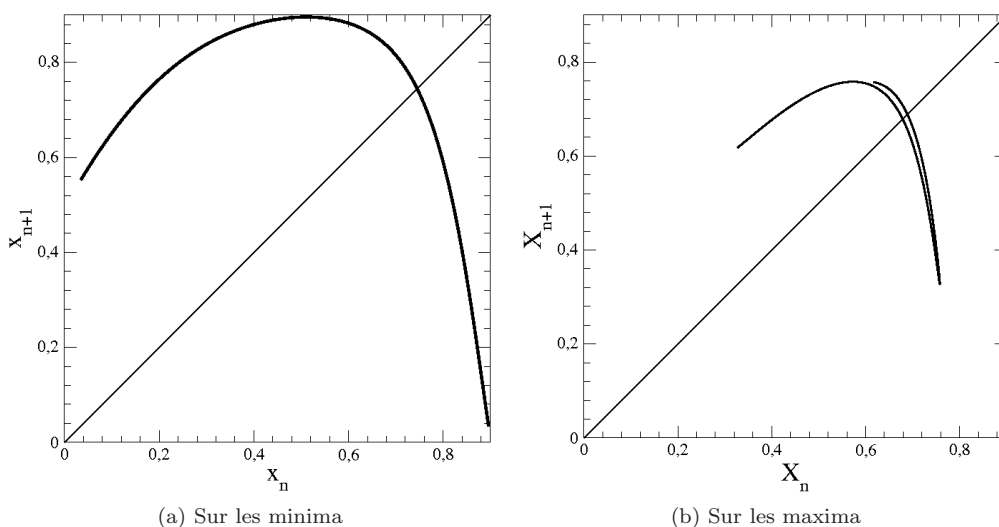


FIGURE 4.5 – Applications de premier retour à une section de Poincaré de l'attracteur chaotique solution du modèle (4.2) sur les minima (a) et sur les maxima (b). Les paramètres ont les valeurs utilisées Fig. 4.3.

## 4.2.2 Diagrammes de bifurcations

Avant de réaliser l'analyse topologique à proprement parlé, nous choisissons de faire varier, un à un, certains paramètres du système et d'observer l'impact de telles variations sur la dynamique du modèle de cancer. Nous construisons ce qui est appelé *diagramme de bifurcations*, et qui correspond à l'évolution de la variabilité des oscillations des populations cellulaires en fonction de la valeurs de l'un des paramètres du système. Étant donné que ce sont plus les intervalles sur lesquels fluctuent les populations que les valeurs prises dans une section de Poincaré qui importent pour statuer sur les états du site tumoral, nous choisissons d'utiliser les deux sections de Poincaré à une composante  $\mathcal{P}_D$ . Dynamiquement parlant, les oscillations des populations de cellules tumorales et de cellules hôtes sont régies par la même dynamique : la trajectoire représentative de l'évolution du système dépend de ces deux variables et visite un unique attracteur. Écologiquement parlant, puisque les deux populations sont en compétition, lorsque l'une est maximale, l'autre sera plutôt faible, et *vice versa* (Fig. 4.6). Les interactions entre les cellules immunitaires et tumorales étant plutôt du type contramensal, ces deux populations ont plutôt tendance à osciller en phase (Fig. 4.6).

Nous commençons par les diagrammes de bifurcations en fonction du taux de croissance des cellules hôtes  $\rho_1$ <sup>2</sup>. Les diagrammes de bifurcations obtenus (Figs. 4.7) permettent de visualiser la cascade de

2. Pour les diagrammes de bifurcations de la population de cellules tumorales en fonction du taux de croissance des cellules hôtes  $\rho_1$  (Fig. 4.7c-d), nous aurions dû partir du plongement différentiel  $\mathbb{R}^3(z, \dot{z}, \ddot{z})$ , mais en raison de la faible observabilité de la variable  $z$ , nous avons préféré garder le plongement différentiel  $\mathbb{R}^3(x, \dot{x}, \ddot{x})$  afin d'avoir une section de Poincaré présentant moins d'artefacts pour certaines valeurs des paramètres. Puisque les deux variables sont quasiment en opposition de phase, l'intervalle visité par les cellules tumorales est estimé à l'aide de la section  $\mathcal{P}_D$ .

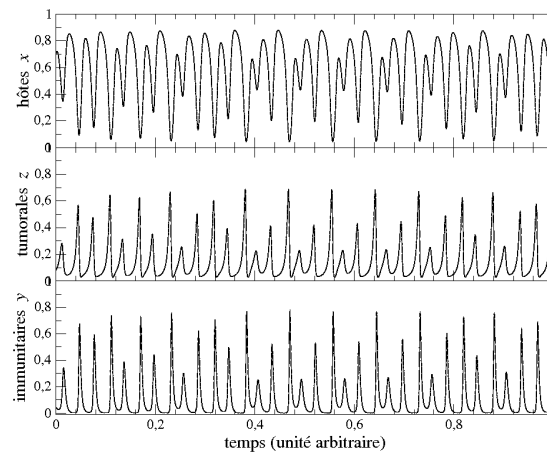


FIGURE 4.6 – Évolution temporelle des populations de cellules hôtes, immunitaires et tumorales pour des valeurs de paramètres égaux à ceux de la Fig. 4.3.

doubléments de période menant au chaos, nécessairement associée à une application de premier retour unimodale lisse [13].

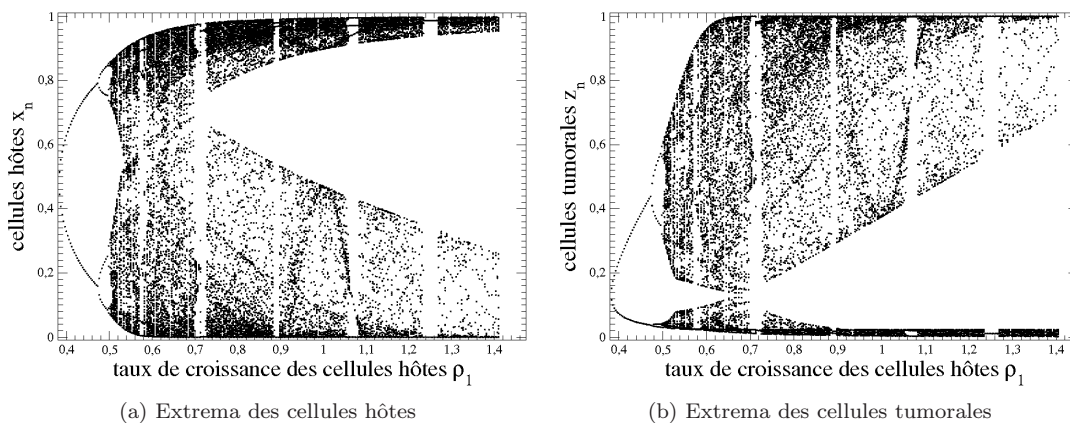


FIGURE 4.7 – Diagrammes de bifurcations du modèle (4.2) en fonction du taux de croissance des cellules hôtes  $\rho_1$ . Les autres valeurs de paramètres sont celles de la Fig. 4.3.

Ces diagrammes représentent la variabilité des populations cellulaires du point de vue de la section de Poincaré  $\mathcal{P}_D$ . Après la cascade de doubléments de période ( $\rho_1$  croissant), le chaos se développe jusqu'à un taux de croissance des cellules hôtes  $\rho_1$  autour de 0,67. Après un cycle limite de période 1 (Fig. 4.8a), c'est-à-dire une oscillation qui se répète égale à elle-même après une révolution autour du point singulier  $S_4$ , un premier doublement de période conduit à un cycle limite de période 2 (Fig. 4.8b). Une nouvelle bifurcation par doublement de période conduit à un cycle limite de période 4 (Fig. 4.8c), puis de période 8 (Fig. 4.8d) et ainsi de suite jusqu'au point d'accumulation où le cycle limite est de période  $2^\infty$ .

Lorsque  $\rho_1 = 0,67$  les intervalles respectivement visités par les minima et les maxima de chacune des variables sont adjoints : il est fort probable que l'attracteur contienne une orbite homocline, c'est-à-dire une orbite quittant le point singulier  $S_4$  par sa variété instable et y revenant par sa variété stable. En d'autres termes, la trajectoire quitte le voisinage du point singulier  $S_4$  piloté par le foyer instable (valeurs propres complexes conjuguées à parties réelles positives) et y revient par la direction stable associée à la valeur propre réelle négative (Fig. 4.9a).

Une telle situation conduit généralement à un attracteur assez difficile à caractériser car une section de Poincaré sans artefact est délicate à obtenir [15]. Par ailleurs, l'existence d'une orbite homocline implique, lorsque le paramètre de bifurcation (ici  $\rho_1$ ) est encore augmenté, un élagage de la population d'orbites périodiques [16], c'est-à-dire que des orbites périodiques instables qui constituent le squelette de

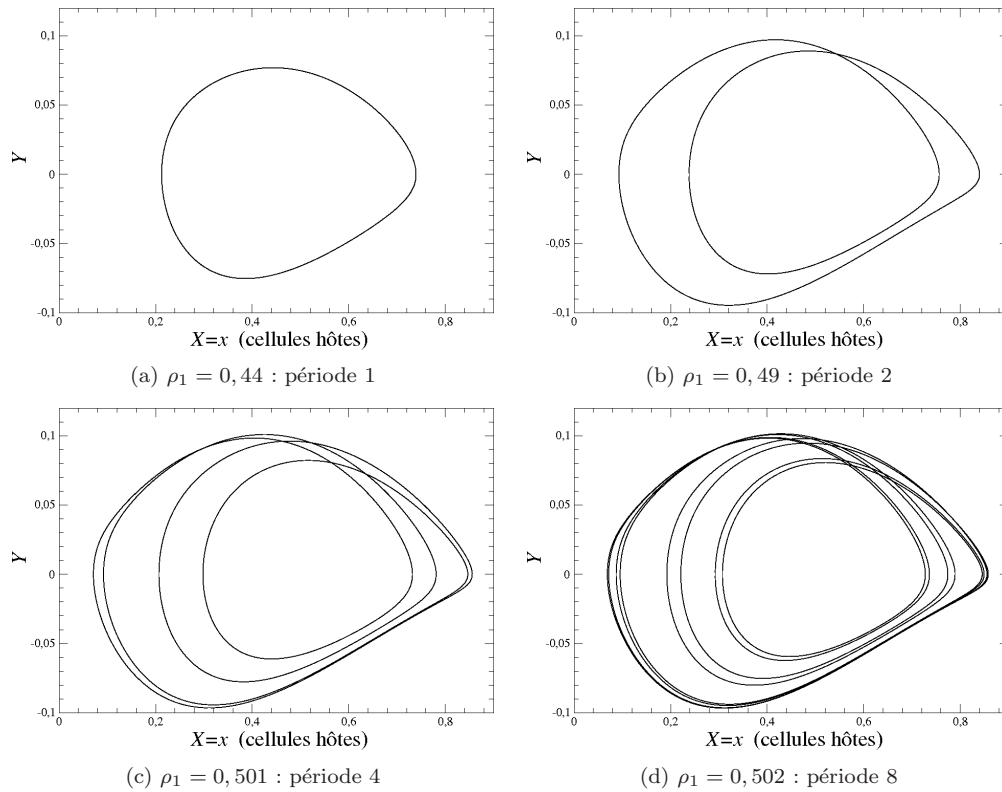


FIGURE 4.8 – Différents cycles limites observés au début de la cascade de doublement de période pour différentes valeurs du paramètre  $\rho_1$ . Les autres paramètres ont pour valeurs celles de la Fig. 4.3.

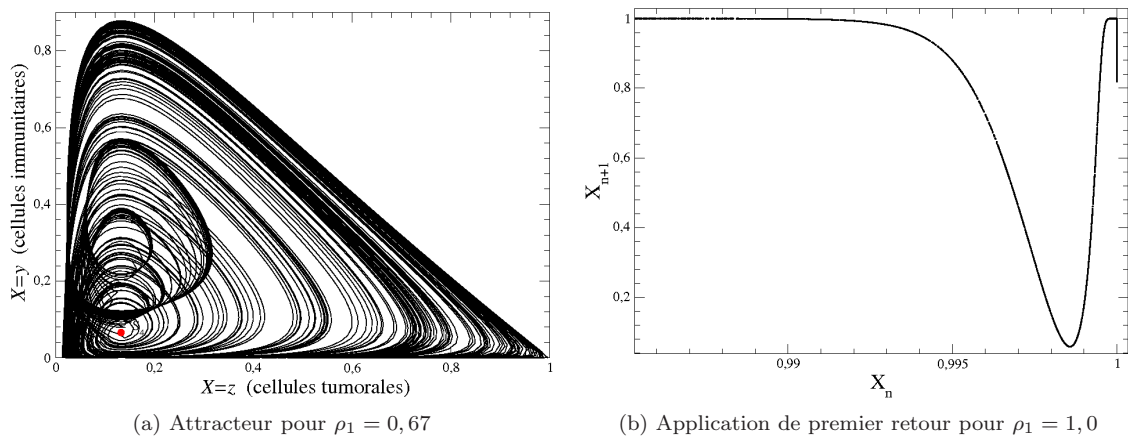


FIGURE 4.9 – Chaos homocline observé pour  $\rho_1 = 0,67$  (a) : le voisinage du point singulier  $S_4$  est visité par la solution chaotique. Application de premier retour multi-modale  $\rho_1 = 1,0$  (b). Trois branches sont facilement identifiables : en fait, la troisième branche (à droite de l'application de premier retour) se révèle (lors d'un agrandissement) être trois branches différentes. Autres valeurs des paramètres égales à celles utilisées Fig. 4.3.

l'attracteur disparaissent, ce qui a pour effet de réduire l'intervalle des oscillations. Néanmoins, d'autres orbites continuent d'être créées : il y a anti-monotonie ce qui se caractérise par un application de premier retour multimodale (plusieurs points critiques) comme cela est représenté Fig. 4.9b

Ainsi, augmenter le paramètre  $\rho_1$  conduit à la création de nouvelles orbites périodiques et, simultanément, à la disparition d'autres : ceci est caractéristique des dynamiques multimodales. L'effet de l'élagage de la population d'orbites périodique se retrouve dans les intervalles visités qui se réduisent au fur et à mesure que le paramètre  $\rho_1$  est augmenté.

Biologiquement parlant, ces deux diagrammes révèlent que, pour de fort taux de croissance des cellules hôtes ( $\rho_1 > 1,70$ ) les populations de cellules hôtes et tumorales évoluent quasiment entre 0 et 1. La population de cellules hôtes tend à se « tasser » autour de la capacité biotique du site tandis que celle des cellules tumorales se « tasse » au voisinage de l'extinction : on rappelle que, puisque les populations sont en compétition, ce qui est vrai pour les maxima de l'une est vrai pour les minima de l'autre. Ceci est d'autant plus vrai que le terme de croissance des cellules hôtes est important. Les oscillations apparaissent plus « rarement » lorsque le taux de croissance des cellules hôtes  $\rho_1$  est grand (Fig. 4.10a) mais les variations deviennent extrêmement violentes et s'apparentent aux cancers fulgurants (Fig. 4.10b). La dynamique devient de plus en plus incohérente (du point de vue de la phase [23]), la durée entre deux oscillations consécutives pouvant devenir très longue. De ce fait, si le taux de croissance des cellules hôtes est un paramètre qui peut être utilisé pour doper la population de cellules hôtes, plus ce paramètre sera grand, plus les cancers fulgurants seront violents et donc délétères pour le patient.

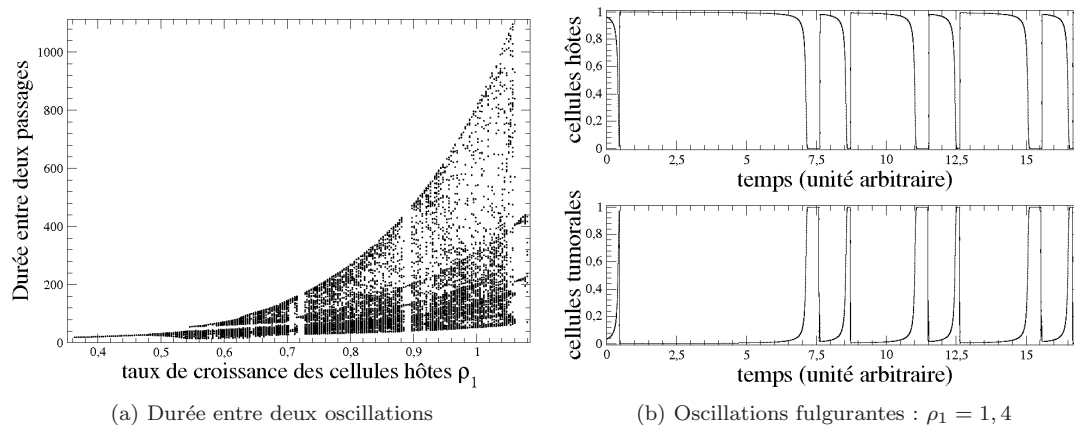


FIGURE 4.10 – Durée entre deux passages dans la section de Poincaré en fonction de  $\rho_1$  (a) et Évolution temporelle des populations de cellules hôtes et tumorales lorsque  $\rho_1 = 1,4$  (b). Les autres valeurs de paramètres sont celles de la Fig. 4.3.

Après avoir étudié en détails les diagrammes de bifurcations des cellules tumorales et hôtes en fonction de  $\rho_1$ , nous étudions maintenant le comportement de ces deux populations de cellules lorsque d'autres paramètres sont variés. Nous commençons par le diagramme de bifurcations en fonction du taux de mortalité des cellules tumorales par les cellules immunitaires  $\alpha_{32}$  (Fig. 4.11). Ce diagramme révèle que ce paramètre n'agit en aucun cas sur la dynamique du système. En effet, aucune cascade de doublements de périodes n'apparaît, ni aucune autre bifurcation évidente. Le paramètre  $\alpha_{32}$  ne semble donc pas intéressant à modifier pour développer une thérapie anticancéreuse sur ce modèle.

Nous avons également observé des diagrammes présentant des cascades inverses de doublements de période, c'est-à-dire que la périodicité des cycles limites diminue lorsque le paramètre est augmenté : c'est ce qui est observé avec les paramètres  $\alpha_{13}$ ,  $\alpha_{23}$  et  $\delta_2$ .

En comparaison des diagrammes de bifurcations en fonction du taux de croissance  $\rho_1$  des cellules hôtes, ceux en fonction du taux de mortalité  $\alpha_{13}$  des cellules hôtes par les cellules tumorales (Figs. 4.12) révèlent des séquences de bifurcations inverses à celles observées en augmentant  $\rho_1$  : ainsi, augmenter  $\alpha_{13}$ ,  $\alpha_{23}$  ou  $\delta_2$  revient, du point de vue dynamique, à diminuer  $\rho_1$ . Par exemple, au delà de  $\alpha_{13} = 1,80$ , un cycle limite de période un est observé (Figs. 4.12). Lorsque ce paramètre est diminué à partir de cette valeur, le cycle limite de période un conduit à une cascade de doublements de périodes. Ensuite,

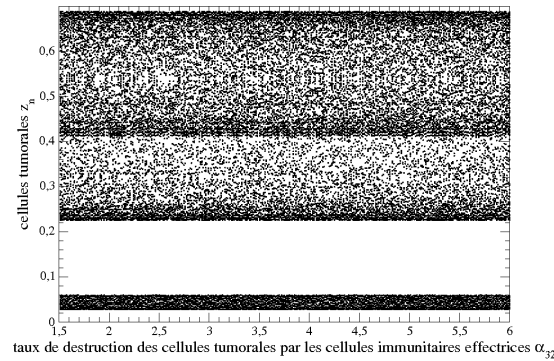


FIGURE 4.11 – Diagramme de bifurcations du modèle (4.2) en fonction du taux de destruction des cellules tumorales par les cellules immunitaires effectrices  $\alpha_{32}$ . Aucune bifurcation évidente n'est observée. Les autres valeurs de paramètres sont celles de la Fig. 4.3.

plusieurs fenêtres périodiques sont observées. Lorsque le taux de mortalité  $\alpha_{13}$  des cellules hôtes par les cellules tumorales diminue, une augmentation de l'intervalle des fluctuations de ces deux populations est observée jusqu'à  $\alpha_{13} \approx 1$  correspondant au cas homocline discuté pour  $\rho_1 = 0,67$  ( $\alpha_{13} = 1,5$ ) (Figs. 4.12). Au-dessous de cette valeur, on assiste à une réduction des intervalles visités en raison d'un élagage de la population d'orbites périodiques comme cela a été observé pour  $\rho_1 > 0,67$  ( $\alpha_{13} = 1,5$ ).

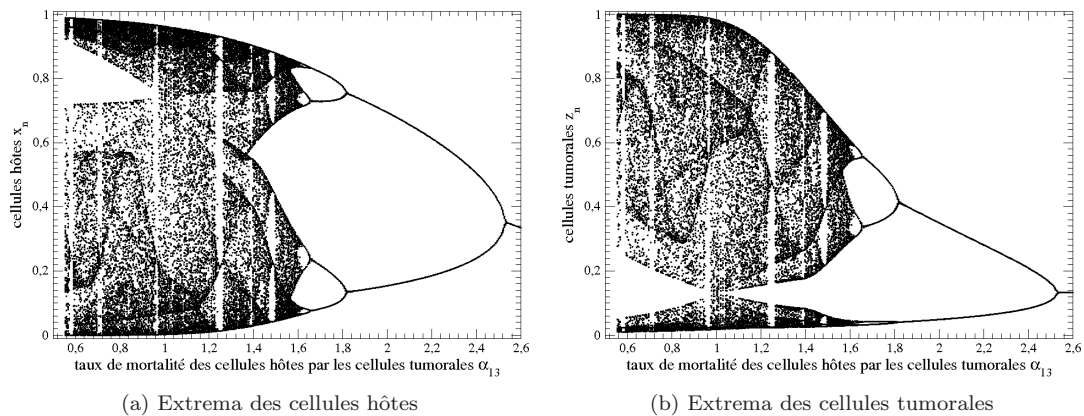


FIGURE 4.12 – Diagrammes de bifurcations du modèle 4.2 en fonction du taux de mortalité  $\alpha_{13}$  des cellules hôtes par les cellules tumorales dont l'augmentation induit une cascade inverse de doublements de périodes. Les autres valeurs de paramètres sont celles de la Fig. 4.3.

Comme pour les diagrammes de bifurcations en fonction de  $\rho_1$ , les populations de cellules hôtes (Fig. 4.12a) et tumorales (Fig. 4.12b) évoluent sur l'ensemble de l'intervalle unité. Comme pour les grandes valeurs de  $\rho_1$ , les oscillations apparaissent plus « rarement » lorsque  $\alpha_{13}$  diminue (Fig. 4.13a versus Fig. 4.13b). Les cellules hôtes restent sur une durée plus grande au niveau de leur maximum avant de « tomber » à zéro pour les grandes fluctuations, laissant place à des tumeurs très « agressives ».

Le taux de destruction  $\alpha_{13}$  des cellules hôtes par les cellules tumorales est un paramètre qui pourrait s'avérer important dans les choix thérapeutiques. Rendre les cellules tumorales moins bonnes compétitrices que les cellules hôtes permettrait potentiellement de diminuer le taux de mortalité des cellules hôtes, au profit de leur prolifération ou de la stabilisation de cette population. Pour amener les cellules tumorales à devenir des compétitrices moins efficaces, agir sur le micro-environnement cellulaire pourrait être un choix pertinent ; par exemple, troubler les communications entre les cellules tumorales, pour quelles n'arrivent plus à communiquer entre elles (ou moins bien), mettre en place un milieu nutritif affaiblissant les cellules tumorales... Mais une action combinée entre une augmentation du taux de croissance  $\rho_1$  des cellules hôtes et une diminution du taux de mortalité  $\alpha_{13}$  des cellules hôtes par les cellules tumorales pourrait être également prometteuse. En effet, une augmentation adéquate du taux de croissance des

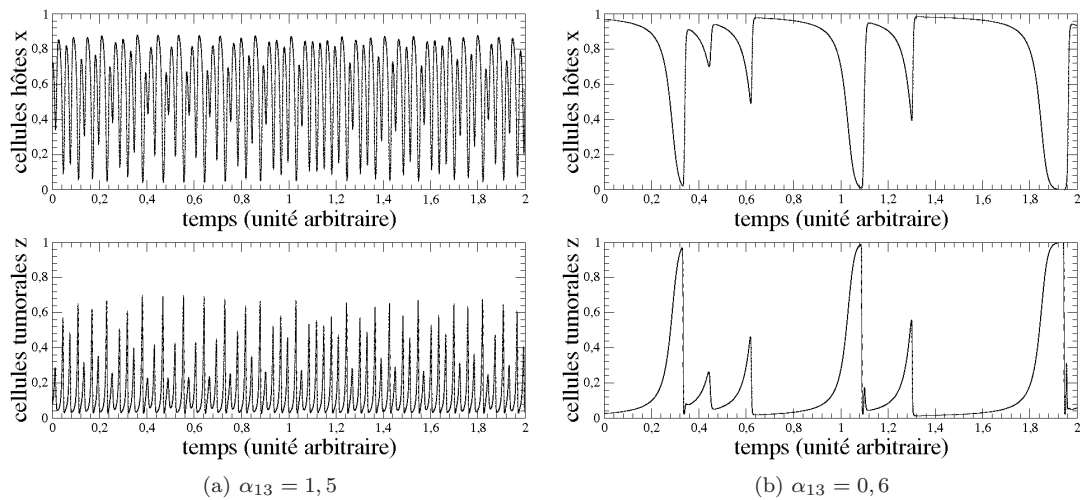


FIGURE 4.13 – Évolution temporelle des populations de cellules hôtes et tumorales pour deux valeurs du taux de destruction  $\alpha_{13}$  des cellules hôtes par les cellules tumorales. Les autres valeurs de paramètres sont celles de la Fig. 4.3.

cellules hôtes, permet à celles-ci d'être plus résistantes face aux cellules tumorales et ce, plus longtemps (Fig. 4.10b). Une telle augmentation combinée à une action affaiblissant les cellules tumorales pourrait permettre de renforcer la population de cellules hôtes tout en diminuant les fulgurances observées lorsque seul le taux de croissance  $\rho_1$  des cellules hôtes est augmenté (Fig. 4.10b).

Comme pour la variation du taux de mortalité  $\alpha_{13}$  des cellules hôtes par les cellules tumorales, la variation du taux d'inhibition  $\alpha_{23}$  des cellules immunitaires effectrices par les cellules tumorales conduit à une cascade inverse de doublements de périodes (Figs. 4.14). Nous observons un cycle limite de période un lorsque  $\alpha_{23}$  atteint environ 0,75. Une diminution de  $\alpha_{23}$ , de 0,75 à  $-1,5$ , conduit à une cascade inverse de doublements de période. Les fenêtres périodiques sont nettement visibles et nombreuses sur ces deux diagrammes (Figs. 4.14). La diminution de  $\alpha_{23}$  permet également d'augmenter l'intervalle des fluctuations des populations. Contrairement aux diagrammes précédents, cette diminution du paramètre ne permet pas un élagage aussi important des populations d'orbites périodiques, ce qui se traduit pour les cellules hôtes par un diagramme où les intervalles visités par les minima et maxima restent très grands (Fig. 4.14a).

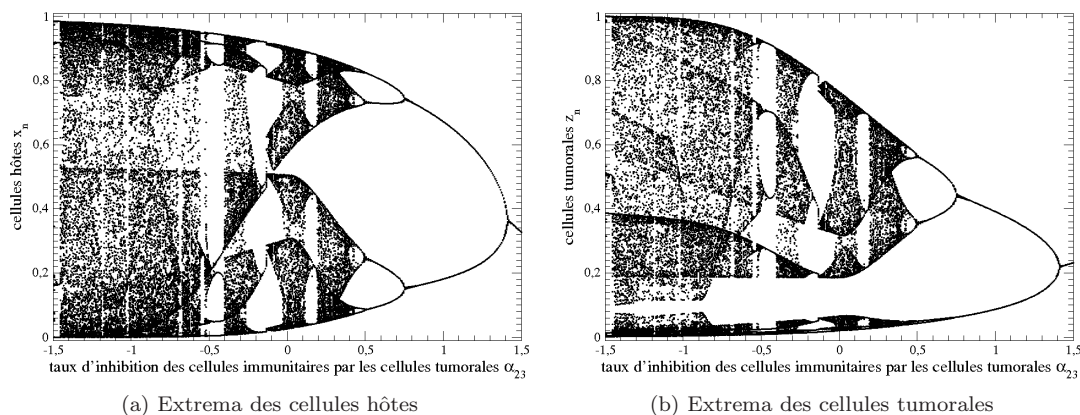


FIGURE 4.14 – Diagrammes de bifurcations du modèle (4.2) en fonction du taux d'inhibition  $\alpha_{23}$  des cellules immunitaires effectrices par les cellules tumorales dont l'augmentation induit une cascade inverse de doublements de période. Les autres valeurs de paramètres sont celles de la Fig. 4.3.

Pour  $\alpha_{23} = -1,45$ , la solution est proche d'une orbite homocline ; en fait, le diagramme tracé avec les

populations de cellules tumorales (Fig. 4.14b) révèle bien que le voisinage très proche du point singulier  $S_7$  reste non visité par la solution. Néanmoins ce voisinage non visité est petit. L'attracteur est sensiblement différent, topologiquement parlant, de celui obtenu en prenant  $\rho_1 = 0,67$  (Fig. 4.9). En effet, pour  $\alpha_{23} = -1,45$ , l'attracteur présente une structure en « entonnoir » dont la pointe est sur le point  $S_0$  (Fig. 4.15a) et son application de premier retour révèle un caractère multi-modal (Fig. 4.15b).

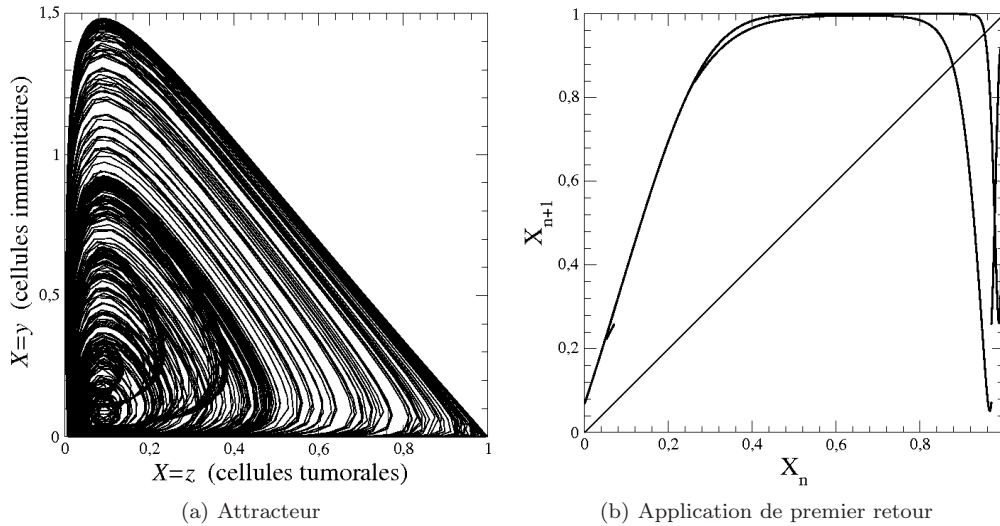


FIGURE 4.15 – Chaos quasi-homocline obtenu pour  $\alpha_{23} = -1,45$ , les autres paramètres étant ceux de la Fig. 4.3. L'application de premier retour présente une structure plus compliquée qu'il ne devrait en raison de nombreux artefacts (que nous n'avons pu éviter) lors du calcul de la section de Poincaré. Les autres valeurs de paramètres sont celles de la Fig. 4.3.

Concernant la population de cellules tumorales, l'intervalle des fluctuations de cette dernière varie peu (Fig. 4.14b). Rendre les cellules immunitaires effectrices « actives » en diminuant leur inhibition par les cellules tumorales permet d'augmenter l'intervalle des fluctuations des populations des cellules hôtes et tumorales. Contrairement à ce qui est observé lorsque le taux de croissance  $\rho_1$  des cellules hôtes augmente, c'est-à-dire un « renforcement » de la population de cellules hôtes et une prédominance des états sains, la diminution du taux d'inhibition  $\alpha_{23}$  des cellules immunitaires effectrices par les cellules tumorales ne permet pas de favoriser, à long terme, la population de cellules hôtes (Fig. 4.16b haut).

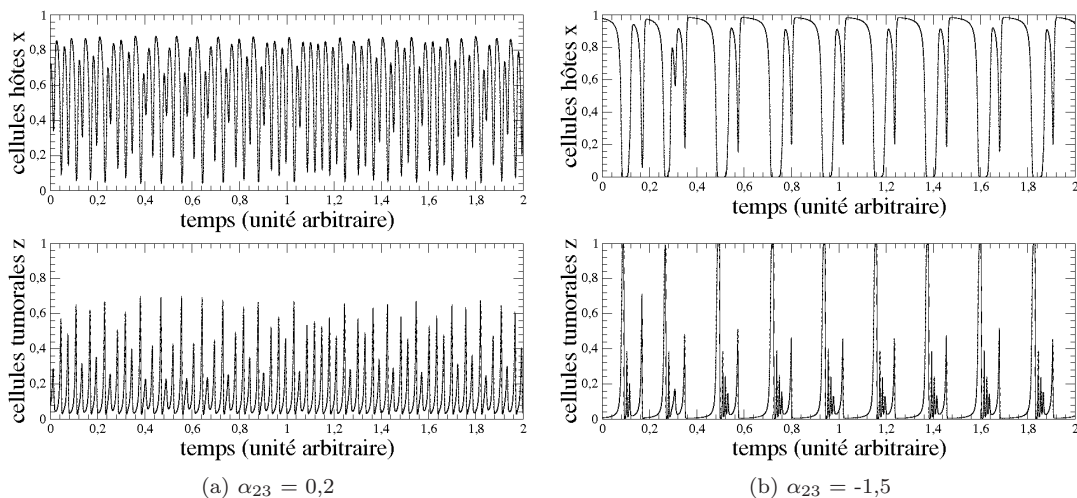


FIGURE 4.16 – Évolution temporelle des populations de cellules hôtes et tumorales pour deux valeurs du taux d'inhibition  $\alpha_{23}$  des cellules immunitaires effectrices par les cellules tumorales.

Malgré cela, nous remarquons que les oscillations de la population de cellules hôtes sont moins fréquentes (Fig. 4.16a comparée à Fig. 4.16b). Les oscillations des cellules tumorales sont abruptes, avec des oscillations entre 0 et 1 sur une durée très courte (Fig. 4.16b) Nous observons un changement de signe possible du paramètre  $\alpha_{23}$ . Ceci pourrait être interprété comme suit ; les cellules tumorales ont la capacité de passer outre la surveillance immunitaire en sécrétant peu d'antigènes à leur surface (cellulaire) ou des antigènes reconnus comme des antigènes du « soi » (pour plus d'information sur le système immunitaire, voir l'Annexe B). Lorsque cela se produit, les cellules présentatrices d'antigènes ne reconnaissent aucun antigène et ne peuvent pas activer les cellules immunitaires telles que les lymphocytes ; ces derniers restent donc inactifs et les cellules tumorales peuvent continuer leur développement. Une telle situation, correspond en fait à une valeur positive de  $\alpha_{23}$ . À l'opposé (valeurs négatives de  $\alpha_{23}$ ), lorsque les cellules tumorales mettent en place un nombre insuffisant de mécanismes pour échapper aux contrôles du système immunitaire, les cellules présentatrices d'antigènes reconnaissent les antigènes et activent en retour les cellules lymphocytaires en cellules immunitaires effectrices. La reconnaissance des cellules tumorales par les cellules immunitaires effectrices se fait donc et leur destruction est activée.

Le diagramme de bifurcations obtenu en faisant varier le taux de mortalité naturelle  $\delta_2$  des cellules immunitaires effectrices est semblable à celui calculé en fonction de  $\alpha_{23}$  (comparer les Figs. 4.17 et 4.14). La cascade inverse de doublements de périodes fait suite au cycle limite de période un lorsque  $\delta_2$  diminue et devient inférieur à 0,66 ; les fenêtres périodiques sont peu visibles (Figs. 4.17).

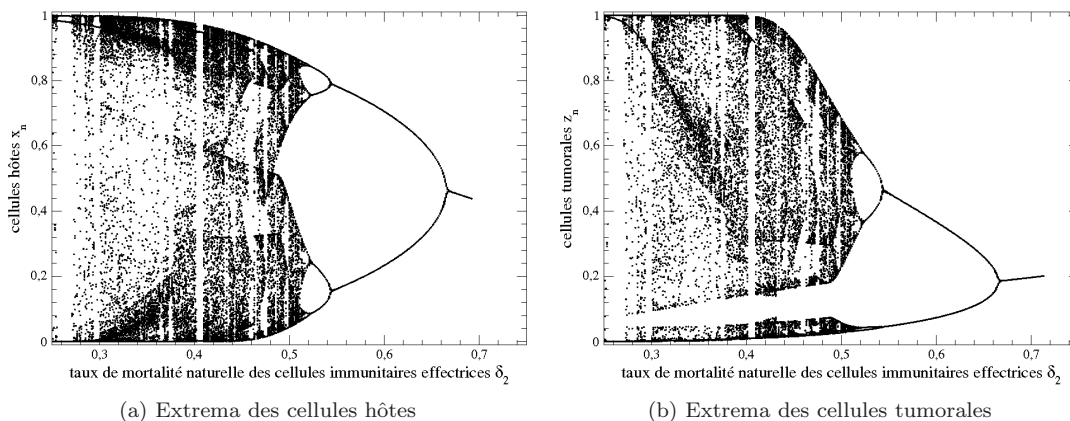


FIGURE 4.17 – Diagrammes de bifurcations du modèle (4.2) en fonction du taux de mortalité naturelle  $\delta_2$  des cellules immunitaires effectrices dont l'augmentation induit une cascade inverse de doublements de périodes. Les autres valeurs de paramètres sont celles de la Fig. 4.3.

La diminution de  $\delta_2$  s'accompagne d'une augmentation de l'intervalle des fluctuations des populations de cellules hôtes (Fig. 4.17a) et tumorales (Fig. 4.17b), et d'un léger élagage de la population d'orbites périodiques de l'attracteur. Le diagramme de bifurcations des cellules hôtes met en évidence un comportement se rapprochant de celui observé sur le diagramme en fonction de  $\rho_1$  ; les fluctuations des cellules hôtes sur l'intervalle des maxima ont tendance à se restreindre autour de la valeur associée à la capacité biotique du site. Contrairement à ce qui est observé sur le diagramme en fonction du taux de croissance  $\rho_1$  des cellules hôtes, l'intervalle sur les minima se développe et lorsque  $\delta_2$  diminue, l'amplitude de celui-ci passe de 0,6 à 0,8. Lorsque le taux de mortalité  $\delta_2$  des cellules immunitaires effectrices diminue, la population de cellules hôtes reste plus longtemps au voisinage de son maximum, ce qui lui permet de rester prépondérante sur le site et donc de pouvoir lutter plus efficacement contre les cellules tumorales (Fig. 4.18a comparée à Fig. 4.18b). Les oscillations se font également plus rares mais sont également plus délétères (Figs. 4.18) : ces oscillations tendent à se rapprocher des fulgurances observées pour les grandes valeurs de  $\rho_1$ . Si, à la vue des résultats obtenus lors de la variation du taux de mortalité  $\alpha_{32}$  des cellules tumorales par les cellules immunitaires effectrices, les cellules immunitaires effectrices ne sont pas des cibles de choix pour un traitement thérapeutique, il faut que ces cellules aient un taux de mortalité naturelle assez faible (proche de 0,25) pour soutenir les cellules hôtes face à la prolifération des cellules tumorales.

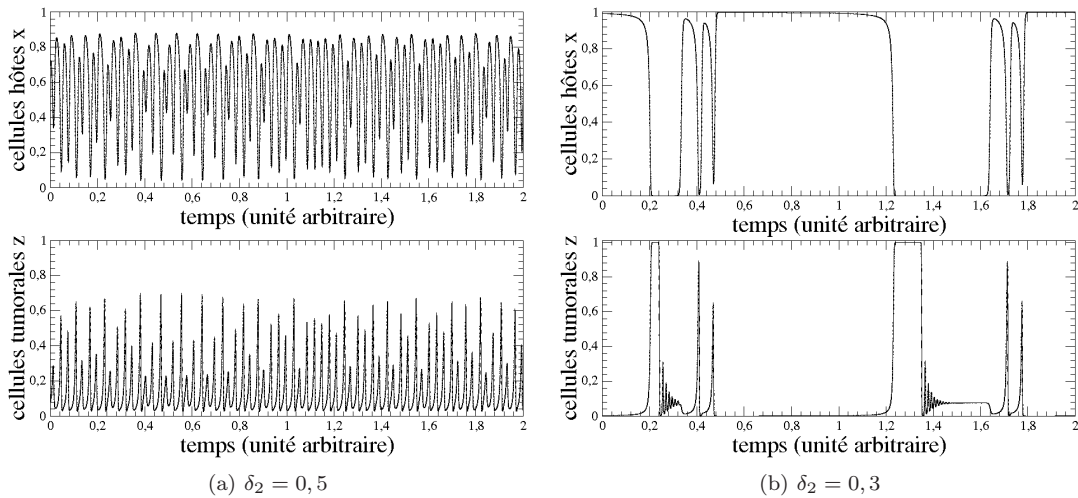


FIGURE 4.18 – Évolution temporelle des populations de cellules hôtes et tumorales pour deux valeurs du taux de mortalité naturelle  $\delta_2$  des cellules immunitaires effectrices.

Après avoir étudié en détails les diagrammes de bifurcations révélant une cascade inverse de doublements de période, nous nous intéressons aux diagrammes présentant une cascade directe de doublements de période, comme cela est obtenu en faisant varier le taux de mortalité  $\alpha_{31}$  des cellules tumorales par les cellules hôtes (Figs. 4.19). Un cycle limite de période un est observé jusqu'à  $\alpha_{31}$  compris entre 0,76 et 0,96 puis laisse place à une cascade de doublements de périodes. Les fenêtres périodiques apparaissant lorsque  $\alpha_{31}$  augmente sont peu visibles.

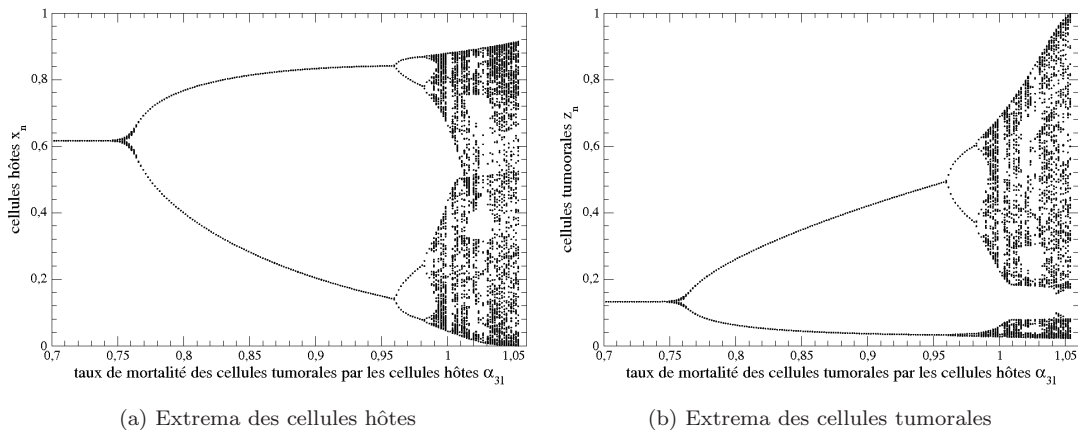


FIGURE 4.19 – Diagrammes de bifurcations du modèle (4.2) en fonction du taux de mortalité  $\alpha_{31}$  des cellules tumorales par les cellules hôtes dont l'augmentation induit une cascade directe de doublements de périodes. Les autres valeurs de paramètres sont celles de la Fig. 4.3.

Nous remarquons également un développement des intervalles de fluctuations des populations de cellules hôtes et tumorales. L'intervalle de fluctuations de la population de cellules hôtes devient maximal pour  $\alpha_{31}$  égal à 1,01 (Fig. 4.19a); si les intervalles de fluctuations de la populations de cellules hôtes sur les minima et maxima se réunissent (Fig. 4.19a), ce n'est pas le cas pour les cellules tumorales (Fig. 4.19b), indiquant également que la situation homocline n'est pas observée ici, au contraire de ce qui était observé lorsque  $\rho_1$  était varié (Fig. 4.7). Le voisinage du point singulier  $S_4$  où co-existent sans fluctuations les trois populations n'est donc pas visité pour toute valeur de  $\alpha_{31}$  considérée sur ce diagramme. Sur le diagramme de bifurcations des cellules hôtes en fonction de  $\alpha_{31}$ , les intervalles de fluctuations sur les minima et maxima sont de grandes amplitudes à partir de  $\alpha_{31}$  égal à 1,01 (Fig. 4.19a). Le même comportement est observé pour l'intervalle de fluctuations sur les maxima de la population de cellules



tumorales. Cet intervalle devient maximal lorsque  $\rho_2$  atteint 4,77 pour les cellules hôtes (Fig. 4.21a) et 5,6 pour les cellules tumorales (Fig. 4.21b). Les fluctuations des extrema des populations se développent sur des intervalles très grands, particulièrement pour les maxima. Dans le cas du diagramme de bifurcations sur les cellules hôtes (Fig. 4.21a), les intervalles de fluctuations des extrema sont de grandes amplitudes (environ 0,8 pour les minima et 1,0 pour les maxima). Comme pour le diagramme de bifurcations sur les cellules tumorales en fonction de  $\alpha_{31}$ , les intervalles de fluctuations de la population de cellules tumorales sur les extrema se développent de manière similaire, avec un intervalle de fluctuations sur les minima de faible amplitude et tendant vers 0, et un intervalle sur les maxima de grande amplitude avec des oscillations de la population possibles entre 0,1 et 1,0 (Fig. 4.21b). Comme pour  $\rho_1$ , nous remarquons que l'augmentation de  $\rho_2$  s'accompagne de l'apparition d'un chaos homocline (Fig. 4.22). En effet, l'application de premier retour (Fig. 4.22b) révèle bien la première branche croissance (à gauche de l'application de premier retour) touchant presque la première bissectrice, ce qui est caractéristique du chaos homocline autour d'un point singulier col-foyer [16].

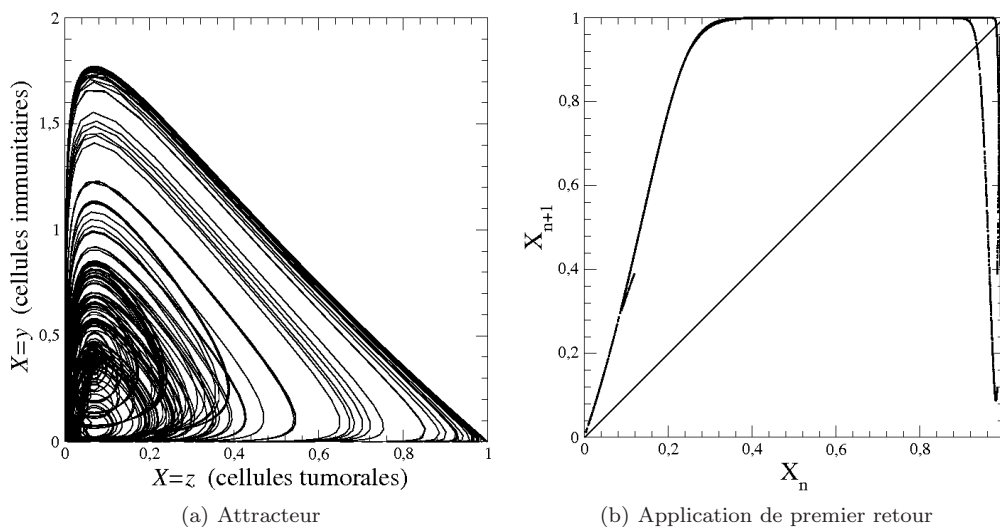


FIGURE 4.22 – Chaos homocline observé pour  $\rho_2 = 8,0$ . Autres valeurs des paramètres égales à celles utilisées Fig. 4.3.

L'augmentation de  $\rho_2$  s'accompagne d'une diminution de la survenue des oscillations des deux populations cellulaires (Figs. 4.23). Ceci permet une stabilisation de la population de cellules hôtes sur une durée relativement longue, au détriment de la population de cellules tumorales qui est proche de l'extinction (Fig. 4.23b). Malgré cela, des oscillations violentes des deux populations sont observées, avec une augmentation rapide de la population de cellules tumorales. Ce phénomène peut s'apparenter aux évolutions de cancers fulgurant observés en clinique. Malgré les intervalles de temps où les cellules hôtes sont minoritaires, il est à noter que le taux de croissance  $\rho_2$  des cellules immunitaires effectrices semble, pour de grandes valeurs, favoriser la compétitivité des cellules hôtes. En effet, lorsque la croissance des cellules tumorales est forte, les cellules hôtes contrecarrent mieux cette prolifération et diminuent la durée sur laquelle les cellules tumorales sont majoritaires. Même si les cellules immunitaires ne peuvent pas agir directement sur les cellules tumorales (voir Fig. 4.11), elles contribuent à augmenter la résistance des cellules hôtes face aux cellules tumorales et à amoindrir l'impact d'une prolifération tumorale rapide sur la dynamique cellulaire.

Pour obtenir une action favorisant les cellules hôtes au détriment des cellules tumorales et qui permettrait de stabiliser les cellules dans un état où les cellules hôtes sont majoritaires et meilleures compétitrices que les cellules tumorales, il faudrait agir sur chacun des paramètres détaillés ci-dessus. L'ordre et la proportion selon lesquels se feraient ces actions pourrait avoir un impact non négligeable sur le résultat souhaité. En effet, favoriser les cellules immunitaires effectrices avant d'augmenter les taux de croissance des cellules hôtes pourrait avoir un effet différent de celui rencontré lorsque ces actions se déroulent dans le sens opposé.

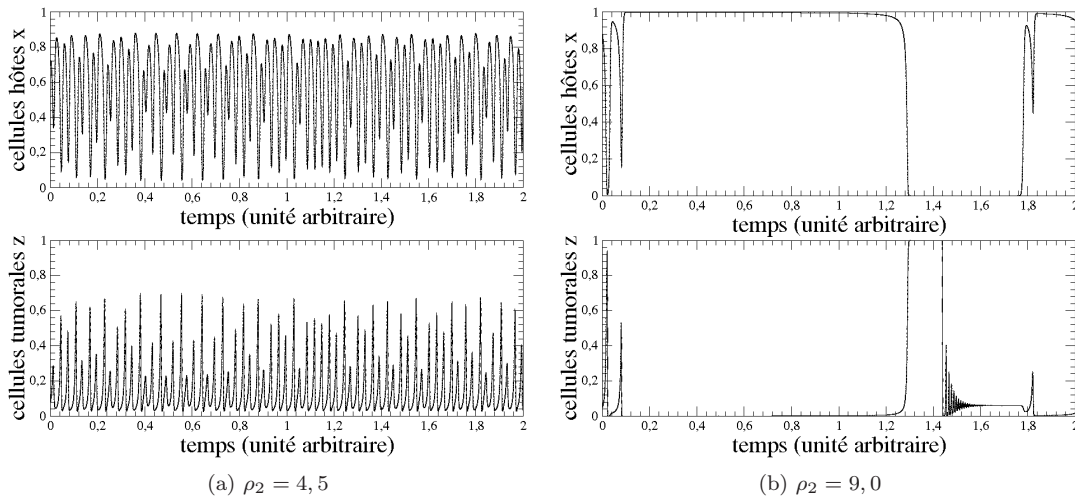


FIGURE 4.23 – Évolution temporelle des populations de cellules hôtes et tumorales pour deux valeurs du taux de croissance  $\rho_2$  des cellules immunitaires effectrices.

### 4.2.3 Analyse topologique

Après avoir étudié le comportement des variables lorsque des valeurs de certains paramètres du système (4.2) sont variées, nous allons étudier la structure de l'attracteur chaotique solution de ce système pour les valeurs des paramètres reportés Tab. 4.1. À partir du plongement différentiel (4.3), nous obtenons un attracteur (Fig. 4.24a) qui présente une structure développée où les trajectoires sont peu confinées. Ceci confirme le choix de  $x$  comme variable fournissant la meilleure observabilité. Cet attracteur est analysé pour un jeu de paramètres donnant une application de premier retour unimodale la plus développée possible (Fig. 4.24b). Cette application de premier retour à la section de Poincaré sur les minima de la variable  $x$  présente deux branches, une croissante et une décroissante.

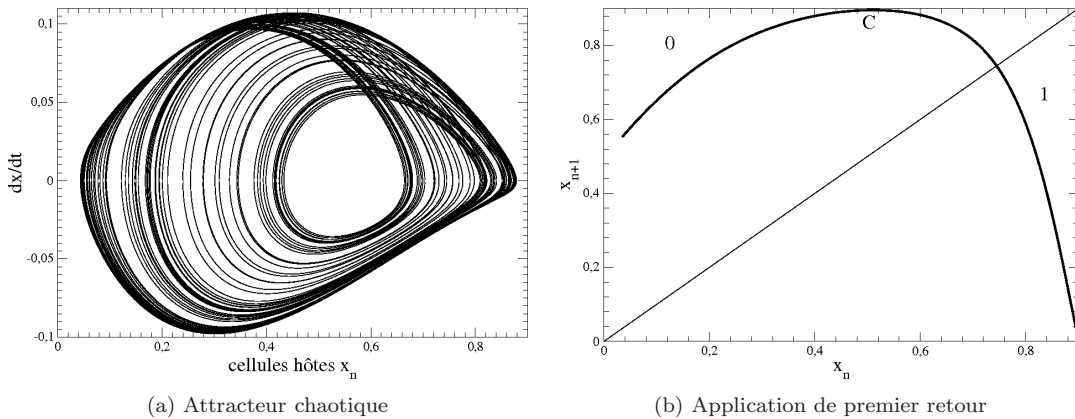


FIGURE 4.24 – Comportement chaotique produit par le système 4.2 et caractérisé par une application unimodale lisse. Les valeurs de paramètres sont celles de la Fig. 4.3.

La branche croissante est associée à un domaine de l'espace des états présentant un nombre pair de torsions locales tandis que la branche décroissante correspond à un nombre impair de torsions locales. L'attracteur peut être vu comme un ruban qui serait étiré selon sa longueur et replié sur lui-même, comme le décrit Rössler lorsqu'il décrit l'attracteur qui porte son nom [17]. Ce ruban peut être partitionné en deux domaines distincts, un ruban normal (dans le plan) et un ruban de Möbius (subissant une torsion locale d'un demi-tour), comme cela est schématisé Fig. 4.25. Selon que la trajectoire visite l'un ou l'autre domaine, la dynamique est différente. Il est possible de transformer la trajectoire représentative de l'évolution de l'état du système en une suite de symboles ; par exemple, un « 0 » est affecté lorsque la

trajectoire décrit une révolution sur le ruban normal et un « 1 » sur le ruban de Möbius. Une trajectoire devient donc une séquence de symboles. La description de la trajectoire chaotique par des symboles constitue ce qui est appelée une *dynamique symbolique*. De manière générale, il est utile de choisir les symboles, parmi les entiers et dont la parité est la même que celle du nombre de demi-tour que fait le ruban correspondant [16]. De ce fait, nous codons par « 0 » chaque intersection avec la section de Poincaré localisée sur la branche croissante et par « 1 » celles sur la branche décroissante. La séparation entre ces deux branches se fait au niveau du point critique noté C. l'application de premier retour est donc particulièrement importante en ce qu'elle permet de définir la partition de l'attracteur en différents domaines, les extrema, c'est-à-dire les points critiques définissant les frontières de ces domaines.

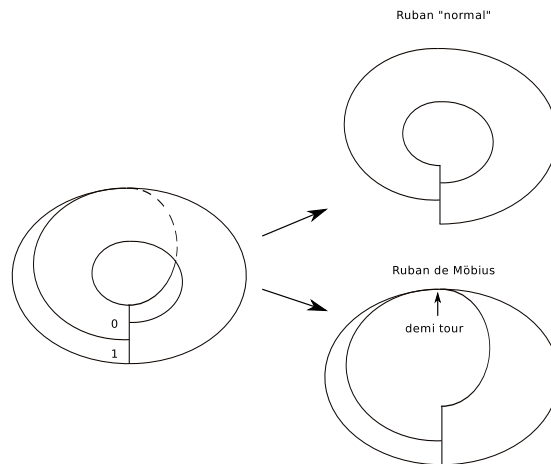


FIGURE 4.25 – Schématisation de l'attracteur chaotique sous la forme d'un ruban étiré et replié sur lui-même : deux domaines peuvent être distingués, un ruban normal et un ruban de Möbius.

À partir de l'application de premier retour, nous pouvons extraire les orbites périodiques de l'attracteur à l'aide d'une technique de proches retours [16]. L'ensemble des orbites périodiques instables forment le squelette de l'attracteur. La trajectoire chaotique visite tour à tour les voisinages de ces orbites périodiques. Ainsi, les voisinages sont visités de manière imprédictible à long terme, bien que ce soit toujours le même ensemble de voisinages qui soit visité, étant donné l'invariance de l'attracteur sous l'action du temps et son indépendance par rapport aux conditions initiales. Les orbites périodiques sont extraites numériquement à partir de l'application de premier retour à la section de Poincaré et codées selon la dynamique symbolique déterminée par la partition de l'attracteur : les orbites périodiques sont donc représentées univoquement par des séquences symboliques qui leur sont spécifiques. Par exemple, l'orbite de période 4 de la cascade de doublement de période issue du cycle limite de période 1 est associée à la séquence symbolique (1011) [13]. Puisque l'orbite est de période 4 (quatre révolutions sur l'attracteur avant que l'orbite ne se répète égale à elle-même), quatre symboles (un par révolution) suffisent pour désigner l'orbite, les parenthèses étant utilisées pour signifier que la séquence est reproduite indéfiniment.

Chaque orbite est considérée comme étant un nœud, c'est-à-dire une boucle fermée ; il est donc possible de calculer le nombre d'enlacement entre deux orbites. Un nombre d'enlacement est un invariant topologique, c'est-à-dire une quantité caractéristique des couples d'orbites considérés ne dépendant pas de la représentation choisie (en fait l'invariance est observée tant que l'on peut passer d'une représentation à l'autre sans avoir recours à un découpage, c'est-à-dire par une isotopie [13]). Le nombre d'enlacement est un entier représentant le nombre de fois qu'une orbite tourne autour de l'autre (et réciproquement). Il y a plusieurs manières de calculer un nombre d'enlacement [18]. Quelques exemples de nombre d'enlacement calculés numériquement sont donnés Tab. 4.2.

Pour construire une représentation « standardisée » du ruban décrivant la structure de l'attracteur chaotique, nous proposons une matrice d'enlacement. Cette représentation schématique appelée « gabarit » [13, 14] est une surface bi-dimensionnelle permettant de caractériser l'organisation relative des orbites périodiques instables qui constituent le squelette de l'attracteur. Ainsi, le gabarit se définit par un matrice  $n \times n$  où  $n$  correspond au nombre de branches monotones de l'application de premier retour, ici

TABLE 4.2 – Nombres d’enlacement entre quelques couples d’orbites périodiques instables extraites de l’attracteur chaotique solution du système (4.2).

	(1)	(10)	(1011)
(10)	-1		
(1011)	-2	-3	
(101110)	-3	-5	-10

deux. La matrice d’enlacement synthétise les propriétés topologiques de l’attracteur et permet de décrire le ruban étiré et replié (le gabarit) schématisant celui-ci. Elle se définit donc par des éléments diagonaux  $M_{i,i}$  correspondant à au nombre des torsions locales qui apparaissent sur la  $i^{\text{ème}}$  branche du gabarit et les éléments  $M_{i,j}$  où  $i \neq j$ , correspondant au nombre de permutations entre les branches  $i$  et  $j$  du gabarit (pour de plus amples détails, voir [19]). Elle est obtenue par essais successifs [22]. Dans notre cas, nous supposons que la matrice d’enlacement est défini par

$$M = \begin{bmatrix} 0 & -1 \\ -1 & -1 \end{bmatrix}, \quad (4.5)$$

et traduit la gabarit représenté figure 4.26. La branche codée « 1 » possède une torsion locale négative et la branche « 0 » permute négativement avec la branche « 1 ».

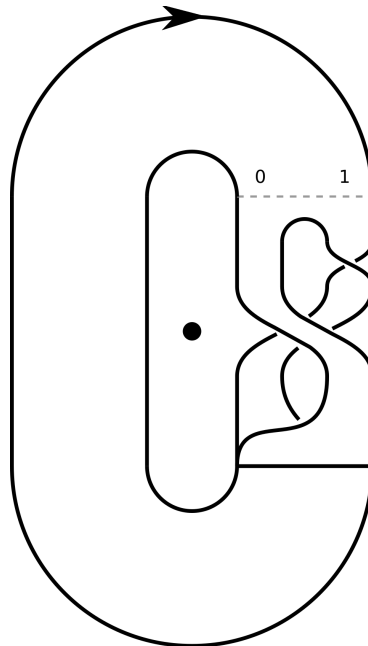


FIGURE 4.26 – Gabarit représentant l’attracteur chaotique solution du système (4.2).

Pour valider la matrice  $M$  et le gabarit nous devons retrouver théoriquement les nombres d’enlacements du tableau 4.2. Pour cela nous utilisons la méthode qui définit le nombre d’enlacement  $lk(N_a, N_b)$  entre deux orbites comme étant la demi-somme des intersections orientées, données grâce à la troisième coordonnée du plongement différentiel, soit  $Z = \dot{x}$ , des orbites  $N_a$  et  $N_b$  sur une projection plane régulière<sup>3</sup>, soit

$$lk(N_a, N_b) = \frac{1}{2} \left[ \sum_{i=1}^{p_1} \sum_{j=1}^{p_2} M(\sigma_i, \tau_j) + N_{\text{ins}}(N_a, N_b) \right] \quad (4.6)$$

où  $N_{\text{ins}}$  est le nombre d’intersections orientées, obtenu par comptage sur le gabarit, au sein du graphe d’insertion. Le graphe d’insertion correspond à la partie du gabarit où les bandes sont étirées et écrasées.

3. Une projection est régulière si en un point donné il n’y a pas plus de deux segments de trajectoire qui se croisent.

$N_{\text{ins}}$  est supérieur à 0 car tous les croisements sont positifs au niveau du graphe d'insertion [22].  $\sigma_i$  et  $\tau_j$  représentent les différents symboles de la séquence identifiant l'orbite considérée, ici un « 0 » ou un « 1 ».  $M(\sigma_i, \tau_j)$  représente le nombre de torsions locales ou de permutations entre deux segments visitant respectivement les domaines  $N_i$  et  $N_j$  de l'attracteur ; ceux-ci sont donnés par la matrice d'enlacement décrivant les domaines de l'attracteur.

Si nous prenons l'exemple des nombres d'enlacements (Tab. 4.2) entre le couple formé par l'orbite de période 1 codée (1) et l'orbite de période 2 codée (10) (Fig. 4.27a), et le couple constitué de l'orbite de période 2 codée (10) et de l'orbite de période 4 codée (1011) (Fig. 4.27b), les couples d'orbites (1,1011) et (10,101110) ; nous appliquons la formule (4.6)

$$\begin{cases} lk(1, 10) = \frac{1}{2}(M_{1,1} + M_{0,1} + N_{\text{ins}}(1, 10)) = \frac{1}{2}(-1 - 1 + 0) = -1 \\ lk(10, 1011) = \frac{1}{2}(3M_{1,1} + 4M_{0,1} + M_{0,0} + N_{\text{ins}}(10, 1011)) = \frac{1}{2}(-3 - 4 + 0 + 1) = -3 \\ lk(1, 1011) = \frac{1}{2}(3M_{1,1} + M_{0,1} + N_{\text{ins}}(1, 1011)) = \frac{1}{2}(-3 - 1 + 0) = -2 \\ lk(10, 101110) = \frac{1}{2}(4M_{1,1} + 6M_{0,1} + 2M_{0,0} + N_{\text{ins}}(10, 101110)) = \frac{1}{2}(-4 - 6 + 0) = -5 \end{cases} \quad (4.7)$$

Pour le couple formé par l'orbite de période 1 codée (1) et l'orbite de période 2 codée (10)  $N_{\text{ins}} = 0$ , pour le couple (10,1011)  $N_{\text{ins}} = +1$ , pour (1,1011)  $N_{\text{ins}} = 0$  et pour (10,101110)  $N_{\text{ins}} = 0$  (voir [20, 21] pour la méthode de calcul). Ces quatre couples d'orbites périodiques suffisent donc pour valider complètement la matrice d'enlacement.

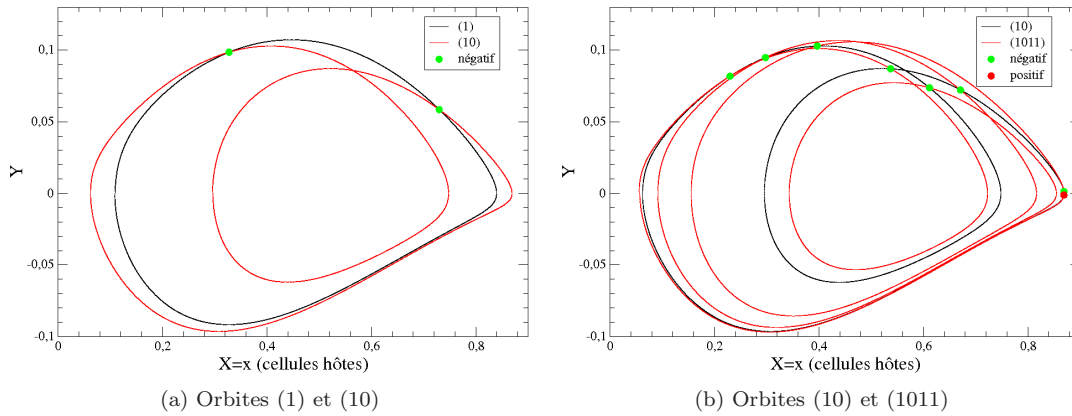


FIGURE 4.27 – Projection dans un plan régulier de deux couples d'orbites périodiques instables extraites de l'attracteur chaotique. 2 croisements négatifs sont observés entre les orbites (1) et (10) ; 7 négatifs et 1 positif sont trouvés entre les orbites (10) et (1011).

Ces nombres d'enlacements théoriques, calculés avec la matrice (4.5) sont égaux à ceux extraits numériquement. Nous avons vérifié que la matrice d'enlacement

$$M = \begin{bmatrix} 0 & -1 \\ -1 & -1 \end{bmatrix} \quad (4.8)$$

conduit bien aux nombres d'enlacements obtenus graphiquement. La matrice d'enlacement obtenue correspond au gabarit représenté Fig. 4.26 et décrit ainsi la topologie de l'attracteur solution du système (4.2). Pour illustrer que ce gabarit décrit la topologie globale de l'attracteur solution de notre système, nous représentons les intersections entre les différents couples d'orbites (Figs. 4.28). Un décompte graphique des intersections sur le gabarit conduit bien aux même nombre d'enlacements, soient

$$lk(1, 10) = \frac{1}{2}(-2) = -1 \quad \text{et} \quad lk(10, 1011) = \frac{1}{2}(-7 + 1) = -3. \quad (4.9)$$

Ce gabarit est topologiquement équivalent au gabarit décrivant l'attracteur spiral de Rössler.

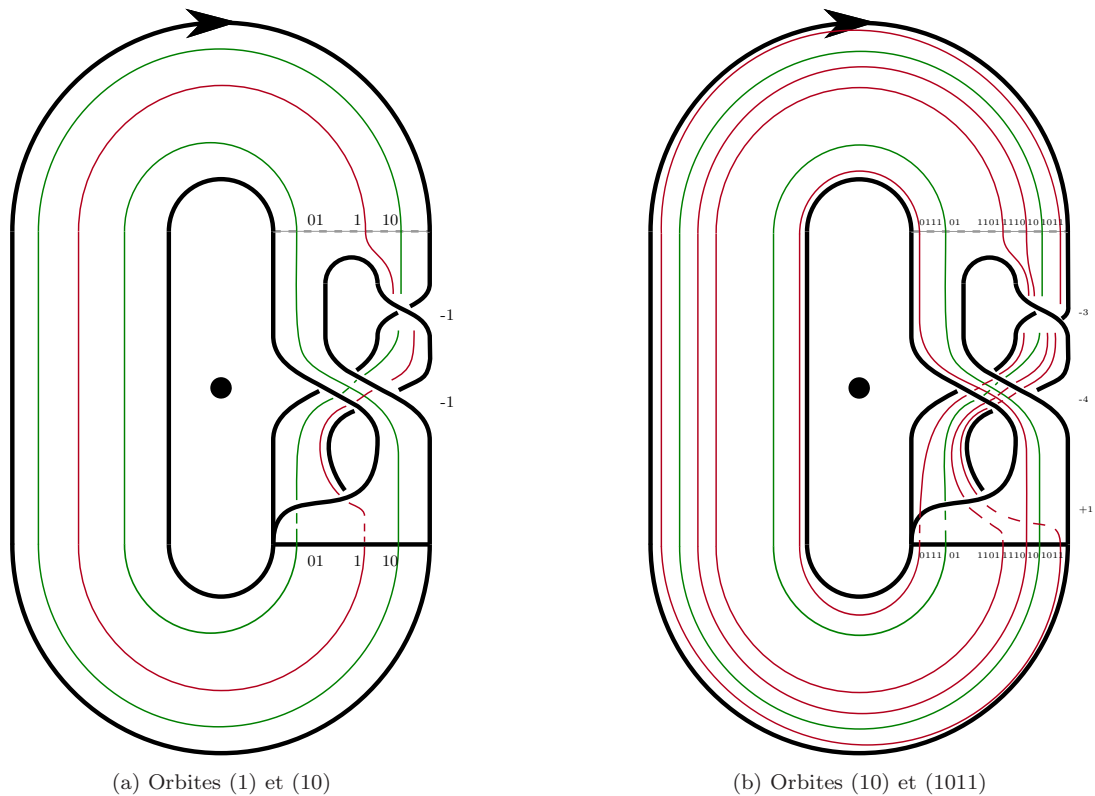


FIGURE 4.28 – Gabarit représentant l’attracteur chaotique solution du système (4.2) où sont représentés différents couples d’orbites périodiques.

### 4.3 Conclusion

Nous avons étudié les solutions d’un modèle simple de populations cellulaires en compétition proposé par De Pillis et Radunskaya. L’analyse de ce modèle composé de cellules hôtes, immunitaires effectrices et tumorales s’est fait selon deux grands axes : l’analyse des bifurcations lorsque les paramètres sont variés et l’identification de la topologie d’un attracteur chaotique. Nous avons montré qu’en utilisant les diagrammes de bifurcations, l’influence des valeurs de certains paramètres du système pouvait être déterminée. Nous avons montré que l’augmentation du taux de croissance  $\rho_1$  des cellules hôtes permettait de promouvoir la prolifération de ces dernières jusqu’à ce qu’elles atteignent leur valeur maximale et la conserve sur de longues durées. Ces périodes de latence tumorale correspondent à des états où le micro-environnement contient (temporairement) la croissance tumorale. En contrepartie, ces longues durées pour lesquelles le site est essentiellement peuplé de cellules saines (hôtes), laissent place à des phases de forte prolifération tumorale s’accompagnant d’une extinction de la population de cellules hôtes. Ces phases s’apparentent aux évolutions de cancers fulgurants observées cliniquement. Même si ce modèle est relativement simple, il permet de mieux comprendre la dynamique de croissance tumorale, ce que nous allons encore développer dans la seconde partie de cette thèse. Les résultats obtenus par notre analyse, quoique qualitatifs, nous montrent bien le rôle du micro-environnement dans la croissance tumorale et que l’impact du système immunitaire sur la croissance tumorale dépend du paramètre considéré ( $\alpha_{32}$ ,  $\alpha_{23}$  ou  $\rho_2$ ). Dans ce modèle, certaines interactions entre des types cellulaires et la population tumorale n’ont pas été prises en compte. Il doit donc être étendu pour mieux comprendre la dynamique tumorale et l’influence de certains paramètres sur la croissance tumorale.



# Bibliographie

- [1] L. M. MERLO, J. W. PEPPER, B. J. REID & C. C. MALEY, Cancer as an evolutionary and ecological process, *Nature Review Cancer*, **6**, 924-935, 2006.
- [2] M. EISEN, *Mathematical models in cell biology and cancer chemotherapy*, Springer-Verlag, Berlin, 1979.
- [3] B. F. DIBROV, A. M. ZHABOTINSKY, Y. A. NAYFALEH, M. P. ORLOVA & L. I. CHURIKOVA, Mathematical model of cancer chemotherapy. Periodic schedules of phase-specific cytotoxic-agent administration increasing the selectivity of therapy, *Mathematical Biosciences*, **73** (1), 1-31, 1985.
- [4] H. KNOLLE, *Cell kinetic modelling and the chemotherapy of cancer*, Springer-Verlag, Berlin, 1988.
- [5] M. R. OWEN & J. A. SHERRATT, Modelling the macrophage invasion of tumours : effects on growth and composition, *IMA Journal of Mathematics Applied in Medicine & Biology*, **15**, 165-185, 1998.
- [6] L. G. DE PILLIS, A. E. RADUNSKAYA, A mathematical tumor model with immune resistance and drug therapy : an optimal control approach, *Journal of Theoretical Medicine*, **3**, 79-100, 2001.
- [7] L. G. DE PILLIS, A. RADUNSKAYA, The dynamics of an optimally controlled tumor model : a case study, *Mathematical and Computer Modelling*, **37**, 1221-1244, 2003.
- [8] C. LETELLIER, F. DENIS, L. AGUIRRE, What can be learned from a simple cancer model ?, *Journal of Theoretical Biology*, **322**, 7-16, 2013.
- [9] M. ITIK & S. P. BANKS, Chaos in three-dimensional cancer model, *International Journal of Bifurcation and Chaos*, **20**, 71-73, 2010.
- [10] C. STEGEMANN, P. C. RECH, Organization of the dynamics in a parameter plane of a tumor growth mathematical model, *International Journal of Bifurcation and Chaos*, **24**(2), 1450023, 2014.
- [11] A. G. LÓPEZ, J. SABUCO, J. M. SEOANE, J. DUARTE, C. JANUÁRIO, M. A. F. SANJUÁN, Avoiding healthy cells extinction in a cancer model, *Journal of Theoretical Biology*, **349**, 74-81, 2014.
- [12] E. BIANCO-MARTINEZ, M. S. BAPTISTA & C. LETELLIER, Symbolic computations of nonlinear observability, *Physical Review E*, **91**, 062912, 2015.
- [13] C. LETELLIER, Dynamiques BioMédicales non Linéaires, cours Master M2 IBIOM, 2011.
- [14] C. LETELLIER, Le chaos dans la nature, *Vuibert*, 2006.
- [15] C. LETELLIER, J. MAQUET, H. LABRO, L. LE SCELLER, G. GOUESBET, F. ARGOUL & A. ARNÉODO, Analyzing chaotic behaviour in a Belousov-Zhabotinskii reaction by using a global vector field reconstruction, *Journal of Physical Chemistry A*, **102**, 10265-10273, 1998.
- [16] C. LETELLIER, P. DUTERTRE & B. MAHEU, Unstable periodic orbits and templates of the Rössler system : toward a systematic topological characterization, *Chaos*, **5** (1), 271-282, 1995.
- [17] O. E. RÖSSLER. Chaotic behavior in simple reaction system, *Zeitschrift für Naturforschung A*, **31**, 259-264, 1976.
- [18] N. B. TUFILLARO, T. ABBOTT & J. REILLY, *An experimental approach to nonlinear dynamics and chaos*, Addison-Wesley, New York, 1992.
- [19] M. ROSALIE, C. LETELLIER, Systematic template extraction from chaotic attractors : I. Genus-one attractors with an inversion symmetry *Journal of Physics A*, **46**, 375101, 2013.

- [20] L. LE SCHELLER, C. LETELLIER & G. GOUESBET, Algebraic evaluation of linking numbers of unstable periodic orbits in chaotic attractors, *Physical Review E*, **49** (5), 4693-4695, 1994.
- [21] M. ROSALIE. *Lois de composition de surfaces branchées pour la description d'attracteurs chaotiques bornés par des tores de genre élevé*, Ph.D. Thesis, Université de Rouen, 2014.
- [22] C. LETELLIER. *Caractérisation topologique et reconstruction d'attracteurs étranges*, Ph.D. Thesis, Université de Paris VII, 1994.
- [23] J. D. FARMER, J. P. CRUTCHFIELD, H. FRÉLING, N. H. PACKARD & R. S. SHAW, Power spectra and mixing properties of strange attractors, *Annals of the New York Academy of Sciences*, **357**, 453-472, 1980.

## Troisième partie

# Modélisation mathématique d'un système à quatre équations différentielles ordinaires



# Chapitre 5

## Angiogenèse

Pour aller plus loin dans la compréhension des mécanismes sous-jacents au développement des cancers, il faut mettre en présence tous les acteurs essentiels intervenant dans le processus cancéreux. Dans la plupart des tumeurs solides, l'invasion tissulaire et la survenue de métastases est une étape clé de la croissance tumorale et est associée à un mauvais pronostic [1]. Cette étape résulte de la mise en place de nouveaux vaisseaux (sanguins et/ou lymphatiques) à partir de vaisseaux pré-existants, connue sous le nom de *néo-angiogenèse tumorale* [2]. Une fois la néo-angiogenèse tumorale déclenchée par l'hypoxie tumorale, les cellules tumorales deviennent plus agressives [3]. En effet, au delà d'un certain diamètre tumoral (entre 400 et 600  $\mu\text{m}$  [4]), de nombreuses cellules tumorales entrent dans un état hypoxique et déclenchent la néo-angiogenèse tumorale. Lorsque les cellules à l'intérieur de la tumeur sont hypoxiques il y a un ralentissement de la croissance tumorale qui peut mener à l'arrêt de la croissance (lorsque la tumeur atteint 2 mm de diamètre [5]) si la néo-angiogenèse tumorale n'est pas provoquée. L'apport supplémentaire de ressources (oxygène et nutriments) par les néo-vaisseaux permet aux cellules tumorales de proliférer avec un taux de croissance augmenté et la néo-vascularisation ouvre de nouvelles voies pour l'invasion tissulaire et métastatique. Le passage de la phase avasculaire à la phase vasculaire correspond à la « bascule angiogénique » (un dynamicien parlerait de bifurcation). Cette bascule angiogénique ne pourrait exister sans les cellules endothéliales à l'origine des nouveaux vaisseaux sanguins. Pour mettre au point un modèle de croissance tumorale reproduisant la néo-angiogenèse tumorale nous devons dans un premier temps comprendre les mécanismes qui permettent la formation des néo-vaisseaux sanguins et les conséquences sur la croissance tumorale. Pour modéliser la bascule angiogénique et la phase vasculaire de croissance tumorale, nous devons comprendre les mécanismes de formation des vaisseaux sanguins, leur caractéristiques et leur rôle dans la tumorigenèse.

### 5.1 Les vaisseaux sanguins : généralités

L'apport en oxygène, nutriments et l'évacuation des déchets dans les organes se fait grâce au réseau vasculaire composée des vaisseaux sanguins (artères, veines et capillaires) et lymphatiques. Les vaisseaux sanguins, tels que les artères et les veines, sont composés de trois feuillets. De l'intérieur vers l'extérieur, nous distinguons (Fig. 5.1) :

- l'*intima* désignant la tunique interne du vaisseaux est composée de l'*endothélium* (surface biocompatible pour le sang afin d'éviter le déclenchement de la coagulation et composé de cellules endothéliales), l'*endartère*, la *limitante élastique interne* qui sépare l'intima et la média ;
- la *média* correspond à la superposition de couches concentriques constituées de cellules musculaires lisses, de tissu conjonctif (fibres de collagènes, fibres élastiques et matrice extra-cellulaire) et de péricytes ;
- l'*adventice* est la couche externe de l'artère, elle repose sur la *limitante élastique externe* et est constituée de tissu conjonctif organisé dans le sens longitudinal [6, 7].

Les capillaires sanguins quant à eux sont composés de cellules endothéliales et de péricytes.

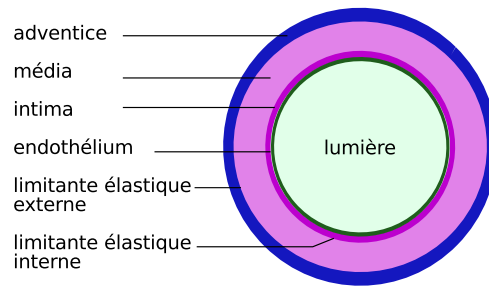


FIGURE 5.1 – Coupe transversale schématique d'une artère.

Les cellules endothéliales, issues de la différenciation<sup>1</sup> des cellules souches du mésoderme (Fig. 5.2), des cellules dérivées de la moelle osseuse ou de la division des cellules endothéliales des vaisseaux pré-existants [8], forment donc le revêtement interne des vaisseaux sanguins. Elles tapissent entièrement le système vasculaire et sont en contact direct avec le sang. Du fait de leur position, elles contrôlent l'entrée et la sortie de substances dans l'écoulement sanguin [10, p. 1279]. Elles permettent donc de distribuer les nutriments et l'oxygène à l'ensemble des cellules du corps humains [9, p. 40]. Ces dernières pour recevoir convenablement ces substances, doivent se trouver à moins de 200 micromètres d'un vaisseau sanguin [11], cette distance correspondant à la limite de diffusion de l'oxygène.

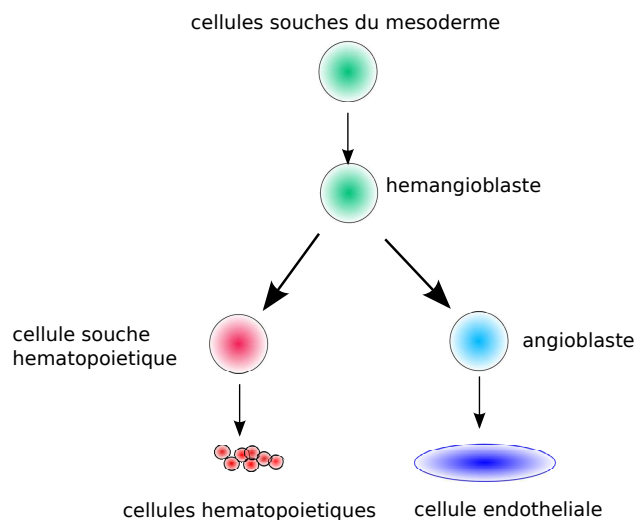


FIGURE 5.2 – Différenciation des cellules souches du mésoderme en cellules endothéliales.

Les vaisseaux sanguins sont formés au cours de deux processus : la *vasculogenèse* et l'*angiogenèse* [12, p. 501]. La vasculogenèse se déroule lors de l'embryogenèse et aboutit à la formation d'un premier réseau vasculaire immature. La modification de ce plexus et la création de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux existants est appelée angiogenèse [7]. Nous ne nous intéresserons ici qu'à l'angiogenèse et ne discuterons pas de la lymphangiogenèse.

Chez l'adulte, dans des conditions physiologiques, seulement 0,01% des cellules endothéliales subissent des divisions cellulaires, les autres conservant leur capacité à migrer et à se diviser : elles sont alors dites en phase de quiescence<sup>2</sup> [13], phase durant laquelle elles ne sont pas sollicitées par l'organisme. Elles reprennent la phase G1 du cycle cellulaire et peuvent être amenées à doubler leur taux de prolifération pendant plusieurs jours, lorsque l'organisme les sollicite [10, p. 1279-1283] :

- pour des situations physiologiques telles que le développement embryonnaire, la réparation des vaisseaux existants ayant leur paroi endommagée comme par exemple lors de la cicatrisation, la

1. La différenciation permet la spécialisation cellulaire [9, p. 18].

2. La quiescence correspond à un état de repos dans lequel la cellule ne se divise plus. Les cellules sont bloquées au stade G0 du cycle cellulaire (voir Annexe A).

reconstruction du revêtement de l'utérus lors des cycles menstruels chez la femme, ou encore la création de nouveaux vaisseaux depuis le stade embryonnaire jusqu'à la mort ;

- pour des situations pathologiques telles que le diabète, l'arthrite rhumatoïde ou le cancer. Les cellules endothéliales jouent un rôle essentiel dans le processus tumoral. Elles permettent grâce à l'angiogenèse de satisfaire les besoins en nutriments et oxygène de la tumeur ; ce qui lui permet de reprendre sa croissance au-delà de  $8 \text{ mm}^3$ . Le second rôle joué par ces cellules intervient dans l'apparition des métastases. Une cellule de la tumeur primaire rompt ses jonctions d'adhésions avec ses voisines et migre grâce à la circulation sanguine vers un autre site, où elle se fixe. Si les conditions environnementales nécessaires à son développement sont réunies, elle prolifère pour former un second foyer tumoral. Les cellules endothéliales ne parviennent pas à redevenir quiescentes dans l'angiogenèse tumorale, ce qui pose un problème du point de vue de la structure et de la fonction de ces néo-vaisseaux : ils sont immatures, dilatés, tortueux et perméables. Ces caractéristiques induisent un écoulement sanguins plus lent (comparé à celui des vaisseaux « normaux »), irrégulier et parfois turbulent [14].

Ces fonctions (cicatrisation, métastases) sont rendues possibles grâce à la mise en place de nouveaux vaisseaux à partir des vaisseaux pré-existants, connue sous le nom de *néo-angiogenèse*. Ces néo-vaisseaux peuvent se développer selon :

- le *bourgeonnement* (spouting angiogenesis) qui correspond à la croissance de nouveaux vaisseaux sur des vaisseaux pré-existants est le premier mécanisme d'angiogenèse à être identifié [15, 16, 17]. Les cellules endothéliales sont activées par des facteurs pro-angiogéniques regroupés sous le nom de TAF (« Tumor Angiogenesis Factor »), ce qui conduit à une perte de jonctions d'adhésion entre ces cellules, une diminution du tonus vasculaire et une modification de la morphologie des cellules endothéliales. Puis il y a production d'enzymes protéolytiques, connues sous le nom de métalloprotéines matricielles (MMP), qui dégradent la membrane basale et la matrice extra-cellulaire entourant le capillaire [18]. Tout ceci augmente la perméabilité des vaisseaux. Il y a ensuite une migration orientée (vers les zones sécrétant les facteurs pro-angiogéniques) et une prolifération de cellules endothéliales pour former un bourgeon, qui se creuse ensuite pour laisser apparaître une lumière vasculaire. La zone de prolifération des cellules endothéliales se situe à l'arrière de l'amas cellulaire formant l'extrémité du bourgeon (Fig. 5.3).

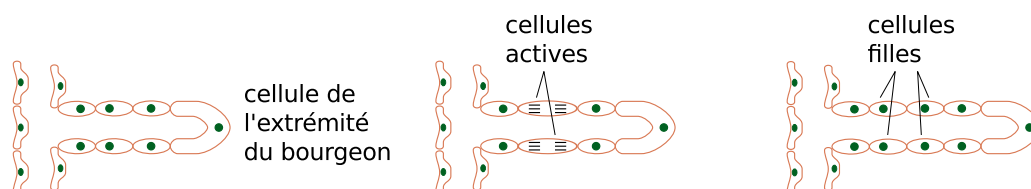


FIGURE 5.3 – Schéma de la formation d'un bourgeon vasculaire. Extrait de Anderson *et al* [19].

Les cellules endothéliales prolifèrent jusqu'à ce que le bourgeon rencontre un autre vaisseau, tandis que le néo-vaisseau recrute des péricytes et des cellules musculaires lisses pour se stabiliser et devenir mature (Fig. 5.4a) [20, 21] ;

- l'*intussusception* (intussusceptive angiogenesis), correspondant à un remodelage vasculaire, est un concept récent [22, 23]. Il désigne la formation sur une très courte durée, de quelques minutes à quelques heures, de deux nouveaux vaisseaux sanguins à partir d'un seul. Dans un premier temps, il y a formation d'une aire de contact entre les deux feuillets opposés de cellules endothéliales, puis réorganisation des jonctions endothéliales et stabilisation du pilier nouvellement formé ; il y a enfin croissance de celui-ci pour former un réseau capillaire (Fig. 5.4b). Dans ce procédé, les cellules endothéliales, contrairement au bourgeonnement où elles doivent proliférer, subissent simplement un remaniement de leur forme et de leur localisation spatiale [21, 23].
- le recrutement des *précurseurs de cellules endothéliales* ou *angioblastes* permettant aux néo-vaisseaux de croître grâce au recrutement de cellules qui circulent dans le flux sanguins [21].

La croissance des nouveaux vaisseaux sanguins pour satisfaire les besoins tissulaires est régulée par des facteurs anti- (activité anti-proliférante) et pro-angiogéniques (activité proliférante). Dans les conditions

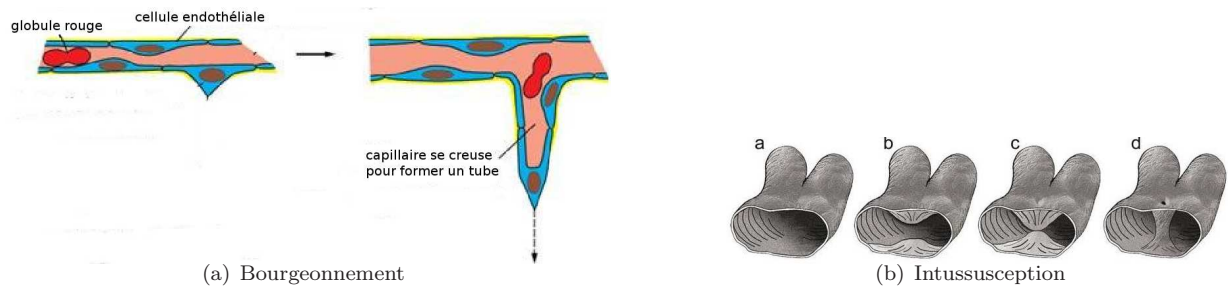


FIGURE 5.4 – Deux mécanismes de l’angiogénèse. (a) Formation d’un bourgeon vasculaire et (b) Étapes menant à la formation de deux vaisseaux par intussusception (extrait de [24]).

physiologiques (hors réparation des vaisseaux, cycle menstruel, etc), la sécrétion des facteurs pro- et anti-angiogéniques est à l’équilibre (Fig. 5.5a). Pour déclencher la néo-angiogénèse, que se soit dans les conditions physiologiques (cicatrisation, cycles menstruels) ou pathologiques, il faut un déséquilibre de cette balance au profit de la sécrétion des facteurs pro-angiogéniques, on parle alors de « bascule angiogénique »<sup>3</sup> (Fig. 5.5) [14]. Ce changement permet aux cellules endothéliales de passer de la phase de quiescence à la prolifération, entraînant l’initiation de la néo-angiogénèse.

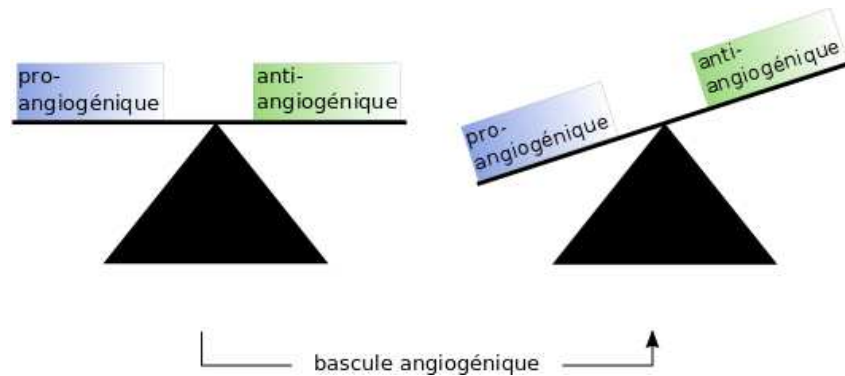


FIGURE 5.5 – La bascule angiogénique.

Il existe de nombreux facteurs pro- (regroupés sous le nom de TAF) et anti-angiogéniques. Sans faire de liste exhaustive, nous pouvons citer quelques uns de ces facteurs pro-angiogéniques :

- le PDGF (« Platelet-Derived Growth Factor ») est exprimé par les cellules endothéliales actives et agit sur les cellules de support (péricytes), il a un rôle chimiotactique et mitogène [25] ;
- le bFGF (« basic Fibroblast Growth Factor ») est un facteur de croissance multi-fonctionnel [26] et un agent chimiotactique et mitogène des cellules endothéliales [25] ;
- les membres de la famille du VEGF (« Vascular Endothelial Growth Factor » ou « Facteur de Croissance Endothélial Vasculaire ») ; cette famille compte plusieurs membres tels que le VEGF-A (le plus connu), -B, -C, -D, -E et PLGF (« Placental Growth Factor »). Il ne sera fait référence ici qu’au VEGF-A, facteur angiogénique majeur des cellules endothéliales dans les situations physiologiques et pathologiques. Le VEGF-A est responsable de la prolifération, la survie des cellules endothéliales et de l’augmentation de la migration des ces dernières [27]. Par la suite, le nom de VEGF sera utilisé pour VEGF-A. Le VEGF est sécrété en majorité par les cellules tumorales et sous l’influence de l’hypoxie via l’expression du facteur HIF-1<sup>4</sup> [26] ;
- l’interleukine-8, et l’angiogénine [28, p. 559][29] ;

et anti-angiogénique :

3. Le terme le plus souvent rencontré dans la littérature est switch-angiogénique (sic).

4. HIF pour Hypoxia Inducible Factor.

- l'angiostatine et l'endostatine induisent l'apoptose des cellules endothéliales et inhibent la migration de celles-ci [30, 25];
- les thrombospondines 1 et 2 qui sont des glycoprotéines de la matrice extra-cellulaire ayant également une activité pro-apoptotique et inhibant l'adhésion et la prolifération des cellules endothéliales [31, 32].

C'est donc la balance entre la sécrétion de ces différentes molécules qui dicte l'entrée dans une phase de prolifération des cellules endothéliales ou le maintien de ces cellules en phase de quiescence. Une dérégulation de cette balance au profit d'un déséquilibre momentané est la caractéristique essentielle des conditions physiologiques, contrairement à une dérégulation permanente qui est la caractéristique essentielle des conditions pathologiques.

## 5.2 Formations des vaisseaux : conditions physiologiques versus pathologiques

Prenons l'exemple de situations physiologiques où les cellules, en situation d'hypoxie cellulaire<sup>5</sup> sécrètent des protéines HIF-1 qui, à leur tour, stimulent la transcription du gène VEGF [34]. La protéine VEGF, une fois sécrétée, diffuse à travers les tissus et se fixe sur les récepteurs transmembranaires des cellules endothéliales (VEGFR-1 et -2 pour le VEGF) formant les vaisseaux sanguins. Cette liaison induit un signal intracellulaire qui stimule les cellules endothéliales et leur permet de proliférer. Les cellules endothéliales se multiplient et migrent par chimiotactisme [19] vers les cellules « émettrices » de facteurs pro-angiogéniques (ici le VEGF). Les récepteurs situés sur un côté des cellules endothéliales détectent une concentration en agent chimique, différente de celle des récepteurs implantés sur l'autre côté de la cellule [25]. Si l'agent chimique est un chimiotactique alors la cellule endothéliale se dirige du côté où la concentration est la plus forte [25]. Une fois les nouveaux vaisseaux formés et l'irrigation des cellules en manque d'oxygène mise en place, le taux d'oxygène dans le sang augmente induisant une diminution du taux de HIF-1 circulant et l'expression du gène VEGF retourne enfin à des taux très faibles [10, p. 1282]. C'est donc la présence successive de facteurs pro- et anti-angiogéniques qui contrôle la production de VEGF et donc des cellules endothéliales.

Dans les situations pathologiques telles que le cancer, lorsque la tumeur atteint un volume de 1 à 2 mm<sup>3</sup>, les cellules tumorales se trouvant à l'intérieur de la masse tumorale se situent à plus de 0.2 mm de distance des vaisseaux sanguins. L'oxygène et les nutriments commencent à manquer, la limite de diffusion de l'oxygène et des nutriments étant atteinte, une situation hypoxique se met en place [21] et les cellules tumorales rentrent en phase de quiescence ou de mort cellulaire programmée [28, p. 556]. S'en suivent les mêmes mécanismes que pour les situations physiologiques avec toutefois la grande différence que, lorsque le taux d'oxygène dans le sang ré-augmente, le taux de HIF-1 ne diminue pas et les protéines VEGF continuent d'être sécrétées [35] (Fig. 5.6) : ainsi, les vaisseaux continuent de croître.

## 5.3 Cellules endothéliales et cancer

### 5.3.1 Histoire

Le rôle prépondérant du réseau vasculaire dans la croissance et le développement des cancers a été soupçonné dès le milieu du XIX<sup>e</sup> siècle [36]. En 1865, Thiersch déclenche dans l'environnement tumoral la formation de nouveaux vaisseaux à partir de capillaires pré-existant [37] Dix ans plus tard, Boll suggère que la cancérogenèse repose en grande partie sur la néo-vascularisation [38]. Les techniques d'analyse quantitative et de microscopie de l'époque ne permettaient pas d'obtenir des résultats probants quant à la caractérisation du réseau vasculaire au cours de la tumorigenèse [36] : impossibilité de compter la densité de vaisseaux, problème de coloration, etc. Il faut attendre près de cinquante ans pour que des travaux *in vivo* soient réalisés pour tenter de révéler une corrélation entre la néo-angiogenèse et la croissance tumorale [36, 39].

---

5. L'hypoxie se définit par une diminution de la concentration en oxygène dans le sang [33, p. 511], alors que l'hypoxie cellulaire se traduit par un manque d'apport en oxygène dans les cellules.

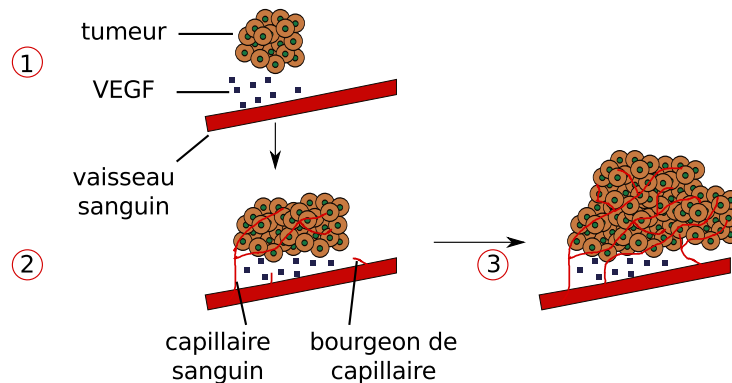


FIGURE 5.6 – Le processus d’angiogènèse tumorale.

En 1939, à la suite de leur expérience sur l’inoculation d’une tumeur de Brown-Pearce dans la chambre antérieure d’œil de lapins, A. G. Ide, N. H. Baker et S. L. Warren pensent que des facteurs spécifiques devraient être sécrétés par les tumeurs dans le but de stimuler la croissance de nouveaux vaisseaux [39]. En 1945, G. H. Algire et H. W. Chalkley montrent que la croissance rapide de la tumeur était dépendante du développement d’un support vasculaire autour et à l’intérieur de la tumeur [36] : les tumeurs avaient la capacité de faire croître continuellement de nouveaux capillaires provenant de l’hôte et une substance sécrétée par la tumeur permettait cela (même conclusion que [39]). Ils considèrent comme très probable que la différence première entre les cellules tumorales et saines réside dans leur capacité à provoquer la prolifération continue de la vascularisation [36] (aujourd’hui la néo-vascularisation tumorale fait partie des dix caractéristiques essentielles d’une cellule tumorale [40, 41]).

En 1966, J. Folkman, P. Cole et S. Zimmerman montrèrent qu’une tumeur implantée dans un organe isolé<sup>6</sup> et perfusé voit sa croissance s’arrêter quand elle atteint un diamètre de 3-4 mm [42]. Ainsi, une tumeur implantée dans un organe qui ne possède pas de système de vascularisation voit sa croissance s’interrompre au-delà d’une certaine taille. Des expériences ultérieures montrent que la croissance tumorale ne peut pas être maintenue sans néo-vascularisation de la tumeur [43]. Après cette découverte il semble donc normal qu’une tumeur ne puisse pas se développer indéfiniment dans un organe isolé. À la fin des années 60, des études menées sur le hamster mettent en lumière qu’il existerait probablement des « substances humorales » produites par les cellules tumorales qui déclencheraient la prolifération des cellules endothéliales [44].

En 1971, J. Folkman propose que la croissance tumorale est dépendante de l’angiogènèse donc des cellules endothéliales [5, 45] : la tumeur ne pourrait pas croître au-delà de 1 à 2 mm<sup>3</sup> sans un recrutement de nouveaux vaisseaux sanguins. Une fois ce volume atteint, elle entrerait dans une phase de dormance mais resterait viable sauf s’il y a un recrutement préalable de vaisseaux sanguins (néo-angiogènèse). Il nomme le passage de l’état non vascularisé à vascularisé, *bascule angiogénique* [46]. Il suggère également que la tumeur sécrète des facteurs solubles en direction des cellules endothéliales avoisinantes ; ces facteurs favoriseraient la mitose et donc la prolifération des cellules endothéliales vers la tumeur et seraient, ainsi, responsables de l’angiogènèse tumorale. La même année, il réussit à isoler un de ces facteurs, qu’il nomma « Tumor-Angiogenesis Factor » (TAF) [47]. Cette découverte lui permet de poser les premiers jalons d’un nouveau domaine de recherche : l’« anti-angiogènèse ». En effet, il propose d’approfondir les connaissances sur les mécanismes de l’angiogènèse tumorale, car cette dernière pourrait avoir une importance thérapeutique « potentielle ». Il est le premier à parler de la prévention de la néo-angiogènèse tumorale, qu’il nomme « anti-angiogènèse » [5, 47]. Il affirme que des traitements anti-angiogéniques puissent être utilisés en complément de l’immunothérapie et qu’ils puissent se trouver sous forme d’anticorps contre le TAF (méthode utilisée aujourd’hui dans les traitements anti-angiogéniques) [5, 48].

En 1974, J. Folkman propose deux étapes à la croissance tumorale, une phase dite « avasculaire » durant laquelle la tumeur se développe jusqu’à atteindre un diamètre d’environ 1 à 2 mm. Si aucune vascularisation n’est mise en place la tumeur entre alors en phase de dormance durant laquelle les cellules

6. Un organe isolé se dit d’un organe que l’on a retiré chirurgicalement d’un organisme pour l’étudier individuellement.

voient leur activité métabolique diminuée mais elles peuvent à tout moment reprendre leur forte prolifération. La seconde phase est dite « vasculaire », et débute lorsque de nouveaux vaisseaux provenant du réseau vasculaire de l'hôte atteignent la tumeur et la pénètrent, ce qui conduit la population de cellules tumorales à reprendre sa croissance mais d'une manière beaucoup plus rapide que celle observée durant la phase avasculaire [49].

L'identification du premier TAF dans les années 80, le bFGF<sup>7</sup>, contribue au développement de la recherche dans les traitements anti-angiogéniques [50]. La découverte de facteurs pro-angiogéniques tels que le VEGF ou le PDGF<sup>8</sup> sécrétés par la tumeur et favorisant l'angiogenèse tumorale confirme aujourd'hui la deuxième hypothèse de Folkman [45].

### 5.3.2 Impact sur le système immunitaire

Lors de la réponse immunitaire (pour plus de détails voir Annexe. B), c'est la fonction cytotoxique des cellules immunitaires effectrices qui est privilégiée. Mais cette fonction est influencée par l'hypoxie tumorale et la baisse du potentiel hydrogène (pH) de l'environnement tumoral [51]. Comme nous l'avons vu, la prolifération des cellules endothéliales lors de la néo-angiogenèse tumorale fait intervenir le VEGF. Il a été montré que ce dernier joue un rôle important dans l'induction de l'immunosuppression<sup>9</sup> tumorale [27, 52, 53], mécanisme principal d'échappement des cancers au système immunitaire. La liaison du VEGF-A à son récepteur VEGFR-1 active ce dernier. L'activation du récepteur VEGFR-1 inhibe la transcription du facteur de transcription impliqué dans la régulation de la réponse immunitaire : la protéine NF- $\kappa$ B<sup>10</sup>. Cette inhibition empêche la maturation des cellules dendritiques [27, 52, 54], responsables de la présentation des antigènes aux lymphocytes T naïfs. Si cette présentation est insuffisante ou inefficace, la réponse immunitaire adaptative ne se met pas en place (aucune cellule immunitaire effectrices n'est « fabriquée ») et la tumeur peut échapper au système immunitaire. Ainsi, il y a une relation inverse entre la néo-angiogenèse tumorale et les cellules T effectrices infiltrant la tumeur [55] et une corrélation entre la néo-angiogenèse tumorale et l'immunosuppression [56].

Les cellules dendritiques immatures favorisent la prolifération des lymphocytes T régulateurs  $L_{T_{reg}}$  aux dépens des lymphocytes effecteurs. Les  $L_{T_{reg}}$  jouent un rôle dans la limitation de la réponse immunitaire anti-tumorale et dans la promotion de la tolérance des cellules immunitaires face aux cellules tumorales. Les  $L_{T_{reg}}$  favorisent la sécrétion d'IL-10<sup>11</sup>, cytokine anti-inflammatoire réduisant la réponse immunitaire, et régulent positivement le PD-1 [57]. Les  $L_{T_{reg}}$  inhibent les fonctions des cellules immunitaires effectrices, ils peuvent bloquer l'action des  $L_{T_c}$  et empêcher l'activation des  $L_{T_h}$  par les cellules dendritiques [28, p. 669]. Les  $L_{T_{reg}}$  peuvent servir d'indicateur à visée pronostic ; un rapport  $\frac{CD8^+}{L_{T_{reg}}}$  élevé est un bon indicateur de la survie prolongée du patient [58]. Ainsi, les  $L_{T_{reg}}$  par leur action sur le système immunitaire augmentent l'immunosuppression.

Lors de la néo-angiogenèse, il y a également recrutement des macrophages associés à la tumeur<sup>12</sup> ou « Tumor-Associated Macrophages » (TAM) et de cellules myéloïdes immatures ou « Myeloid-Derived Suppressor Cells » (MDSC) capables d'inhiber des effecteurs tumoraux via la production de facteurs suppresseurs [52]. Les macrophages normalement impliqués dans la destruction des tumeurs, promeuvent celle-ci lorsque les mécanismes d'immunosuppression sont déclenchés en favorisant l'angiogenèse [59]. Le pourcentage de TAM dans la tumeur est corrélé positivement avec l'angiogenèse tumorale donc avec le potentiel métastatique de la tumeur [59]. Une forte densité de TAM dans les zones hypoxiques induirait également une diminution de la survie du patient [26]. Ainsi l'hypoxie qui entraîne le processus de néo-vascularisation est le principal responsable de la mise en place des mécanismes d'échappement au système immunitaires.

---

7. basic Fibroblast Growth Factor.

8. Platelet Derived Growth Factor.

9. Correspond à l'atténuation ou à la suppression des réactions immunitaires de l'organisme.

10. Nuclear Factor  $\kappa$ B.

11. Inter Leukine 10.

12. Macrophages présents dans le tissu néoplasique.

### 5.3.3 Traitements

Les travaux menés depuis le début du XIX<sup>e</sup> siècle sur l'angiogenèse ont permis, dans un premier temps, de comprendre les mécanismes et les acteurs impliqués dans ce processus essentiel à la croissance tumorale, puis, par la suite, de développer des traitements anti-angiogéniques utilisés seuls ou en association avec des traitements cytotoxiques (radiothérapie, chimiothérapie, etc) [60]. Les molécules anti-angiogéniques peuvent inhiber la prolifération des cellules endothéliales dans le lit tumoral ou induire l'apoptose de ces cellules [61], induisant, par conséquent, l'apoptose des cellules tumorales et la régression de la masse tumorale. Plusieurs molécules anti-angiogéniques ont montré un effet sur l'immunosuppression associée au cancer. En effet, elles diminueraient la présence de cellules immuno-suppressives dans le micro-environnement tumoral et de molécules inhibitrices des lymphocytes T [56]. Elles permettraient également de réorienter la réponse immunitaire vers un profil Th1, plus adapté pour stimuler la réponse anti-tumorale. En agissant sur la liaison entre VEGF et VEGFR-2, ces molécules « normalisent » transitoirement les vaisseaux tumoraux, diminuent les gradients de pression interstitielle et hydrostatique dans la tumeur, améliorent le débit sanguin, la perfusion et l'oxygénation [61, 18] et augmentent la pénétration des molécules de haut poids moléculaire [56]. L'hypoxie étant un des facteurs impliqué dans la résistance des cellules tumorales aux traitements [62], sa diminution permet d'améliorer l'oxygénation, et de diminuer la résistance des cellules tumorales aux radiations et aux médicaments cytotoxiques [63, 64]. L'effet principal étant d'augmenter l'efficacité des thérapies utilisant des radiations ionisantes ou des molécules de chimiothérapie [51]. Ainsi il y a une meilleure distribution des thérapies ciblant les cellules tumorales [64]. Mais ces traitements anti-angiogéniques n'ont pas montré leur bénéfice en terme de survie sur tous les cancers [56, 63]. Néanmoins, la survie est augmentée dans le cancer du rein [65] et la combinaison chimiothérapie et traitement anti-angiogénique dans le cancer colo-rectal, a permis d'augmenter la survie à long terme pour les patients traités [51]. Les molécules utilisées, agissent sur un acteur de la voie de signalisation du VEGF (par exemple, elles bloquent un récepteur spécifique) et non sur la totalité de la cascade, ce qui permet la poursuite de la néo-angiogenèse tumorale et diminue l'efficacité du traitement anti-angiogénique choisi [63].

## 5.4 Conclusion

Nous avons vu dans ce chapitre que la néo-angiogenèse tumorale est un évènement clé du processus de cancérogenèse. Elle est caractéristique de la phase vasculaire de croissance tumorale et elle permet à la masse tumorale de reprendre et d'accélérer sa prolifération au-delà de 2mm de diamètre. Elle est l'instigatrice de l'invasion tissulaire et métastatique et renseigne sur l'avancement de la maladie : une tumeur vascularisée semble liée à un pronostic moins favorable pour la patient. Il est donc essentiel si nous voulons obtenir un modèle des plus réalistes de prendre en compte cette spécificité. Comme nous l'avons vu la formation des néo-vaisseaux se fait grâce aux cellules endothéliales qui appartiennent au micro-environnement et interagissent fortement avec les cellules tumorales. C'est cette population de cellules que nous devons incorporer au système à trois équations pour obtenir une modélisation des deux phases de la croissance tumorale (avasculaire et vasculaire).

# Bibliographie

- [1] R. P. DEMATTEO, J. J. LEWIS, D. LEUNG, S. S. MUDAN, J. M. WOODRUFF, M. F. BRENNAN, Two hundred gastrointestinal stromal tumors : recurrence patterns and prognostic factors for survival, *Annals of Surgery*, **231** (1), 51-58, 2000.
- [2] N. WEIDNER, J. P. SEMPLE, W. R. WELCH, J. FOLKMAN, Tumor angiogenesis and metastasis - correlation in invasive breast carcinoma, *The New England Journal of Medicine*, **324** (1), 1-8, 1991.
- [3] J. FOLKMAN, Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis, *Seminars in Oncology*, **6** (S6), 15-18, 2002.
- [4] K. GROEBE, W. MUELLER-KLIESSER, On the relation between size of necrosis and diameter of tumor spheroids, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, **34** (2), 395-401, 1996.
- [5] J. FOLKMAN, Tumor angiogenesis : therapeutic implications, *The New England Journal of Medicine*, **18**, 1182-1186, 1971.
- [6] A. CHAGRAOUI, *Physiologie de la circulation veineuse et artérielle*, Cours de Master M2 IBIOM, 2011.
- [7] G. L. SEMENZA, Vasculogenesis, angiogenesis, and arteriogenesis : mechanisms of blood vessel formation and remodeling, *Journal of Cellular Biochemistry*, **102**, 840-847, 2007.
- [8] R. K. JAIN, Molecular regulation of vessel maturation, *Nature*, **9**, 685-693, 2003.
- [9] M. DELEHEDDE, Que sait-on du cancer ?, *EDP Sciences*, 2006.
- [10] B. ALBERTS, A. JOHNSON, J. LEWIS, M. RAFF, K. ROBERTS, P. WALTER, *Biologie Moléculaire de la Cellule*, Médecine-Sciences, Flammarion, Paris, 2004.
- [11] P. CARMELIET, R. K. JAIN, Angiogenesis in cancer and other diseases, *Nature*, **407**, 249-257, 2000.
- [12] S.-F. GUILBERT, Biologie du développement, *De Boeck*, 2004.
- [13] E. M. CONWAY, D. COLLEN, P. CARMELIET, Molecular mechanisms of blood vessel growth, *Cardiovascular Research*, **49**, 507-521, 2001.
- [14] G. BERGERS, L. E. BENJAMIN, Tumorigenesis and the angiogenic switch, *Nature Reviews : Cancer*, **3**, 401-410, 2003.
- [15] J. MEYER, Ueber die Neubildung von Blutgefässes. in Plastischen exudaten seröser membranen und in Hautwunder, *Ann Charité*, **4**, 41-140, 1853.
- [16] D. H. AUSPRUNK, J. FOLKMAN, Migration and proliferation of endothelial cells in performed and newly formed blood vessels during tumor angiogenesis, *Microvascular Research*, **14**, 53-65, 1977.
- [17] D. RIBATTI, E. CRIVELLATO, "Sprouting angiogenesis", a reappraisal, *Developmental Biology*, **372**, 157-165, 2012.
- [18] M. SCIANNA, C. G. BELL, L. PREZIOSI, A review of mathematical models for the formation of vascular networks, *Journal of Theoretical Biology*, 2013.
- [19] A. R. A. ANDERSON, M. A. J. CHAPLAIN, Continuous and discrete mathematical models of tumor-induced angiogenesis, *Bulletin of Mathematical Biology*, **60**, 857-900, 1998.
- [20] S. DESHAYES, Synthèse de nanoparticules spécifiques pour le ciblage et l'imagerie de l'angiogenèse tumorale, Thèse de doctorat, Université de Bordeaux 1, 2009.

- [21] F. HILLEN, A. W. GRIFFIOEN, Tumour vascularization : sprouting angiogenesis and beyond, *Cancer Metastasis Review*, **26**, 489-502, 2007.
- [22] J. H. CADUFF, L. C. FISCHER, P. H. BURRI, Scanning electron microscope study of the developing microvasculature in the postnatal rat lung, *The Anatomical Record*, **216**, 154-164, 1986.
- [23] P. H. BURRI, M. R. TAREK, A novel mechanism of capillary growth in the rat pulmonary micro-circulation, *The Anatomical Record*, **231**, 35-45, 1990.
- [24] P. H. BURRI, R. HLUSHCHUK, V. DJONOV, Intussusceptive angiogenesis; its emergence, its characteristics, and its significance, *Developmental Dynamics*, **228**, 474-488, 2004.
- [25] M. J. PLANCK, B. D. SLEEMAN, Tumour-induced angiogenesis : a review, *Journal of Theoretical Medicine*, **5**(3-4), 137-153, 2003.
- [26] N. V. MANTZARIS, S. WEBB ; H. G. OTHMER, Mathematical modeling of tumor-induced angiogenesis, *Journal of Mathematical Biology*, **49**, 111-187, 2004.
- [27] L. M. ELLIS, D. J. HICKLIN, VEGF-targeted therapy : mechanisms of anti-tumour activity, *Nature Review Cancer*, **8**, 579-591, 2008.
- [28] The biology of cancer, GARLAND SCIENCE, 2006.
- [29] M. PAPETTI, I. M. HERMAN, Mechanisms of normal and tumour-derived angiogenesis, *The American Journal of Physiology*, **282**, C947-C970, 2002.
- [30] M. S. O'REILLY, T. BOEHM, Y. SHING, N. FUKAI, G. VASIOS, W. S. LANE, E. FLYNN, J. R. BIRKHEAD, B. R. OLSEN, J. FOLKMAN, Endostatin : an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth, *Cell*, **88**, 277-285, 1997.
- [31] B. JIMÉNEZ, O. V. VOLPERT, S. E. CRAWFORD, M. FEBBRAIO, R. L. SILVERSTEIN, N. BOUCK, Signals leading to apoptosis-dependent inhibition of neovascularization by thrombospondin-1, *Nature Medicine*, **6**, 41-48, 2000.
- [32] L. C. ARMSTRONG, P. BORNSTEIN, Thrombospondins 1 and 2 function as inhibitors of angiogenesis, *Matrix Biology*, **22**, 63-71, 2003.
- [33] Larousse Médical, LAROUSSE, 167, 1999.
- [34] G. L. SEMENZA, F. AGANI, G. BOOTH, J. FORSYTHE, N. IYER, B-H. JIANG, S. LEUNG, R. ROE, C. WIENER, A. YU, Structural and functional analysis of hypoxia-inducible factor 1, *Kidney International*, **51**, 553-555, 1997.
- [35] J. M. SIMON, Hypoxie et angiogenèse, *Bulletin du Cancer*, **94**, 160-165, 2007.
- [36] G. H. ALGIRE, H. W. CHALKLEY, Vascular reactions of normal and malignant tissue in vivo. I. Vascular reactions of mice to wounds and to normal and neoplastic transplants, *Journal of National Cancer Institute*, **6**, 73-85, 1945.
- [37] C. THIERSCH, Der Epithelialkrebs namentlich der haut mit atlas, Leipzig, 1865.
- [38] F. BOLL, Das Prinzip des Wachstums, Berlin, 1876.
- [39] A.G. IDE, N. H. BAKER, S. L. WARREN, Vascularization of the Brown-Pearce rabbit epithelioma transplant as seen in the transparent ear chamber, *American Journal of Roentgenology and Radium therapy*, **42**, 891-899, 1939.
- [40] D. HANAHAN, R. A. WEINBERG, The hallmarks of cancer, *Cell*, **100**, 57-70, 2000.
- [41] D. HANAHAN, R. A. WEINBERG, Hallmarks of cancer : the next generation, *Cell*, **144**, 646-674, 2011.
- [42] J. FOLKMAN, Tumor behavior in isolated perfused organs, *Annals of Surgery*, **164**, 491-501, 1966.
- [43] M. A. GIMBRONE, R. H. ASTER, R. S. COTRAN, J. CORKERY, J. H. JANDL, J. FOLKMAN, Preservation of vascular integrity in organs perfused in vitro with a platelet-rich medium, *Nature*, **222**, 33-36, 1969.
- [44] M. GREENBLATT, P. SHUBIK, Tumor angiogenesis : transfilter diffusion studies in the hamster by the transparent chamber technique, *Journal of the National Cancer Institute*, **41**(1), 111-124, 1968.

- [45] J. FOLKMAN, Is angiogenesis an organizing principle in biology and medicine ?, *Journal of Pediatric Surgery*, **42**, 1-11, 2007.
- [46] J. FOLKMAN, What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent ?, *Journal of the National Cancer Institute*, **82**, 4-6, 1990.
- [47] J. FOLKMAN, E. MERLER, C. ABERNATHY, G. WILLIAMS, Isolation of a tumor factor responsible for angiogenesis, *The Journal of Experimental Medicine*, **133**, 275-288, 1971.
- [48] J. FOLKMAN, Anti-angiogenesis : New concept for therapy of solid tumors, *Annals of Surgery*, **175**, 409-416, 1972.
- [49] J. FOLKMAN, Tumor Angiogenesis Factor, *Cancer Research*, **34**, 2109-2113, 1974.
- [50] R. S. KERBEL, Tumor angiogenesis : past, present and the near future, *Carcinogenesis*, **21**, 505-515, 2000.
- [51] R.K. JAIN, Normalization of tumor vasculature : an emerging concept in antiangiogenic therapy, *Science*, **307**, 58-62, 2005.
- [52] E. TARTOUR, Influence de l'angiogenèse et des traitements anti-angiogéniques sur la réponse immunitaire anti-tumorale et l'immunosuppression, *VEGF Actu*, **29**, 13-16, 2012.
- [53] D. I. GABRILOVICH, H. L. CHEN, K. R. GIRGIS, H. T. CUNNINGHAM, G. M. MENY, S. NADAF, D. KAVANUAGH, D. P. CARBONE, Production of vascular endothelial growth factor by human tumors inhibits the functional maturation of dendritic cells, *Nature Med*, **2**, 1096-1103, 1996.
- [54] M. TERME, O. COLUSSI, E. MARCHETEAU, C. TANCHOT, E. TARTOUR, J. TAIEB, Modulation of immunity by antiangiogenic molecules in cancer, *Clinical and Developmental Immunology*, **2012**, 1-8, 2012.
- [55] S. CHOUAIB, Y. MESSAI, S. COUVE, B. ESCUDIER, M. HASMIM, M. ZAEEM NOMAN, Hypoxia promotes tumor growth in linking angiogenesis to immune escape, *Frontiers in Immunology*, **3**, 1-6, 2012.
- [56] E. TARTOUR, H. PERE, B. MAILLERE, M. TERME, N. MERILLON, J. TAIEB, F. SANDOVAL, F. QUINTIN-COLONNA, K. LACERDA, A. KARADIMOU, C. BADOUAL, A. TEDGUI, W. H. FRIDMAN, S. OUDARD, Angiogenesis and immunity : a bidirectional link potentially relevant for the monitoring of antiangiogenic therapy and the development of novel therapeutic combination with immunotherapy, *Cancer Metastasis Review*, **30**, 83-95, 2011.
- [57] T. BEDKE, L. PRETSCH, S. KARAKHANOVA, A. H. ENK, K. MANHNKE, Endothelial cells augment the suppressive function of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells : involvement of Programmed Death-1 and IL-10, *The Journal of Immunology*, **184**, 5562-5570, 2010.
- [58] A. FACCIABENE, T. MOTZ, G. COUKOS, T-regulatory cells : key players in tumor immune escape and angiogenesis, *Cancer Research*, **72** (9), 2162-2171, 2012.
- [59] C. LAMAGNA, M. AURRAND-LIONS, B. A. IMHOF, Dual role of macrophages in tumor growth and angiogenesis, *Journal of Leukocyte Biology*, **80**, 705-713, 2006.
- [60] S. SUPIOT, F. PARIS, Radiobiologie appliquée à l'endothélium, *Cancer Radiothérapie*, **16**, 11-15, 2012.
- [61] J. FOLKMAN, Angiogenesis and apoptosis, *Seminars in Cancer Biology*, **13**, 159-167, 2003.
- [62] B. TITZ, R. JERAJ, An imaging-based tumour growth and treatment response model : investigating the effect of tumour oxygenation on radiation therapy response, *Physics in Medicine and Biology*, **53**, 4471-4488, 2008.
- [63] F. AZAM, S. MEHTA, A. L. HARRIS, Mechanisms of resistance to antiangiogenesis therapy, *European Journal of Cancer*, **46**, 1323-1332, 2010.
- [64] J. LV, J.-F. CAO, Y. CAI, Y. ZHOU, Q. LONG, W. YAO, S.-X. XU, Numerical simulation of solid tumor blood perfusion and drug delivery during the "vascular normalization window" with antiangiogenic therapy, *Journal of Applied Mathematics*, **2011**, 1-8, 2011.

- [65] R. J. MOTZER, T. E. HUTSON, P. TOMCZAK, D. MICHAELSON, R. M. BUKOWSKI, O. RIXE, S. OUDARD, S. NEGRIER, C. SZCZYLIK, S. T. KIM, I. CHEN, P. W. BYCOTT, C. M. BAUM, R. A. FIGLIN, Sunitinib versus Interferon Alpha in metastatic renal-cell carcinoma, *The New England Journal of Medicine*, **356** (2), 115-124, 2007.

## Chapitre 6

# Dynamique locale de tumeurs vasculaires

L'étude du modèle décrivant les interactions entre les cellules hôtes, immunitaires et tumorales [1, 2] nous a permis de mettre en évidence certains des comportements propres à la tumorigenèse, tels que l'importance du micro-environnement ou les oscillations fulgurantes. Ce modèle comme ceux de [3, 4] bien qu'incluant le micro-environnement (cellules hôtes) des cellules tumorales se focalisent sur la croissance tumorale avasculaire. Désirant obtenir un modèle reproduisant toutes les phases de l'évolution d'une tumeur<sup>1</sup>, nous ajouterons aux interactions entre les trois populations celles faisant intervenir les cellules endothéliales comme recommandé par [5]. Dans ce chapitre, nous développons notre modèle sur un site tumoral unique; nous ne prenons donc pas en considération la migration des cellules par diffusion ou circulation par les vaisseaux sanguins. L'angiogenèse est une condition nécessaire à une expansion de la croissance des tumeurs [6]. Pour modéliser ce phénomène, nous voudrions obtenir un modèle pour lequel la présence (ou non) de l'angiogenèse ne dépende de manière simple que de quelques paramètres. Notre objectif, ici, est de construire un modèle à quatre dimensions puisque décrivant les interactions entre les populations de cellules hôtes, immunitaires, tumorales et endothéliales. Ce modèle devra être capable de reproduire la bascule angiogénique : une caractéristique essentielle pour l'émergence des métastases lors de la croissance tumorale. Ainsi, en introduisant les cellules endothéliales dans le modèle étudié au chapitre 4 et qui n'était valide que pour les tumeurs avasculaires, nous construisons un modèle de cancer sur un site unique qui est également valide pour la croissance tumorale vasculaire.

### 6.1 Interactions avec les cellules endothéliales

Dans un premier temps, il nous faut déterminer avec quelles espèces les cellules endothéliales interagissent. Les interactions entre les différentes populations cellulaires seront traitées comme des interactions écologiques, comme cela peut être considéré dans [5, 7]. Sachant que nous voulons modéliser la néo-angiogenèse tumorale, trois interactions principales sont considérées. Commençons par les interactions entre les cellules tumorales et endothéliales. Lorsque le diamètre tumoral est inférieur à 1 ou 2 millimètres, la tumeur voit ses besoins en oxygène et nutriments satisfaits par les vaisseaux sanguins se situant à une distance ne dépassant pas 50 à 100 micromètres de celle-ci, c'est-à-dire dans la zone de diffusion de l'oxygène. Lorsque la taille de la tumeur augmente au-delà de ce seuil, les besoins sont plus importants et ne peuvent plus être pris en charge par ces seuls vaisseaux. La tumeur doit donc obtenir l'oxygène et les nutriments de vaisseaux plus éloignés mais au-delà de la limite de diffusion de l'oxygène. Les cellules tumorales sont donc contraintes à l'hypoxie, surtout au centre de la tumeur où la distance aux vaisseaux sanguins est plus grande. Si la situation hypoxique persiste les cellules tumorales meurent et un cœur nécrotique de cellules mortes se forme au centre de la tumeur [8]. Les cellules tumorales secrètent

---

1. Nous parlons ici des phases avasculaire et vasculaire. Nous ne traitons pas dans cette thèse de l'initiation, mais de la promotion tumorale.

alors les protéines HIF (Hypoxia Inducible Factor) qui stimulent à leur tour la transcription des gènes VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Les protéines VEGF nouvellement secrétées se lient aux récepteurs transmembranaires des cellules endothéliales, ce qui induit un signal intracellulaire qui stimule la prolifération des cellules endothéliales. Ces cellules se multiplient et migrent vers les cellules tumorales hypoxiques. Ces interactions correspondent à la flèche 1 sur le graphe de fluences (Fig. 6.1)

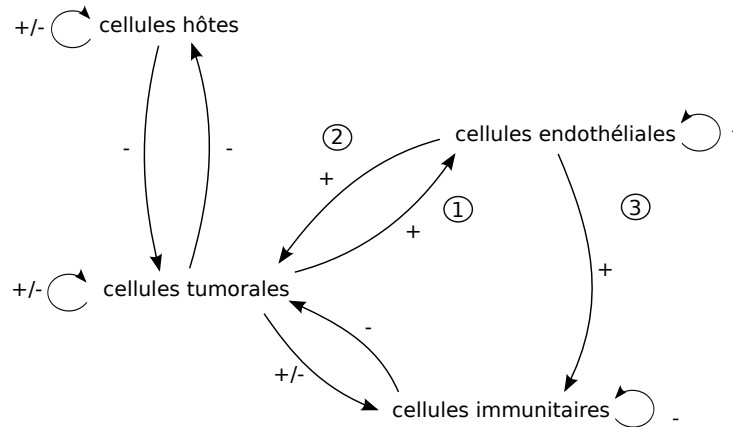


FIGURE 6.1 – Graphe de fluence de notre modèle à quatre populations décrivant les interactions entre par les cellules hôtes, tumorales, immunitaires du modèle avasculaire, auxquelles ont été ajoutées les cellules endothéliales.

Le deuxième type d'interactions implique les cellules endothéliales et les cellules tumorales. Une fois la croissance et la migration des cellules endothéliales enclenchées, des cellules endothéliales structurant les néo-vaisseaux sanguins (dans un souci de simplicité nous négligeons la production de vaisseaux lymphatiques) arrivent à proximité des cellules tumorales, ce qui permet à ces dernières d'accélérer leur prolifération. Normalement, les néo-vaisseaux ne sont pas sélectifs, dans le sens où ils ne choisissent pas vers quelle population cellulaire vont les ressources ; ils pourraient donc être également bénéfiques pour les cellules hôtes. Néanmoins, seules les cellules tumorales ont la capacité de migrer par ces nouveaux vaisseaux ; elles peuvent donc proliférer plus rapidement que les cellules hôtes sans saturer le site tumoral considéré. Pour cette raison, les cellules tumorales sont plus dépendantes des cellules endothéliales que les cellules hôtes ; de ce fait, nous négligeons les interactions entre les cellules endothéliales et les cellules hôtes. Les interactions entre les cellules endothéliales et les cellules tumorales correspondent à la flèche 2 sur le graphe de fluences (Fig. 6.1).

Le troisième type d'interactions considéré survient entre les cellules endothéliales et les cellules immunitaires effectrices. Lorsque le processus de cancérogenèse est enclenché, les cellules effectrices du système immunitaire deviennent les actrices principales de la réaction de l'organisme face aux cellules tumorales. Pour parvenir à la tumeur, elles empruntent l'arbre vasculaire. Ainsi, un développement de la vascularisation au voisinage de la tumeur a pour conséquence une augmentation des accès à la tumeur par les cellules immunitaires, c'est-à-dire de la capacité des cellules immunitaires à interagir avec les cellules tumorales : la réponse du système immunitaire face au cancer est donc potentiellement meilleure. Les cellules endothéliales sécrètent des molécules chimio-attractantes des cellules immunitaires ; ainsi l'augmentation de la concentration de ces molécules dans le milieu induite par la prolifération des cellules endothéliales implique un influx supplémentaire de cellules immunitaires vers le site tumoral [1, 2, 9, 10]. En même temps, les cellules endothéliales peuvent avoir un effet négatif sur les cellules immunitaires [9], ce que nous prenons en compte dans notre modèle au travers des interactions entre les cellules endothéliales et tumorales, puis entre les cellules tumorales et immunitaires effectrices. Lorsque les cellules endothéliales ont interagit avec les cellules tumorales, ces dernières se développent et leur action inhibitrice sur les cellules immunitaires en est renforcée. Des mécanismes de résistance tels que l'échappement au système immunitaire sont mis en place pour éviter la destruction par les cellules du système immunitaire ; l'un de ces mécanismes est l'immunosuppression induite par la liaison de la protéine PD-1 (Programmed Death

1) à son ligand [11, 12]. La protéine PD-1 est exprimée par les lymphocytes T cytotoxiques, la cellule tumorale exprime à sa surface le ligand de PD-1 : PD-L1. Lorsque le lymphocyte T cytotoxique rencontre la cellule tumorale, PD-1 se lie à PD-L1. Cette liaison rend inactif le lymphocyte T, la réponse immunitaire est ainsi diminuée [13]. Cette diminution des cellules immunitaires effectrices provoque une augmentation de la population de cellules tumorales. Les cellules endothéliales n'agissent pas directement sur les cellules immunitaires effectrices mais peuvent, favoriser l'afflux de cellules immunitaires et la reconnaissance par les cellules immunitaires effectrices des cellules tumorales. Cette interaction correspond à la flèche 3 sur le graphe de fluences (Fig. 6.1).

Les autres interactions entre les cellules endothéliales et les cellules hôtes ou les cellules immunitaires effectrices peuvent être négligées. Par exemple, nous considérons que les cellules immunitaires effectrices n'ont pas d'impact (ou un impact très limité) sur le développement des cellules endothéliales, comme dans le modèle de Brazzoli, de Angelis et Jabin [14]. Une chose importante à noter est l'absence de boucle positive sur la population de cellules endothéliales elle-même. En effet, la prolifération de ces cellules est principalement dépendante des cellules tumorales et est essentiellement due aux interactions cellules tumorales-cellules endothéliales. c'est pourquoi nous avons fait le choix de modéliser la prolifération de ces cellules par l'intermédiaire des interactions entre les cellules tumorales et les cellules endothéliales, tout en prenant en compte la mortalité naturelle, très faible, de ces cellules par une boucle négative (Fig. 6.1).

## 6.2 Équations et points singuliers

En accord avec le graphe de fluences et basé sur le modèle de croissance tumorale avasculaire [1, 2], nous obtenons le modèle à quatre équations différentielles ordinaires décrivant la croissance tumorale tenant compte des cellules endothéliales, tel que

$$\begin{cases} \dot{x} = \rho_1 x(1-x) - \alpha_{13} xz \\ \dot{y} = \frac{\rho_2 yz}{1+z} - \alpha_{23} yz - \delta_2 y + \alpha_{24} yw \\ \dot{z} = \rho_3 z(1-z) - \alpha_{31} zx - \alpha_{32} zy + \frac{\alpha_{34} zw}{1+w} \\ \dot{w} = \frac{\rho_4 wz}{1+z} - \delta_4 w \end{cases} \quad (6.1)$$

où  $x$  représente la population de cellules hôtes,  $y$  la population de cellules immunitaires effectrices,  $z$  la population de cellules tumorales et  $w$  la population de cellules endothéliales [15].

Les lymphocytes du système immunitaire circulent continuellement entre la lymphe et le sang. Lorsqu'une réponse immunitaire est déclenchée, les lymphocytes effecteurs atteignent le site du pathogène par la circulation sanguine. Les cellules immunitaires effectrices utilisent les vaisseaux sanguins pour leur migration. Ainsi, les cellules endothéliales constituant les vaisseaux sanguins sont considérées comme les hôtes et les cellules immunitaires comme les commensaux ; en effet, les cellules immunitaires tirent avantage des cellules endothéliales car ces dernières, formant les vaisseaux sanguins, permettent une meilleure circulation des premières dans et autour de la tumeur. Les cellules immunitaires n'ont pas d'impact significatif sur les cellules endothéliales et peuvent survivre sans interagir avec les cellules endothéliales, mais la réponse immunitaire est alors réduite. Il n'y a pas de compétition entre ces deux populations cellulaires. Leur interaction n'est pas comme celle observée dans le parasitisme, puisque les interactions entre les cellules endothéliales et immunitaires ne causent pas d'effets délétères sur les cellules endothéliales [14]. Ce n'est pas de la symbiose puisque les cellules endothéliales et immunitaires peuvent vivre indépendamment. Ainsi, les interactions entre les cellules endothéliales et immunitaires sont plus proches de celles observées dans le commensalisme, les cellules endothéliales jouant le rôle d'hôtes et les cellules immunitaires celui de commensaux. Le commensalisme est une relation non réciproque selon laquelle l'hôte fournit les ressources au commensal [16]. Il y a donc une interaction positive de l'hôte vers le commensal et aucune interaction du commensal vers l'hôte : l'interaction est de la forme  $(+,0)$  (voir le Tableau 3.1 du chapitre 3.) Le commensalisme a été introduit pour la première fois en zoologie [17] et est observé dans de nombreuses situations [18, 19] : dans chaque cas, comme pour la croissance tumorale, l'hôte (cellules endothéliales)

ne tire aucun avantage ou inconvénient du commensal (cellules immunitaires), alors que ce dernier tire des bénéfices. Ce commensalisme est représenté par le terme  $\alpha_{24}yw$  dans la seconde équation.

Les cellules tumorales interagissent avec les cellules endothéliales de façon réciproque; chaque type cellulaire retire un bénéfice de ces interactions. Lorsque chaque partenaire trouve un avantage à interagir avec l'autre, les partenaires sont dit mutualistes [20]. Typiquement, ce type d'interactions est observé entre les plantes et les pollinisateurs. Par analogie, la tumeur (la plante) peut être vue comme attirant à elle les cellules endothéliales par le biais de la sécrétion de TAF (par exemple le VEGF). Les cellules endothéliales jouent en retour le rôle de pollinisateurs promouvant la dispersion des cellules tumorales. Les interactions entre les cellules tumorales et endothéliales sont donc analogues, au moins au niveau tissulaire, à celles observées dans un système plante-pollinisateur [21]. Comme les interactions sont réciproques entre les cellules endothéliales et tumorales (du moins lorsque la néo-angiogenèse tumorale se produit) [22], nous rendons ces interactions symétriques comme cela est habituellement fait avec le mutualisme [23]. Au niveau cellulaire, la présence des cellules tumorales dans l'environnement déclenche la prolifération des cellules endothéliales. Au niveau tissulaire, une telle caractéristique peut être décrite par un terme de Michaelis-Menten de la forme  $\frac{\alpha_{34}zw}{1+w}$  inséré dans la quatrième équation du système (6.1); la population de cellules endothéliales sature à la valeur maximale  $\rho_4$ . Un terme reflétant la prolifération des cellules tumorales due à la présence des cellules endothéliales est ajouté à la fonction logistique modélisant la croissance tumorale seule. Dans la troisième équation du modèle (6.1), nous choisissons de représenter ce terme additionnel par le terme  $\frac{\rho_4 wz}{1+z}$  comme cela a été fait pour décrire la prolifération des cellules endothéliales. Les deux termes sont des fonctions de Holling de type II, plus adéquat pour modéliser ces interactions qu'une fonction réponse de type I (dite de Lokta-Volterra) car elles présentent un seuil de saturation qui n'est pas présent dans la fonction de type I. En effet, la prolifération des cellules tumorales et endothéliales est restreinte à la capacité biotiques du site tumoral et ne doit pas l'excéder, ce que reproduit la fonction réponse de type II. Pour compléter ce modèle de cancer, le terme  $-\delta_4 w$  décrivant le taux de mortalité naturelle des cellules endothéliales est ajouté à la quatrième équation.

Notre modèle à quatre équations (6.1) est étudié pour les valeurs de paramètres :

$$\begin{aligned} \alpha_{24} &= 0.3 && \text{effet facilitant des cellules immunitaires effectrices par les cellules endothéliales;} \\ \alpha_{34} &= 0.75 && \text{taux de croissance des cellules tumorales du aux cellules endothéliales;} \\ \rho_4 &= 0.86 && \text{taux de croissance des cellules endothéliales;} \\ \delta_4 &= 1/11 && \text{taux de mortalité naturelle des cellules endothéliales,} \end{aligned}$$

les autres paramètres étant identiques à ceux du modèle de croissance avasculaire (voir chapitre 4, Tab. 4.1). Nous choisissons ces valeurs de paramètres de manière à ce qu'elles correspondent à l'attracteur chaotique le plus souvent observé lorsque les paramètres sont variés. Comme pour la plupart des modèles mathématiques au niveau tissulaire, la signification biologique des valeurs des paramètres reste incertaine car aucune expérience in vitro ou in vivo ne permet de les mesurer toutes; toutefois, elles permettent d'étudier qualitativement la dynamique de la croissance tumorale avec le modèle ainsi obtenu [4]. Avec ces valeurs de paramètres, le modèle de croissance tumorale vasculaire (6.1) possède sept points singuliers de coordonnées positives soient

$$S_0 = \begin{vmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{vmatrix}, S_1 = \begin{vmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{vmatrix}, S_2 = \begin{vmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \end{vmatrix}, \\ S_3 = \begin{vmatrix} 0 \\ 0.347 \\ 0.133 \\ 0 \end{vmatrix}, S_4 = \begin{vmatrix} 0.616 \\ 0.101 \\ 0.133 \\ 0 \end{vmatrix}, S_5 = \begin{vmatrix} 0 \\ 0.394 \\ 0.118 \\ 0.160 \end{vmatrix}, \text{ et } S_6 = \begin{vmatrix} 0.658 \\ 0.131 \\ 0.118 \\ 0.160 \end{vmatrix}.$$

Les points  $S_0, S_1, S_2, S_3$  et  $S_4$  sont les cinq points singulier du modèle (4.2) de croissance tumorale. Il y a donc seulement deux points singuliers qui émergent de ce modèle de dimension 4 (nous ne considérons ici que les points situés dans le domaine  $\mathbb{R}^{4+}$ .)

Le point  $S_0$ , localisé à l'origine de l'espace des phases, correspond à un site où aucune population cellulaire n'est observée. Ce point doit être instable, autrement, toutes les populations meurent ce qui ne correspond à aucune situation envisagée dans ce travail. En effet, il ne devrait pas être possible de l'observer. Le point  $S_1$  est associé à un site où seules les cellules hôtes sont présentes, et dont la croissance est gouvernée par la fonction logistique  $x(1-x)$ . Il doit être stable pour les patients sains. Le point  $S_2$  correspond à un site où seules les cellules tumorales sont observées, avec une croissance gouvernée par  $z(1-z)$  : c'est donc un état pathologique dans lequel les cellules tumorales sont à l'hypoxie : par définition, nous chercherons à le rendre instable. Le point  $S_3$  est associé à un site peuplé par les cellules immunitaires et tumorales. A priori ce point correspond à une tumeur avasculaire où aucune métastase ne peut se former du fait de l'absence de cellules endothéliales. La tumeur doit rester localisée et, ainsi, peut être mieux traitée par une radiothérapie, par exemple. Le point  $S_4$  correspond à un site où les cellules hôtes, immunitaires et tumorales coexistent, mais avec une dominance des cellules hôtes. Un tel état pourrait être associé à un stade de cancérogenèse se situant avant la bascule angiogénique et pour lequel la tumeur progresse plutôt lentement. L'existence d'un tel point révèle que, dans certains cas, rare si ce point est instable, une tumeur ne grossit pas suffisamment pour que la bascule angiogénique survienne. Le point  $S_5$  correspond à un site où les cellules tumorales sont à l'équilibre avec les cellules immunitaires effectrices et endothéliales : il peut être stable lorsqu'il y a croissance d'une tumeur vascularisée. Cette propriété pourrait s'accompagner d'un pronostic plus mauvais pour les patients que celui associé au point  $S_2$  (où la tumeur est avasculaire) puisque les cellules tumorales peuvent migrer vers d'autres sites grâce aux néo-vaisseaux sanguins produits par les cellules endothéliales. Le point  $S_6$  correspond à un site où les quatre populations sont présentes. La présence des cellules endothéliales indique que la bascule angiogénique a eu lieu, nous sommes donc en présence d'une tumeur vasculaire. Ce point traduit un stade de cancérogenèse avancé, impliquant un pronostic incertain pour le patient du fait de la possibilité de formation de foyers secondaires par les métastases.

L'analyse de stabilité de ces points singuliers est réalisée à partir de la matrice jacobienne

$$J = \begin{bmatrix} \rho_1(1-2x) - 1.5z & 0 & -1.5x & 0 \\ 0 & \frac{\rho_2 z}{1+z} - 0.2z - 0.5 + 0.3w & \frac{\rho_2 y}{1+z} - \frac{\rho_2 y z}{(1+z)^2} - 0.2y & 0.3y \\ -z & -2.5z & 1 - 2z - x - 2.5y + \frac{0.75w}{1+w} & \frac{0.75z}{1-w} - \frac{0.75zw}{(1+w)^2} \\ 0 & 0 & \frac{\rho_4 w}{1+z} - \frac{\rho_4 wz}{(1+z)^2} & \frac{\rho_4 z}{1+z} - \frac{1}{11} \end{bmatrix}$$

dont les valeurs propres sont

$$\Lambda_0 = \begin{vmatrix} -0,5 \\ -0,09 \\ \rho_1 = 0,52 \\ 1 \end{vmatrix}, \Lambda_1 = \begin{vmatrix} -\rho_1 = -0,52 \\ -0,5 \\ -0,09 \\ 0 \end{vmatrix}, \Lambda_2 = \begin{vmatrix} -1 \\ \rho_1 - 1,5 = -0,98 \\ 0,5\rho_4 - 0,091 = 0,34 \\ 0,5\rho_2 - 0,7 = 1,55 \end{vmatrix},$$

$$\Lambda_3 = \begin{vmatrix} -0,07 \pm 0,61i \\ \lambda_1 = 0,01 \\ \rho_1 - 0,199 = 0,32 \end{vmatrix}, \Lambda_4 = \begin{vmatrix} -0,52 \\ \lambda_1 = 0,01 \\ 0,04 \pm 0,26i \end{vmatrix}, \Lambda_5 = \begin{vmatrix} \lambda_2 = -0,01 \\ -0,054 \pm 0,62i \\ \rho_1 - 0,177 = 0,34 \end{vmatrix}, \text{ et}$$

$$\Lambda_6 = \begin{vmatrix} -0,52 \\ \lambda_2 = -0,01 \\ 0,04 \pm 0,29i \end{vmatrix}.$$

Ces valeurs propres dépendent des paramètres  $\rho_1$ ,  $\rho_2$  et  $\rho_4$  d'une manière qui est explicitée lorsque c'est simple.  $\lambda_1$  et  $\lambda_2$  sont les solutions d'un polynôme du quatrième degré.

Le point  $S_0$ , associé à des valeurs propres réelles de signes opposés, est un col : donc instable. Le point  $S_1$  est un nœud marginalement stable puisqu'une des valeurs propres est nulle. Le point  $S_2$  est un col, donc instable : cette caractéristique confirme pour les valeurs de paramètres retenues, qu'un site tumoral ne peut pas rester longtemps sans cellules hôtes. Le point  $S_3$  associé à une tumeur avasculaire, est un col-foyer ayant des parties réelles de signes opposés et une paire de valeurs propres complexes conjuguées. Ce point présente une variété instable bi-dimensionnelle. Le point  $S_4$  correspondant à un

site où les cellules tumorales n'interagissent pas avec les cellules endothéliales, est un col-foyer ayant une variété instable tri-dimensionnelle. Le point  $S_5$  correspondant à une tumeur vasculaire, est un col-foyer ayant des parties réelles de signes opposés et une paire de valeurs propres complexes conjuguées. Ce point a trois parties réelles négatives et une partie réelle positive, il possède donc une variété instable uni-dimensionnelle. Le point  $S_6$  est également un col-foyer avec une variété instable bi-dimensionnelle. Pour les valeurs des paramètres retenues, nous obtenons un attracteur chaotique structuré autour de ces sept points singuliers de coordonnées positives (Fig. 6.2).

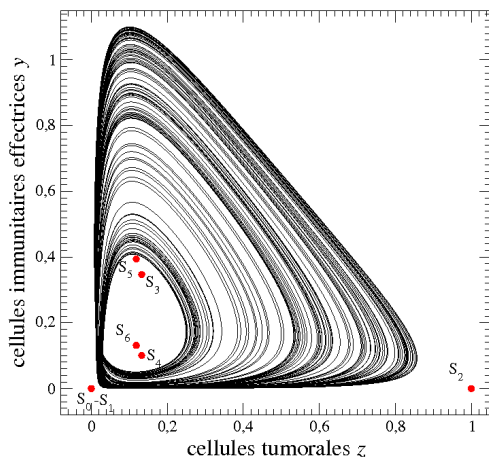


FIGURE 6.2 – Attracteur chaotique solution du modèle de croissance tumorale vasculaire (6.1). Les points singuliers structurant l'attracteur sont représentés. Les valeurs de paramètres sont :  $\rho_1 = 0,518$ ,  $\alpha_{13} = 1,5$ ,  $\rho_2 = 4,5$ ,  $\alpha_{23} = 0,2$ ,  $\delta_2 = 0,5$ ,  $\rho_3 = 1,0$ ,  $\alpha_{32} = 2,5$ ,  $\alpha_{31} = 1,0$ ,  $\alpha_{24} = 0,3$ ,  $\alpha_{34} = 0,75$ ,  $\rho_4 = 0,86$  et  $\delta_4 = 1/11$ .

Nous étudions maintenant comment les valeurs propres  $\lambda_1$  et  $\lambda_2$ , toutes les deux réelles, changent de signe sous une variation limitée des valeurs des paramètres. La première valeur propre

$$\lambda_1 = -2\delta_4 + \frac{\rho_4}{2\rho_2}(\rho_2 + \delta_2 - \alpha_{23} - \xi)$$

où

$$\xi = \frac{(\rho_2 - \alpha_{23} - \delta_2) - \sqrt{(\rho_2 - \alpha_{23} - \delta_2)^2 - 4\alpha_{23}\delta_2}}{2\alpha_{23}}$$

ne dépend que des paramètres  $\rho_2$ ,  $\rho_4$ ,  $\delta_2$ ,  $\delta_4$  et  $\alpha_{23}$ . La seconde valeur propre  $\lambda_2$  est trop complexe pour être exprimée ici (son expression dépasse la capacité de Maple ®). Nous restreignons donc notre analyse à la variation des cinq paramètres (mentionnés ci-dessus), un par un, les autres gardent leur valeur donnée précédemment. Nos résultats sont valides pour un certain domaine de l'espace de paramètres qui doit être borné. Le signe de  $\lambda_1$  change lorsque  $\rho_4 = \bar{\rho}_4 = 0,777$  ou  $\rho_2 = \bar{\rho}_2 = 4,9536$ , les autres valeurs de paramètres restant identiques à celles mentionnées précédemment. Ce changement de signe ne dépend en aucun cas de  $\rho_1$ . Cette bifurcation affecte seulement la dimension de la variété stable (ou instable) par  $\pm 1$ , et non le type des points singuliers concernés qui restent des cols. Lorsque les conditions initiales sont prises au voisinage de  $S_5$  par exemple, la population de cellules endothéliales reste proche de zéro pour  $\rho_4 < \bar{\rho}_4$ . Contrairement à cela, lorsque  $\rho_4 > \bar{\rho}_4$  et pour des conditions initiales proches de  $S_3$ , la population de cellules endothéliales augmente rapidement. Cette bifurcation a donc un impact important sur la dimension de l'attracteur chaotique. La valeur propre  $\lambda_2$  change de signe lorsque  $\rho_4 = 0,9627$ , c'est-à-dire, pour  $\rho_4 > \rho_\infty = 0,92$  pour laquelle la trajectoire est éjectée à l'infini. Cette seconde bifurcation n'a cependant aucun impact sur la dynamique de croissance tumorale.

### 6.3 Analyse de la dynamique

Dans le but de réaliser l'analyse de la dynamique du système (6.1), nous utilisons le plongement différentiel  $\mathbb{R}^4(s, \dot{s}, \ddot{s}, \dddot{s})$  induit par chaque variable de notre modèle à quatre dimensions. Nous désignons par  $s$  la variable « mesurée ». Le plongement différentiel correspondant est obtenu grâce à

$$\begin{cases} X = s \\ Y = \dot{s} \\ Z = \ddot{s} \\ W = \dddot{s} \end{cases} \quad (6.2)$$

Les quatre projections planes  $X$ - $Y$  correspondant à l'attracteur représenté Fig. 6.2 sont représentées Figs. 6.3.

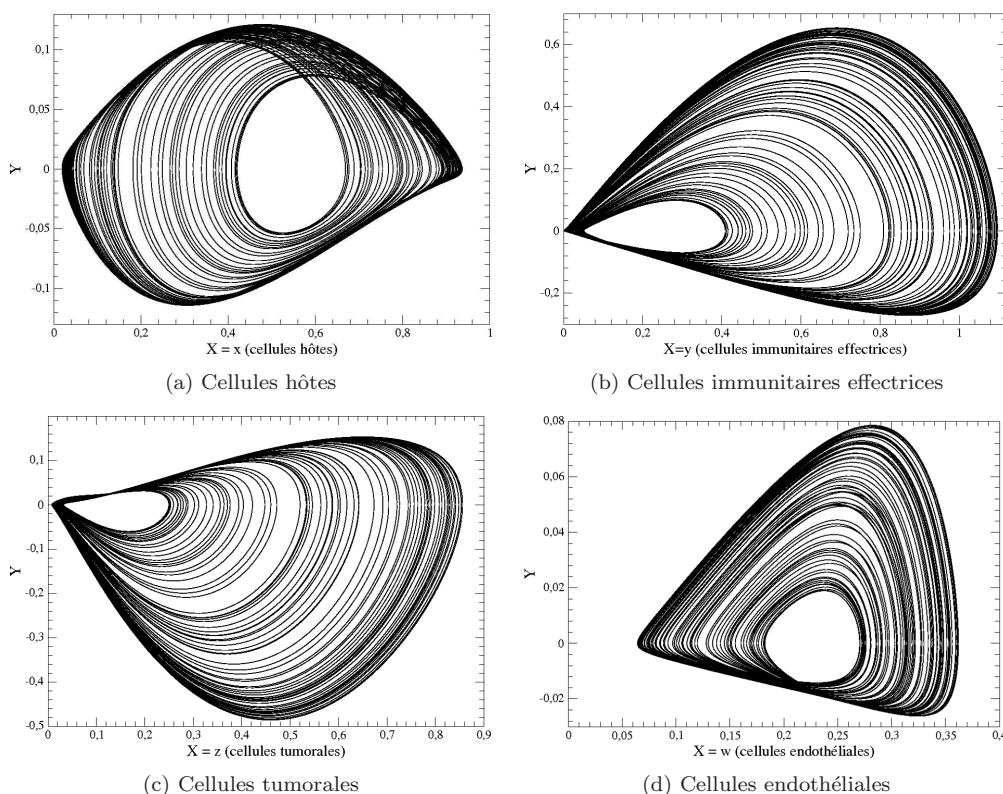


FIGURE 6.3 – Plongements différentiel induits par chaque variable du modèle à quatre équations.  $\rho_4 = 0.86$  et les autres valeurs des paramètres étant celles de la Fig. 6.2.

Comme pour le modèle à trois équations, le plongement différentiel induit par la variable  $x$  est le seul ne montrant pas un domaine de l'espace des phases où les trajectoires sont confinées. Ceci signifie que la population de cellules hôtes devrait encore fournir la meilleure observabilité de la dynamique (Fig. 6.3a). Les coefficients d'observabilité calculés par la méthode développée par Bianco-Martinez *et al.* [24] sont

$$\eta_x^4 = 0,26 > \eta_w^4 = 0,20 > \eta_y^4 = 0,10 > \eta_z^4 = 0,07.$$

Ces sont donc bien les cellules hôtes qui offrent toujours la meilleure observabilité, comme pour le modèle de croissance avasculaire. Étant donné leur importance dans l'émergence de la bascule angiogénique, il n'est finalement pas surprenant de retrouver ensuite les cellules endothéliales comme fournissant une observabilité meilleure que celle offerte par les cellules immunitaires ou tumorales. Notons toutefois que ceci ne vaut que lorsque la croissance est réellement vasculaire, c'est-à-dire un fois que la bascule angiogénique est intervenue et que la dynamique est réellement quadri-dimensionnelle (autrement les cellules

endothéliales sont absentes du site tumoral). Par contre, les cellules immunitaires offrent désormais une meilleure observabilité que les cellules tumorales : il est probable qu'il faille interpréter ceci comme une chute de l'observabilité de la dynamique de croissance tumorale lorsque celle-ci devient vascularisée. Cliniquement, cela signifie, par exemple, que la taille de la tumeur n'a plus aucune utilité dans l'établissement d'un pronostic, notamment parce que l'existence de métastases, qui renseignent énormément sur l'état du tissu sain, sera prépondérante lors de l'élaboration d'un pronostic.

### 6.3.1 Analyse des diagrammes de bifurcations

Dans le but de modéliser différents états de patients, nous choisissons de varier différents paramètres, à savoir le taux de croissance  $\rho_4$  des cellules endothéliales, le taux de croissance  $\rho_2$  des cellules immunitaires, le taux de mortalité naturelle  $\delta_2$  des cellules immunitaires, le taux de mortalité naturelle  $\delta_4$  des cellules endothéliales et le taux d'inhibition  $\alpha_{23}$  des cellules immunitaires effectrices par les cellules tumorales. Puisque nous avons observé dans le chapitre 4 que le taux de croissance  $\rho_1$  des cellules hôtes était très influent, nous avons décidé de faire varier ce paramètre pour deux valeurs de  $\rho_4$  ; soient  $\rho_4 < \bar{\rho}_4 = 0,777$  et  $\rho_4 > \bar{\rho}_4 = 0,777$ . Les diagrammes de bifurcations en fonction de l'un de ces paramètres, sont calculés en utilisant les minima et maxima d'une variable donnée, comme nous l'avons fait pour le modèle de croissance avasculaire. Il suffit pour cela de définir dans le plongement différentiel choisi une double section de Poincaré comme

$$\mathcal{P}_D \equiv \{(X_n, Z_n, W_n) \in \mathbb{R}^3 \mid Y_n = 0, Z_n \geq 0\} \quad (6.3)$$

où  $Z_n > 0$  correspond aux minima et  $Z_n < 0$  correspond aux maxima de la variable « mesurée ».

Les diagrammes de bifurcations en fonction du taux de croissance  $\rho_4$  des cellules endothéliales sont montrés Figs. 6.4a, 6.4b et 6.4e. Ils se terminent à  $\rho_4 = \bar{\rho}_4 = 0,92$ , lorsque la trajectoire est éjectée à l'infini. La caractéristique essentielle de ces diagrammes, est la présence d'une valeur seuil  $\bar{\rho}_4 = 0,777$  au-dessous de laquelle aucune bifurcation n'est observée. En conséquence, le taux de croissance  $\rho_4$  des cellules endothéliales n'affecte pas la dynamique de croissance tumorale lorsqu'il est inférieur à  $\bar{\rho}_4$ . Il y a donc un éventail de « paramètres patients » pour lequel la croissance tumorale est indépendante du taux de croissance des cellules endothéliales ; ces patients sont non métastatiques. Au-dessus de cette valeur seuil  $\bar{\rho}_4$ , la population de cellules endothéliales commence à proliférer (Fig. 6.4e). La population de cellules endothéliales devient significativement différente de zéro et évolue en accord avec les autres, c'est-à-dire qu'elle présente des oscillations chaotiques comme les autres. Un patient ayant un taux de croissance  $\rho_4$  des cellules endothéliales plus grand que le seuil  $\bar{\rho}_4$  pourrait présenter une tumeur néo-vascularisée. La valeur seuil  $\bar{\rho}_4$ , correspondant à une bifurcation, se traduit par une bascule angiogénique que nous voulions reproduire avec notre modèle. En conséquence, le site tumoral est considéré comme avasculaire lorsque  $\rho_4 < \bar{\rho}_4$  et vasculaire autrement. Cela signifie que lorsque la vascularisation est assez importante ( $\rho_4 \leq 0,9$ ), les cellules tumorales saturent le site tumoral et commencent à migrer vers d'autres sites pour former des métastases ; l'évolution de ces cellules est donc fortement gouvernée par le taux de croissance  $\rho_4$  des cellules endothéliales. Si les autres valeurs de paramètres restent constantes, il y a deux groupes de patients, un avec un taux de croissance inférieur à la valeur seuil et pour lequel les patients ne présentent pas de métastases et un avec un taux de croissance supérieur à la valeur seuil, conduisant au cancer métastatique. Il est clair que cette valeur seuil dépend des autres valeurs de paramètres, c'est-à-dire, de la paramétrisation du patient à un instant donné<sup>2</sup>.

Les diagrammes de bifurcations en fonction du taux de croissance  $\rho_2$  des cellules immunitaires (Figs. 6.4cdf) conduisent à des conclusions similaires lorsque le taux de croissance  $\rho_2$  des cellules immunitaires effectrices est diminué. Pour des valeurs de ce paramètre supérieures à  $\bar{\rho}_2 = 4,9536$ , la population de cellules endothéliales reste très faible. En-dessous de cette valeur seuil, cette population cellulaire croît et une tumeur néo-vascularisée peut être observée. Lorsque  $\rho_2 \leq 4,21$ , la population de cellules tumorales devient trop importante, et ne peut plus être confinée à un site unique : elle commence à migrer vers

2. Par paramétrisation du patient, nous entendons les paramètres régissant les interactions entre les différentes populations de cellules ; cela ne correspond pas à un état donné du patient qui est défini par les valeurs que prennent les populations de cellules en jeu.

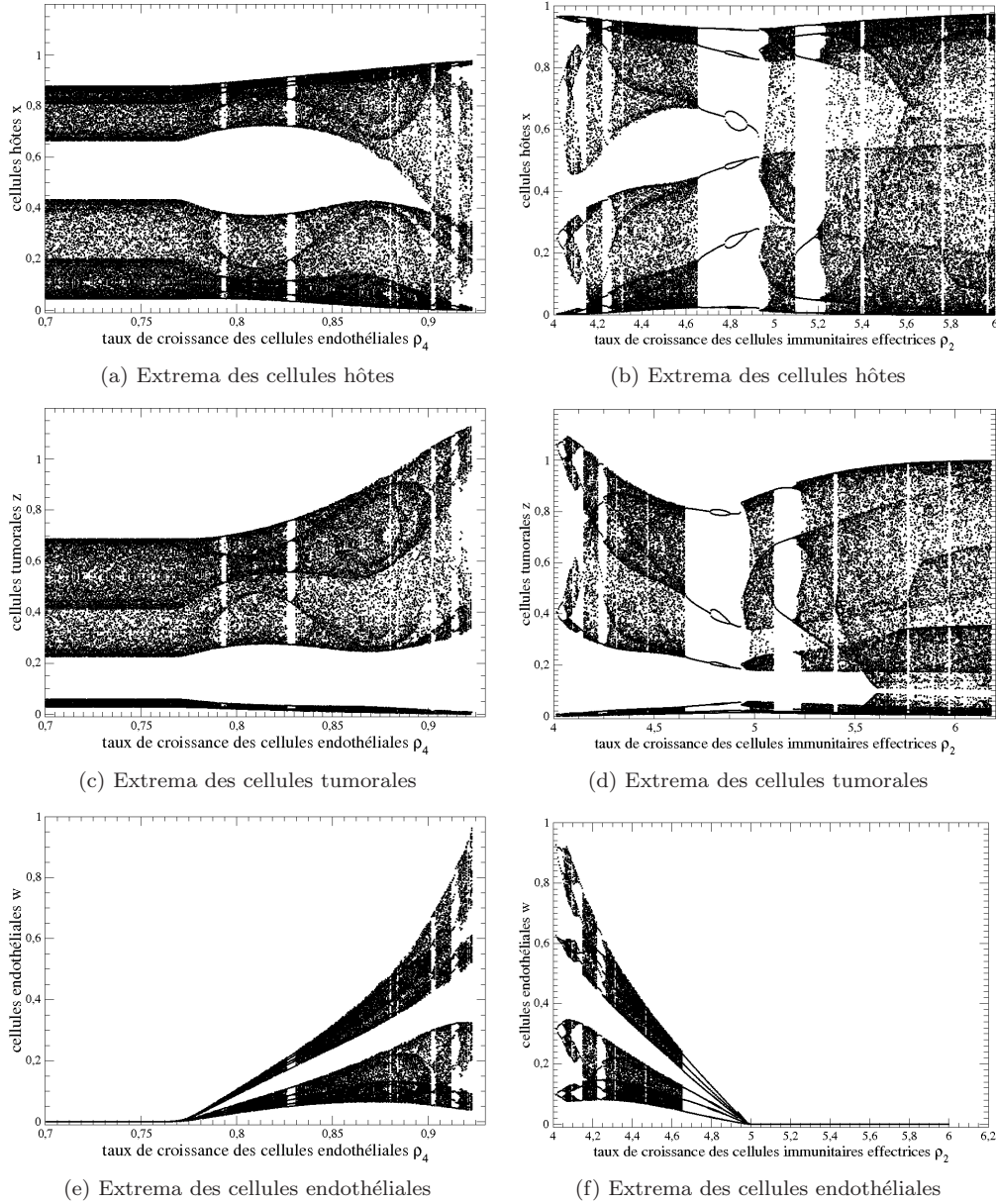


FIGURE 6.4 – Diagrammes de bifurcations en fonction du taux de croissance des cellules endothéliales  $\rho_4$  ( $\rho_2 = 4, 5$ ) et du taux de croissance des cellules immunitaires effectrices  $\rho_2$  ( $\rho_4 = 0, 86$ ). Les autres valeurs de paramètres sont celles de la Fig. 6.2.

d'autres sites. Lorsque la croissance des cellules endothéliales (immunitaires) est trop importante (faible) un cancer métastatique peut être attendu chez le patient ayant ces valeurs de paramètres.

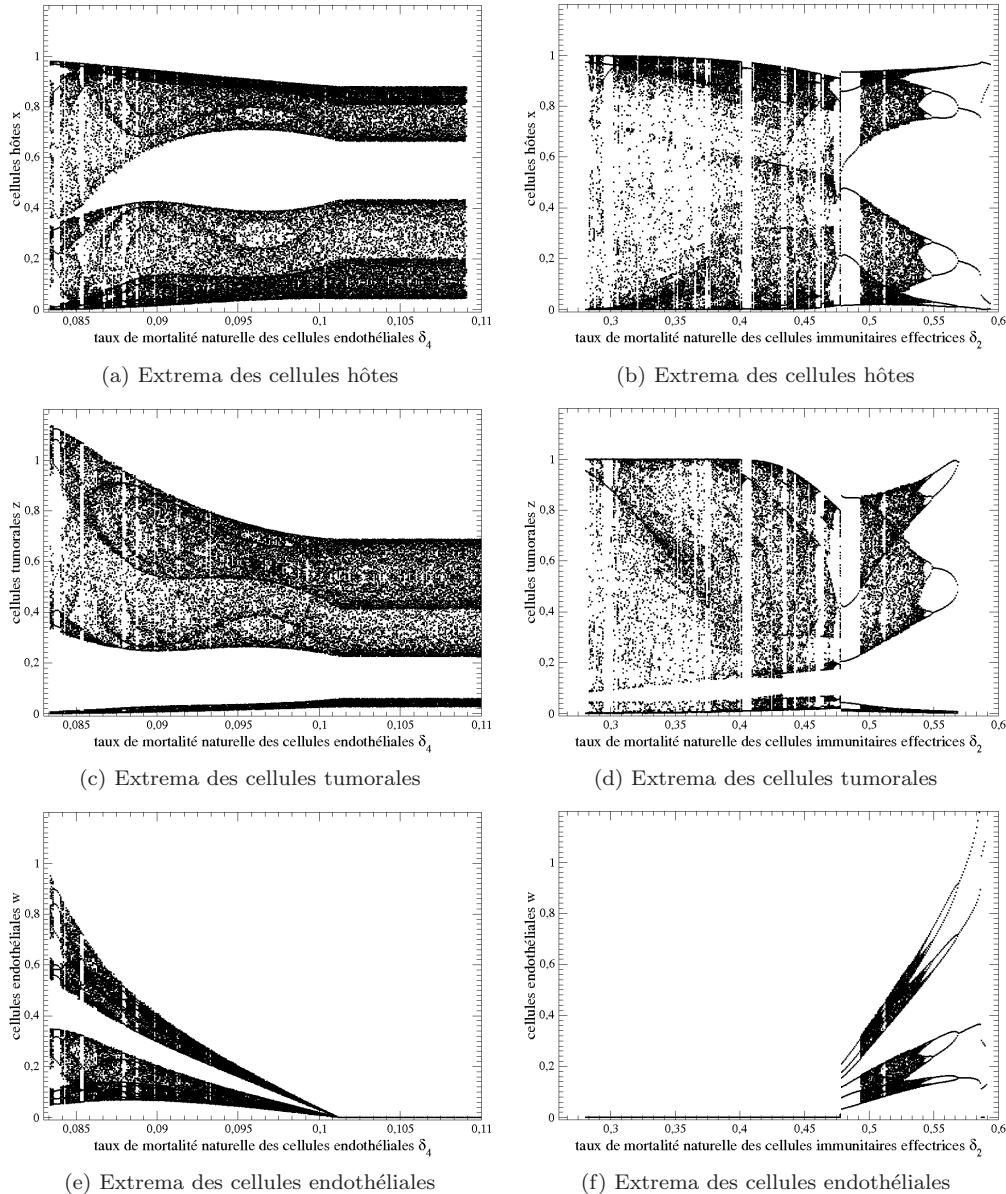
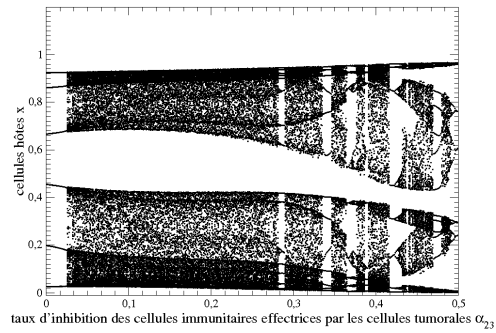


FIGURE 6.5 – Diagrammes de bifurcations en fonction du taux de mortalité naturelle des cellules endothéliales  $\delta_4$  ( $\delta_2 = 1/11$ ) et du taux de mortalité naturelle des cellules immunitaires effectrices ( $\delta_4 = 0, 5$ ). Les autres valeurs de paramètres sont celles de la Fig. 6.2.

Les diagrammes de bifurcations en fonction du taux de mortalité naturelle des cellules endothéliales  $\delta_4$  et du taux de mortalité naturelle des cellules immunitaires  $\delta_2$  (Figs. 6.5) révèlent que les taux de mortalité naturelle  $\delta_i$  affectent la dynamique du système de façon opposée à celle des taux de croissance  $\rho_i$  (avec  $i = 2$  ou  $4$ ). Lorsque les valeurs des autres paramètres sont maintenues égales à celles utilisées Fig. 6.2, les valeurs pour lesquelles des bifurcations ont lieu sont  $\delta_2 = \bar{\delta}_2 = 0,4778$  et  $\delta_4 = \bar{\delta}_4 = 0,1012$ .

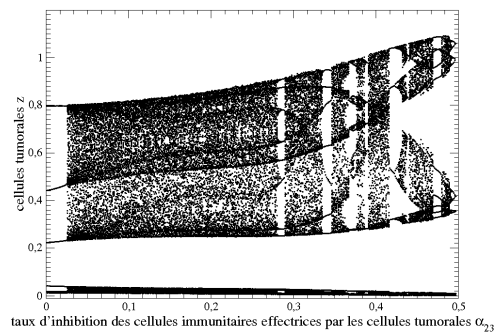
Lorsque les valeurs des paramètres sont choisies comme pour la figure 6.2 et que  $\alpha_{23}$  est varié, il n'est pas possible d'observer une bifurcation menant à une diminution des cellules endothéliales (Fig. 6.6). Pour ces conditions, seules des tumeurs vascularisées sont observées. La population de cellules tumorales sature le site à  $\alpha_{23} \geq 0,383$  (Fig. 6.6b).

Ces cinq paramètres affectent la nature des différents points singuliers. Le type des points singuliers



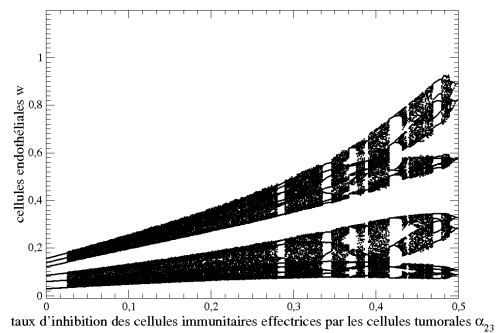
taux d'inhibition des cellules immunitaires effectrices par les cellules tumorales  $\alpha_{23}$

(a) Extrema des cellules hôtes



taux d'inhibition des cellules immunitaires effectrices par les cellules tumorales  $\alpha_{23}$

(b) Extrema des cellules tumorales



taux d'inhibition des cellules immunitaires effectrices par les cellules tumorales  $\alpha_{23}$

(c) Extrema des cellules endothéliales

FIGURE 6.6 – Diagrammes de bifurcations en fonction du taux d'inhibition des cellules immunitaires effectrices par les cellules tumorales  $\alpha_{23}$ . Les autres valeurs de paramètres sont celles de la Fig. 6.2.

$S_3$  et  $S_4$  change lorsque  $\rho_2$ ,  $\rho_4$  ou  $\delta_4$  sont variés. En comparaison, leurs valeurs propres et en particulier  $\lambda_1$  est inchangée lorsque  $\rho_1$  ou  $\alpha_{23}$  est varié. Le paramètre  $\rho_2$  peut induire un changement dans le signe de  $\lambda_2$ , affectant ainsi le type des points singuliers  $S_5$  et  $S_6$ . Aucune bifurcation n'est observée pour ces deux points lorsque  $\alpha_{23}$  est varié.

Lorsque l'état du patient permet à la bascule angiogénique de se produire ( $\rho_4 > \bar{\rho}_4$ ,  $\rho_2 > \bar{\rho}_2$ ,  $\delta_2 > \bar{\delta}_2$  ou  $\delta_4 > \bar{\delta}_4$ , les autres valeurs de paramètres restent les mêmes que précédemment), les populations de cellules hôtes et tumorales augmentent. Comme nous l'avons imposé à notre modèle, la population de cellules hôtes n'augmente que légèrement, restant en dessous de la capacité biotique du site. En comparaison, la population de cellules tumorales peut dépasser cette capacité biotique (Fig. 6.4b). Cela est dû au fait que notre modèle est sur un site tumoral unique. Avec un site placé dans un environnement plus large, le surplus de cellules tumorales aurait migré vers d'autres sites par le biais des néo-vaisseaux sanguins. Les ressources supplémentaires fournies par les néo-vaisseaux peuvent permettre aux cellules hôtes de résister à la croissance accrue des cellules tumorales. Toutes ces caractéristiques valident qualitativement notre modèle de croissance tumorale vasculaire.

Pour terminer, nous calculons les diagrammes de bifurcations lorsque le taux de croissance  $\rho_1$  des cellules hôtes varie. Nous réalisons cela dans deux situations distinctes : lorsque  $\rho_4 = 0,72$  (avant la bascule) et lorsque  $\rho_4 = 0,92$  (après la bascule) (Figs. 6.7). Comme expliqué précédemment, le diagramme obtenu pour  $\rho_4 = 0,72$  est similaire à celui obtenu avec le modèle 3D (voir Chap. 4) Pour  $\rho_4 = 0,92$ , les diagrammes sont moins développés que ceux pour  $\rho_4 < \bar{\rho}_4$  (comparaison effectuée entre les diagrammes montrés Figs. 6.7a et ceux montrés Figs. 6.7b). Le taux de croissance  $\rho_1$  des cellules hôtes ne peut pas être augmenté comme cela a été fait avec  $\rho_4 > \bar{\rho}_4$ , la trajectoire étant éjectée à l'infini pour  $\rho_1 \approx 0,52$ . La migration des cellules immunitaires et tumorales apparaît pour  $\rho_1 = 0,47$ , valeur du paramètre à laquelle les cellules tumorales dépassent la capacité biotique.

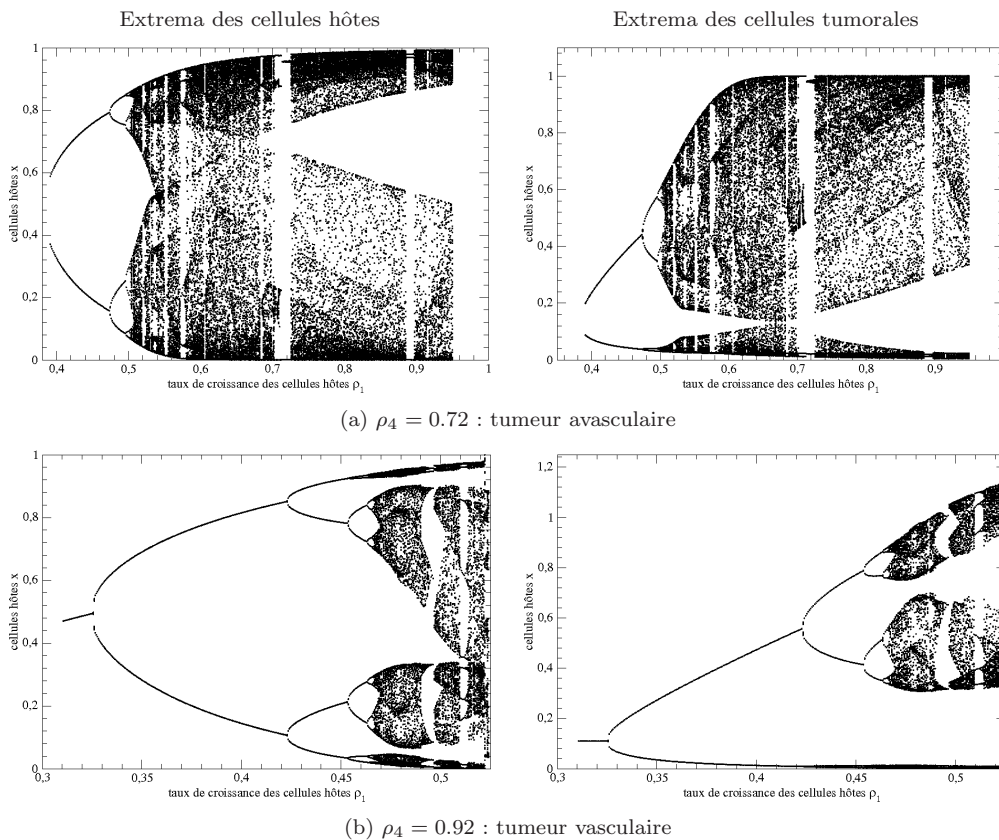


FIGURE 6.7 – Diagrammes de bifurcation en fonction du taux de croissance  $\rho_1$  des cellules hôtes. Les autres valeurs de paramètres sont celles de la Fig. 6.2.

### 6.3.2 Interprétation clinique

Cliniquement parlant, nous considérons un patient caractérisé, du point de vu de notre modèle, par un jeu de paramètres donné. Il semble raisonnable d'assumer qu'un patient ayant un état stable présente des valeurs de paramètres constantes dans le temps. Il est possible d'imaginer différents scénarios, dépendant seulement de la paramétrisation du patient, c'est-à-dire, des valeurs de ses paramètres. Considérons d'abord un patient ayant un taux de croissance des cellules endothéliales  $\rho_4 = 0,72 < \bar{\rho}_4$ , les autres valeurs de paramètres étant celles de la Fig. 6.2. Nous admettons qu'il possède un site tumoral avec très peu de cellules tumorales, ceci correspondant aux conditions initiales  $x_0 = 1$ ,  $y_0 = 0,01$ ,  $z_0 = 0,01$ , et  $w_0 = 0,01$ . L'évolution temporelle des populations cellulaires (Fig. 6.8a) révèle que, dans un premier temps, les cellules tumorales prolifèrent rapidement, ce qui est suivi par une croissance rapide des cellules immunitaires effectrices, en réaction à la progression tumorale. Durant cette phase initiale, la population de cellules hôtes diminue jusqu'à tendre vers zéro et il y a une très faible augmentation des cellules endothéliales. Ensuite, toutes ces populations cellulaires commencent à osciller, excepté la population de cellules endothéliales qui reste au voisinage de zéro : la dynamique est donc tri-dimensionnelle dans ce cas. Un tel patient, s'il n'a pas de bifurcation induite par un changement de sa paramétrisation (cela signifie que la bascule angiogénique n'a pas eu lieu), n'aura jamais de métastases.

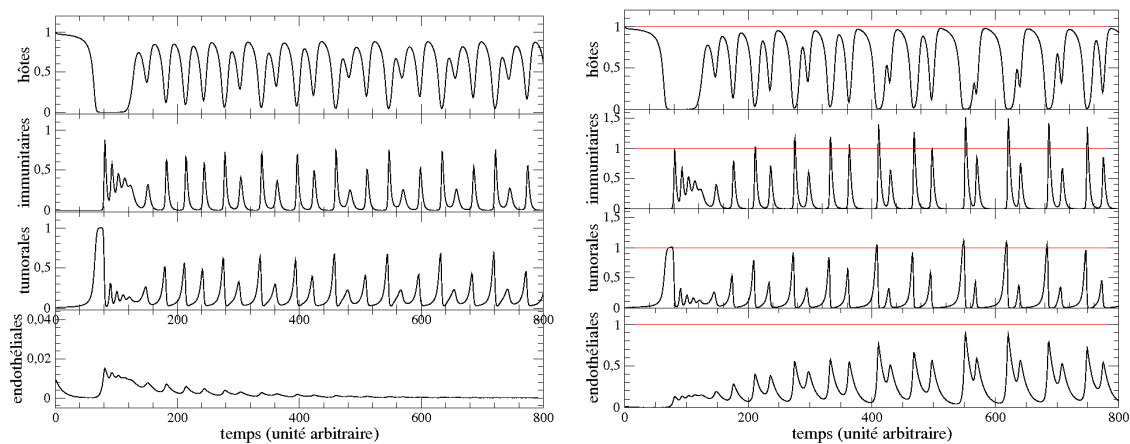
(a)  $\rho_4 = 0,72$  : tumeur avasculaire(b)  $\rho_4 = 0,92$  : tumeur vasculaire

FIGURE 6.8 – Séries temporelles des quatre populations cellulaires produites par le modèle (6.1). Les autres valeurs de paramètres sont celles de la Fig. 6.2. Conditions initiales  $x_0 = 1$ ,  $y_0 = 0,01$ ,  $z_0 = 0,01$  et  $w_0 = 0,01$ .

Prenons maintenant un second cas pour lequel le taux de croissance des cellules endothéliales  $\rho_4 = 0,92 > \bar{\rho}_4$  (Fig. 6.8b). Pour des conditions initiales identiques à celles utilisées pour le cas précédent, les évolutions temporelles durant les premières 200 unités arbitraires de temps des cellules hôtes, immunitaires et tumorales sont similaires à celles observées pour  $\rho_4 = 0,72$ . Ainsi, cliniquement parlant la croissance tumorale initiale ( $t < 200$  unités arbitraires de temps) ne se distingue pas de celle étudiée dans le premier cas. En réalité, c'est l'évolution des cellules endothéliales qui augmentent très progressivement leur population jusqu'à devenir significative (la bascule angiogénique s'étant déjà produite) qui sert d'élément déclencheur. Ceci modifie ensuite la dynamique des cellules immunitaires et tumorales. Le commensalisme entre les cellules immunitaires et endothéliales induit des oscillations pratiquement synchrones des cellules immunitaires en réponse à celles des cellules tumorales. Les cellules endothéliales sont alors capables de construire de nouveaux vaisseaux sanguins qui permettent de drainer les ressources supplémentaires pour toutes les cellules en compétition sur le site tumoral. Comme mentionné précédemment, puisque notre modèle décrit les interactions entre les cellules sur un site tumoral unique, donc sur un site isolé de tout environnement plus large, les populations de cellules immunitaires et tumorales deviennent plus grandes que ce qui est permis par la capacité biotique du site. Dans le second cas, le patient pourrait développer des métastases pour  $t > 380$  unités arbitraires de temps. D'un point de vu clinique, ce qui pourrait aider à prédire la survenue de métastases serait d'étudier la capacité d'un patient à développer de nouvelles

cellules endothéliales en réponse aux stimuli provenant des cellules tumorales.

### 6.3.3 Analyse topologique

D'un point de vue dynamique, lorsque  $\rho_4 < \bar{\rho}_4$ , l'attracteur chaotique est contenu dans le sous-espace des états tri-dimensionnel  $\mathbb{R}^3(x, y, z)$  puisque  $w$  tend vers zéro (Fig. 6.9a). L'application de premier retour à une section de Poincaré correspondant aux minima de la variable  $x$  est une application unimodale lisse présentant deux branches monotones, une croissante codée « 0 » et une décroissante codée « 1 », séparées par un point critique [25], tout comme celle observée pour le modèle à trois équations et pour les mêmes valeurs de paramètres (Fig. 6.9b).

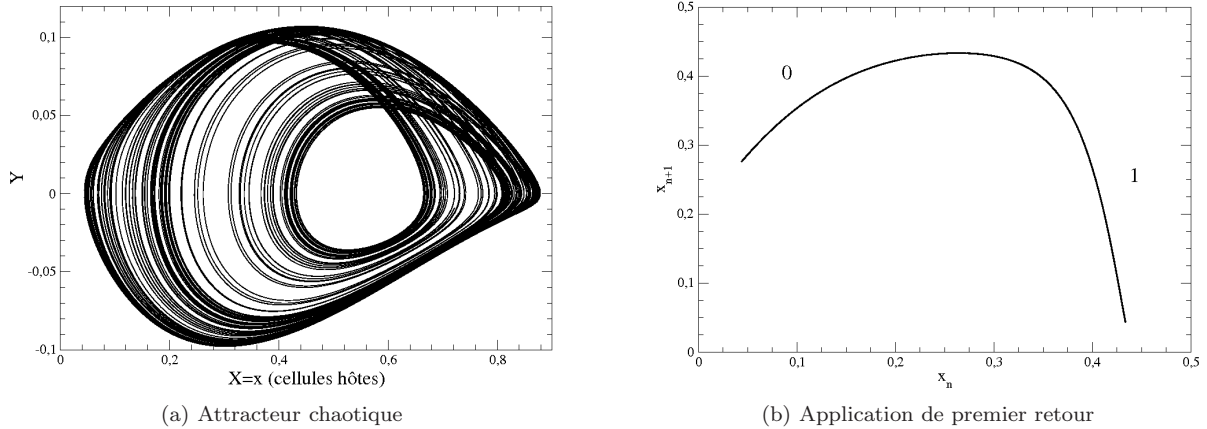


FIGURE 6.9 – Régime chaotique observé pour  $\rho_4 = 0,72$ . Les autres valeurs de paramètres sont celles de la Fig. 6.2.

L'attracteur est en fait topologiquement équivalent à l'attracteur solution du système à trois équations. Ainsi, le gabarit de l'attracteur solution de notre modèle à quatre équations (pour  $\rho_4 < \bar{\rho}_4$ ) devrait être identique à celui qui est solution du système à trois équations. Pour vérifier cette hypothèse, nous calculons numériquement les nombres d'enlacements entre des orbites de période un, deux, trois et quatre (Tab. 6.1). Ces orbites périodiques sont extraites de l'attracteur (Fig. 6.9a) solution du système (6.1) pour  $\rho_4 = 0,72$ .

TABLE 6.1 – Nombres d'enlacements entre les couples d'orbites périodiques instables extraites de l'attracteur solution du système (6.1) pour  $\rho_4 = 0,72$ .

	(1)	(10)	(011)
(10)	-1		
(011)	-1	-2	
(1011)	-2	-3	-4

Pour vérifier la correspondance entre les nombres d'enlacements trouvés numériquement à partir de la matrice d'enlacement (4.5) et ceux obtenus graphiquement par comptage des intersections orientées (Figs. 6.10), nous utilisons le plongement différentiel induit par la variable  $x$ .

Entre l'orbite de période 1 codée (1) et l'orbite de période 2 codée (10) il y a deux croisements négatifs (Fig. 6.10a) et entre l'orbite de période 3 codée (100) et l'orbite de période 4 codée (1011) il y a six croisements négatifs (Fig. 6.10b). À partir de ces deux représentations (Figs. 6.10) nous obtenons les nombres d'enlacements grâce à la demi-somme des croisements orientés, soient

$$lk(1, 10) = \frac{1}{2}(-2) = -1 \quad \text{et} \quad lk(100, 1011) = \frac{1}{2}(-6) = -3.$$

Si nous comparons ces résultats et ceux obtenus par le calcul numérique (Tab. 6.1), nous trouvons les mêmes valeurs de nombre d'enlacements. Nous traçons sur le gabarit du système (4.2), les orbites de

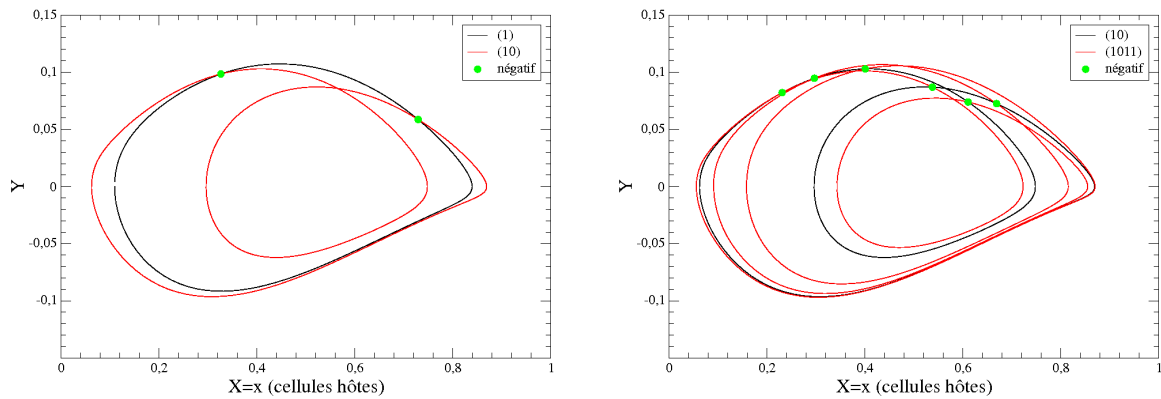


FIGURE 6.10 – Projection dans un plan régulier du couple d’orbites (1) et (10) et des couples orbites (100) et (1011). (a)  $lk(1, 10) = \frac{1}{2}(-2) = -1$ , (b)  $lk(100, 1011) = \frac{1}{2}(-6) = -3$ .

l’attracteur solution (1) et (10) (Fig. 6.11) : le nombre de croisements obtenu est identique à celui de la figure. 6.10a, le nombre d’enlacement est donc identique. Nous concluons que la gabarit de l’attracteur chaotique solution du système à quatre équations, pour  $\rho_4 < \bar{\rho}_4$ , est identique à celui qui est solution du système (4.2). Les attracteurs solutions de ces deux systèmes sont donc topologiquement équivalents.

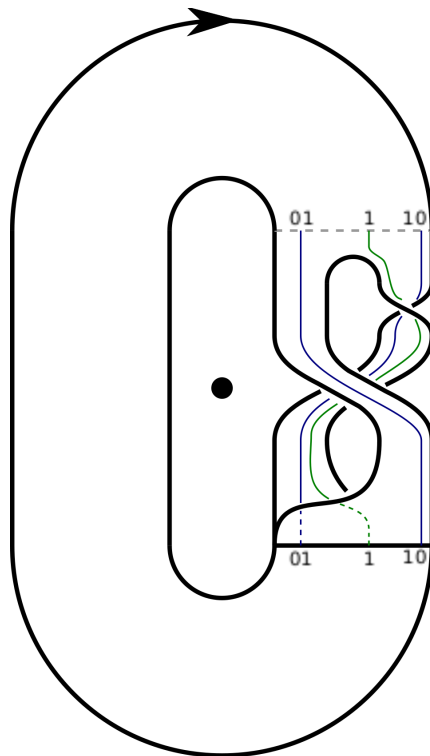


FIGURE 6.11 – Gabarit synthétisant la topologie de l’attracteur chaotique solution du système (6.1) pour  $\rho_4 = 072$ . Les orbites (1) et (10) sont représentées dans le but de calculer le nombre d’enlacement.

Lorsque  $\rho_4 > \bar{\rho}_4$ , l’attracteur chaotique solution du système 4D est peu différent de celui pour  $\rho_4 < \bar{\rho}_4$  (Comparez la Fig. 6.12a à la Fig. 6.9a). Toutefois, l’application de premier retour à la section de Poincaré compte une branche supplémentaire (Fig. 6.12b). L’application de premier retour possède trois branches respectivement codées 0, 1 et 2. Contrairement à l’application de premier retour obtenue pour  $\rho_4 = 0,72$  (Fi. 6.9b), les branches 0 et 1 ont des caractéristiques différentes ; la branche 0 a une pente très faible tandis que celle de la branche 1 est importante. La première différence évidente se constate donc sur

l'application de premier retour (Fig. 6.12b) qui présente un maximum situé sur un large intervalle dont la pente est quasiment nulle : seule l'extrémité de la branche décroissante 1 présente une forte pente, ainsi que la branche croissante 2. Par ailleurs, nous ne devons pas oublier que la dynamique observée sur le site isolé en situation vascularisée (donc  $\rho_4 > \bar{\rho}_4$ ) telle qu'elle est décrite par notre modèle 4D devrait être, en principe, affectée par les interactions avec les sites environnants ; du moins dès que certaines populations sont au-dessus de la capacité biotique.

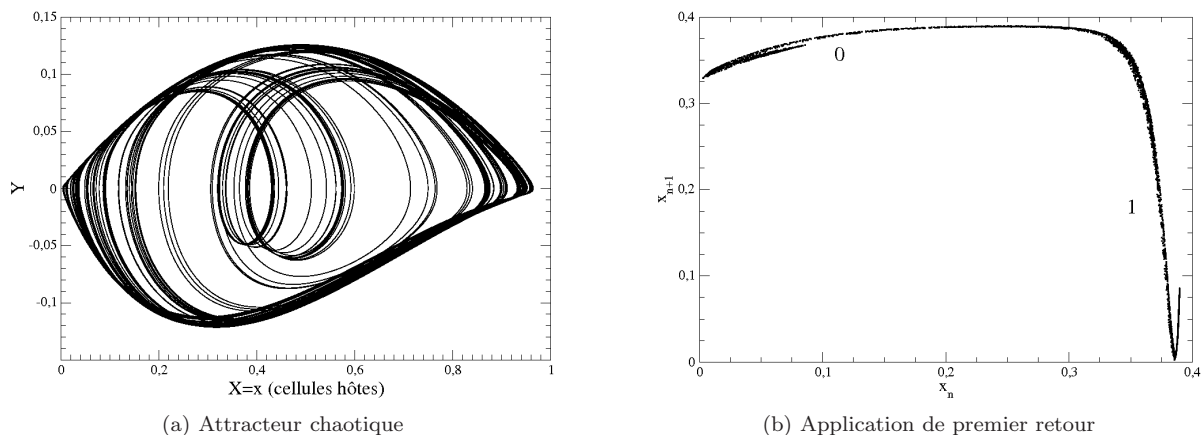


FIGURE 6.12 – Régime chaotique observé pour  $\rho_4 = 0,90$ . Les autres valeurs de paramètres sont celles de la Fig. 6.2.

À partir de cette application de premier retour les orbites périodiques sont extraites numériquement, puis les nombres d'enlacement de différents couples d'orbites sont calculés (Tab. 6.2). Nous comparons

TABLE 6.2 – Nombres d'enlacements du système (6.1) pour  $\rho_4 = 0,90$ .

	(1)	(10)	(1011)	(10111)	(20111)
(10)	0				
(1011)	1	0			
(10111)	1	1	3		
(20111)	1	1	3	4	
(201110)	2	1	4	7	6

les résultats obtenus avec la matrice d'enlacement (4.5) et ceux obtenus avec la méthode graphique. Par exemple, le couple d'orbites (1) et (10) (Fig. 6.13a) et le couple d'orbites (10) et (1011) (Fig. 6.13b) offrent des résultats confirmant l'équivalence topologique des branches 0 et 1 constituant respectivement les attracteurs observés pour  $\rho_4 = 0,72$  et  $\rho_4 = 0,90$ .

En effet, il y a deux croisements négatifs et deux croisements positifs entre l'orbite (1) et l'orbite (10), la somme des croisements orientés et, par conséquent, le nombre d'enlacement est donc nul (Fig. 6.13a). Il y a neuf croisements négatifs et neuf croisements positifs entre l'orbite (10) et l'orbite (1011), la somme des nombres de croisements et le nombre d'enlacements correspondant sont donc nuls (Fig. 6.13b). Nous remarquons ainsi que le gabarit de l'attracteur pour  $\rho_4 = 0,72$  ne décrit pas correctement la topologie de l'attracteur observé lorsque  $\rho_4 > \bar{\rho}_4$ . En effet, le nombre d'enlacement entre l'orbite (1) et l'orbite (10) est différent de celui obtenu lorsque  $\rho_4 < \bar{\rho}_4$ . De plus, l'application de premier retour ayant trois branches, le gabarit de cet attracteur doit être constitué de trois branches. La bascule angiogénique est donc associée à une modification importante de la structure de l'attracteur, fortement influencée par l'émergence de la quatrième dimension.

## 6.4 Conclusion

Le modèle de croissance tumoral avasculaire est un modèle à site tumoral unique qui n'est pas capable de reproduire certains phénomènes tels que l'apparition de métastases. Dans le but de surmonter cette

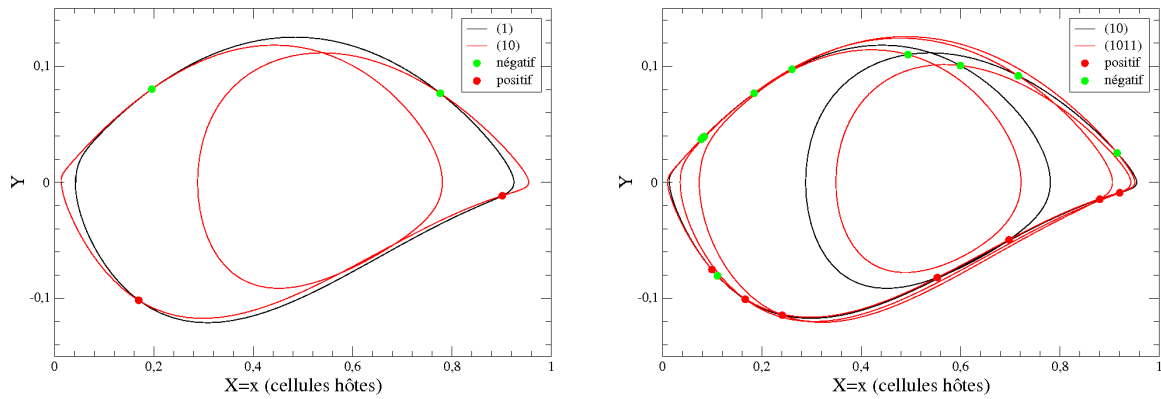


FIGURE 6.13 – Projection dans le plan régulier des croisements entre (a) les orbites (1) et (10) et (b) les orbites (100) et (1011).

limitation, nous avons introduit à ce modèle 3D la population de cellules endothéliales. Notre modèle mathématique à quatre équations différentielles ordinaires résultant reproduit la bascule angiogénique, mécanisme clé dans l'invasion tissulaire et métastatique. Ce modèle 4D doit être considéré comme un pré-requis avant de considérer un modèle spatial pour la croissance tumorale. Contrairement au modèle (4.2) qui est limité au stade précoce de croissance tumorale, notre modèle reproduit spontanément la bascule angiogénique qui est caractéristique des tumeurs avancées. Dans notre modèle à site isolé, la population de cellules tumorales augmente au-delà de la capacité biotique du site : lorsqu'il sera connecté à d'autres sites, cela sera transformé en une migration des cellules tumorales et en la formation des métastases. Une telle migration devrait ainsi résulter des interactions entre les cellules tumorales et leur micro-environnement [27, 28]. Notre modèle ne prend pas en compte la complexité du cancer (instabilité génétique, expression des facteurs inhibiteurs, etc) mais se focalise sur les interactions génériques entre les différentes populations cellulaires et la dynamique résultante. Ainsi, il permet de mieux reproduire des situations observées *in vivo* ou en clinique, comme par exemple, les phases de latence plus ou moins longues sans métastases aussi bien que les tumeurs fortement invasives, produisant des métastases très rapidement [29, 30].



# Bibliographie

- [1] L. G. DE PILLIS, A. RADUNSKAYA, A mathematical tumor model with immune resistance and drug therapy : an optimal control approach, *Journal of Theoretical Medicine*, **3**, 79-100, 2001.
- [2] L. G. DE PILLIS, A. RADUNSKAYA, The dynamics of an optimally controlled tumor model : a case study, *Mathematical and Computer Modelling*, **37**, 1221-1244, 2003.
- [3] M. R. OWEN & J. A. SHERRATT, Modelling the macrophage invasion of tumours : effects on growth and composition, *IMA Journal of Mathematics Applied in Medicine & Biology*, **15**, 165-185, 1998.
- [4] L. G. DE PILLIS, W. GU & A. E. RADUNSKAYA, Mixed immunotherapy and chemotherapy of tumor : modeling, applications and biological interpretations, *Journal of Theoretical Biology*, **238**, 841-862, 2006.
- [5] L. M. MERLO, J. W. PEPPER, B. J. REID & C. C. MALEY, Cancer as an evolutionary and ecological process, *Nature Review Cancer*, **6**, 924-935, 2006.
- [6] J. FOLKMAN, What is the evidence that tumors are angiogenesis-dependent ?, *Journal of the National Cancer Institute*, **82**, 4-6, 1989.
- [7] C. MCCAIG, A. FENTON, A. GRAHAM, C. SHANKLAND, R. NORMAN, Using process algebra to develop predator-prey models of within-host parasite dynamics, *Journal of Theoretical Biology*, **329**, 74-81, 2013.
- [8] N. V. MANTZARIS, S. WEBB ; H. G. OTHMER, Mathematical modeling of tumor-induced angiogenesis, *Journal of Mathematical Biology*, **49**, 111-187, 2004.
- [9] M. R. YOUNG, Endothelial cells in the eyes of an immunologist, *Cancer Immunology and Immunotherapy*, **61** (10), 1609-1616, 2012.
- [10] V. S. SALSMAN, K. K. H. CHOW, D. R. SHAFFER, H. KADIKOY, X-N. LI, C. GERKEN, L. PERLAKY, L. S. METELITSA, X. GAO, M. BHATTACHARJEE, K. HIRSCHI, H. E. HESLOP, S. GOTTSCHALK, N. AHMED, Crosstalk between medulloblastoma cells and endothelium triggers a strong chemotactic signal recruiting T lymphocytes to the tumor microenvironment, *PLoS ONE*, **6** (5), e20267, 2011.
- [11] S. L. TOPALIAN, F. S. HODI, J. R. BRAHMER ; S. N. GETTINGER, D. C. SMITH, D. F. MCDERMOTT, J. D. POWDERLY, R. D. CARVAJAL, J. A. SOSMAN, M. B. ATKINS, P. D. LEMING, D. R. SPIGEL, S. J. ANTONIA, L. HORN, C. G. DRAKE, D. M. PARDOLL, L. CHEN, W. H. SHARFMAN, R. A. ANDERS, J. M. TAUBE, T. L. McMILLER, H. XU, A. J. KORMAN, M. JURE-KUNKEL, S. AGRAWAL, D. McDONALD, G. D. KOLLIA, A. GUPTA, J. M. WIGGINTON, M. SZNOL, Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer, *The New England Journal of Medicine*, **366**(26), 2443-2454, 2012.
- [12] J. R. BRAHMER, S. S. TYKODI, L. Q. M. CHOW, W-J. HWU, S. L. TOPALIAN, P. HWU, C. G. DRAKE, L. H. CAMACHO, J. KAUH, K. ODUNSI, H. C. PITOT, O. HAMID, S. BHATIA, R. MARTINS, K. EATON, S. CHEN, T. M. SALAY, S. ALAPARTHY, J. F. GROSSO, A. J. KORMAN, S. M. PARKER, S. AGRAWAL, S. M. GOLDBERG, D. M. PARDOLL, A. GUPTA, J. M. WIGGINTON, Safety and activity of anti-PD-1-L1 antibody in patients with advanced cancer, *The New England Journal of Medicine*, **366**(26), 2455-2465, 2012.
- [13] A. RIBAS, Tumor Immunotherapy directed at PD-1, *The New England Journal of Medicine*, **366**(26), 2517-2519, 2012.

- [14] I. BRAZZOLI, E. DE ANGELIS, P.-E. JABIN, A mathematical model of immune competition related to cancer dynamics, *Mathematical Methods in the Applied Sciences*, **33**, 733-750, 2010.
- [15] L. VIGER, F. DENIS, M. ROSALIE, C. LETELLIER, A cancer model for the angiogenic switch, *Journal of Theoretical Biology*, **360**, 21-33, 2014.
- [16] J. T. WOOTTON, The nature and consequences of indirect effects in ecological communities, *Annual Review of Ecological Systems*, **25**, 443-466, 1994.
- [17] P.-J. BENEDETI, *Les commensaux et les parasites dans le règne animal*, Bibliothèque scientifique internationale, Paris : Germer Baillière, 2nd ed., 1878.
- [18] J.-C. AUFRAY, E. TCHERNOV & E. NOVO, Origine du commensalisme de la souris domestique (*Mus musculus domesticus*) vis-à-vis de l'homme, *Comptes-Rendus de l'Académie des Sciences, Serie III*, **307** (9), 517-522, 1988.
- [19] A. CASADEVALL & L.-A. PIROFSKI, Host-pathogen interactions : basic concepts of microbial commensalism, colonization, infection, and disease, *Infection in Immunity*, **68** (12), 6511-6518, 2000.
- [20] L. ÒNA & M. LACHMANN, Ant aggression and evolutionary stability in plant-ant and plant-pollinator mutualistic interactions, *Journal of Evolutionary Biology*, **24**, 617-629, 2011.
- [21] P. Auger, C. Lett, J.-C Poggiale, Modélisation mathématique en écologie : cours et exercices corrigés, *Dunod*, Paris, 2010.
- [22] J. RACK, J. FILMUS & R. S. KERBEL, Reciprocal paracrine interactions between tumor cells and endothelial cells : the 'angiogenesis progression' hypothesis, *European Journal of Cancer A*, **32** (14), 2438-2450, 1996.
- [23] D. H. WRIGHT, Stable model of mutualism incorporating handling time, *The American Naturalist*, **134** (4), 664-667, 1989.
- [24] E. BIANCO-MARTINEZ, M. S. BAPTISTA & C. LETELLIER, Symbolic computations of nonlinear observability, *Physical Review E*, **91**, 062912, 2015.
- [25] C. LETELLIER, Caractérisation topologique et reconstruction d'attracteurs étranges, *Thèse de l'Université Paris VII*, 1994.
- [26] C. LETELLIER, F. DENIS & L. A. AGUIRRE, What can be learned from a chaotic cancer model? *Journal of Theoretical Biology*, **322**, 7-16, 2013.
- [27] D. LIAO, Y. LUO, D. MARKOWITZ, R. XIANG, R. A. REISFELD, Cancer associated fibroblasts promote tumor growth and metastasis by modulating the tumor immune microenvironment in a 4T1 murine breast cancer model, *PLoS ONE*, **4** (11), e7965, 2009.
- [28] Y. RAZ, N. EREZ, An inflammatory vicious cycle : Fibroblasts and immune cell recruitment in cancer, *Experimental Cell Research*, **319**, 1596-1603, 2013.
- [29] G. N. NAUMOV, L. A. AKSLEN, J. FOLKMAN, Role of angiogenesis in human tumor dormancy : animal models of the angiogenic switch, *Cell Cycle*, **5** (16), 1779-1787, 2006.
- [30] G. N. NAUMOV, J. FOLKMAN, O. STRAUME & L. A. AKSLEN, Tumor-vascular interactions and tumor dormancy, *Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica*, **116** (7-8), 569-585, 2008.

## Quatrième partie

# Modélisation spatiale de croissance tumorale



## Chapitre 7

# Croissance tumorale avasculaire dans un environnement homogène

Comme nous l'avons vu, la compréhension des interactions entre différentes populations cellulaires intervenant dans la cancérogenèse est essentielle pour développer des modèles mathématiques étant, du moins qualitativement, en accord avec les observations cliniques [1, 2, 3]. Les équations différentielles ordinaires sont souvent utilisées pour décrire les interactions entre les différentes populations cellulaires intervenant dans la cancérogenèse [4]. Mais une telle description purement temporelle ne permet pas d'obtenir une croissance spatiale. L'aspect spatial étant absolument nécessaire pour avoir une meilleure compréhension de la propagation tumorale tant du point de vue de la géométrie de la tumeur que de celui de sa dynamique. Un autre aspect essentiel des croissances tumorales est la structure en couches de celles-ci. En effet, une tumeur développe au cours de sa croissance spatiale des couches successives associées à de la prolifération de cellules tumorales, de la quiescence et de la nécrose. Prendre en considération les composantes temporelle et spatiale semble donc primordial à l'obtention d'un modèle mathématique décrivant précisément la croissance tumorale telle qu'elle est observée cliniquement.

De nombreux modèles mathématiques traitant de la croissance tumorale ont été développés pour reproduire différents types de processus impliqués dans la tumorigenèse tels que la réponse immunitaire, la néo-vascularisation, la dormance tumorale ou la réponse aux traitements (cf. chapitre 3). Mais très peu d'entre eux ont été développés pour étudier l'émergence des couches de quiescence et de nécrose au cours de la cancérogenèse (voir par exemple [5]). Notre objectif est donc de développer un modèle spatial de croissance tumorale permettant de reproduire la formation des trois couches présentes au sein de la masse tumorale, c'est-à-dire la zone de prolifération, de quiescence et de nécrose. Dans le but de réaliser ceci, nous nous appuyons sur le modèle de De Pillis et Radunskaya [1, 6] qui fournit une description « fiable » des interactions entre les cellules hôtes, immunitaires et tumorales [2] et qui a été récemment étendu pour prendre en compte les cellules endothéliales [3]. Dans un premier temps, cette modélisation se fera sur un milieu homogène (les contraintes environnementales ne seront pas prises en compte) où la néo-angiogenèse tumorale est absente : seule la phase avasculaire sera modélisée. Les néo-vaisseaux étant absents de cette phase, cela la rend plus simple à modéliser spatialement et la durée de calcul d'une simulation en est diminuée. Obtenir une modélisation spatiale de la croissance avasculaire en accord avec les modèles *in vitro* nous permettra de « valider » notre modèle et de poursuivre notre modélisation spatiale en tenant compte de la phase vasculaire. Il est à noter qu'étant donné la taille des tumeurs avasculaires ( $< 8 \text{ mm}^3$ ) nous ne pouvons que supposer de la validité des résultats puisque aucune technique d'imagerie (ou autres) ne permet de repérer des lésions si petites. De ce fait, aucun comparatif peut être réalisé avec des résultats expérimentaux.

## 7.1 Modèle spatio-temporel pour la croissance tumorale

Pour les simulations de croissance avasculaire sur un milieu homogène, nous faisons le choix d'utiliser un maillage cartésien uniforme dimensionné de telle sorte à avoir environ cents cellules par maille<sup>1</sup>. Toutes ces mailles (ou sites tumoraux) sont dans un même plan et sont repérées par leurs coordonnées  $(i, j)$  le long des axes  $u$  et  $v$ . Chaque site est considéré comme un carré  $du \times dv$  où  $du = dv = 100\mu m$ . Dans chacun d'entre eux, la dynamique sous-jacente est gouvernée par le système d'équations différentielles ordinaires de De Pillis et Radunskaya [1]. La dynamique de chaque site est couplée avec celle des huit sites voisins (Fig. 7.1) par un terme de diffusion sur les cellules tumorales.

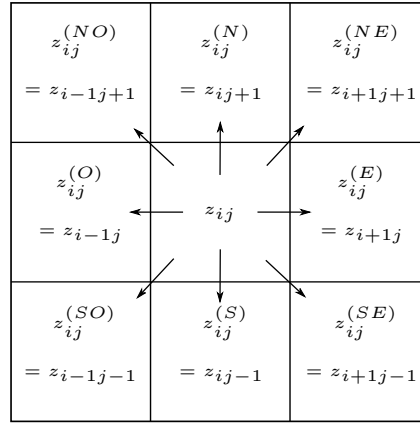


FIGURE 7.1 – Représentation schématique du maillage autour de la maille  $(i, j)$ . La notation de la densité de cellules tumorales est reportée dans chaque site.

Le terme de diffusion est ajouté à l'équation régissant l'évolution de la densité tumorale. Cette équation devient donc une équation aux dérivés partielles (EDP) car elle combine une description temporelle et spatiale de l'évolution de la population de cellules tumorales. Notre système devient donc un système EDP et est de la forme

$$\begin{cases} \dot{x}_{ij} = \rho_{x,ij}x_{ij}(1 - x_{ij}) - \alpha_{xz}x_{ij}z_{ij} \\ \dot{y}_{ij} = \frac{\rho_{y,ij}y_{ij}z_{ij}}{1 + z_{ij}} - \alpha_{yz}y_{ij}z_{ij} - \delta_y y_{ij} \\ \dot{z}_{ij} = \rho_{z,ij}z_{ij}(1 - z_{ij}) - \alpha_{zx}x_{ij}z_{ij} - \alpha_{zy}z_{ij}y_{ij} + \nabla \cdot (K \nabla z)|_{ij} \end{cases} \quad (7.1)$$

où

- $\rho_{x,ij}$  est le taux de croissance des cellules hôtes ;
- $\alpha_{xz}$  est le taux de mortalité des cellules hôtes par les cellules tumorales ;
- $\rho_{y,ij}$  est le taux de croissance des cellules immunitaires effectrices ;
- $\alpha_{yz}$  est le taux d'inhibition des cellules immunitaires effectrices par les cellules tumorales ;
- $\delta_y$  est le taux de mortalité naturelle des cellules immunitaires effectrices ;
- $\rho_{z,ij}$  est le taux de croissance des cellules tumorales ;
- $\alpha_{zy}$  est le taux de mortalité des cellules tumorales par les cellules immunitaires effectrices ;
- $\alpha_{zx}$  est le taux de mortalité des cellules tumorales par les cellules hôtes ;
- $K$  est le coefficient de diffusion entre deux sites.

1. Sachant que nous désirons modéliser des densités cellulaires, nos mailles doivent contenir un nombre suffisamment grand de cellules. Nous considérons un diamètre cellulaire de 10 micromètres, sachant que le diamètre d'une cellule est compris entre 10 et 20  $\mu m$  [7], nous modélisons un site contenant un millier de cellules (en considérant des sites tridimensionnels, c'est-à-dire des cubes).

Le terme  $\nabla \cdot (K \nabla z)|_{ij}$  correspond à la diffusion avec les cellules voisines. Lorsque  $K$  est constant, ce terme peut être écrit  $(K \Delta z)|_{ij}$ , où  $\Delta$  représente l'opérateur Laplacien. La discrétisation classiquement employée pour cet opérateur est :

$$\Delta = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 \\ 1 & -4 & 1 \\ 0 & 1 & 0 \end{bmatrix} \quad (7.2)$$

Ainsi, le terme de diffusion discrétisé est de la forme

$$\begin{aligned} K \Delta z|_{ij} &= \left( K \left( \frac{z_{ij}^N - z_{ij}}{du^2} \right) - K \left( \frac{z_{ij} - z_{ij}^S}{du^2} \right) + K \left( \frac{z_{ij}^E - z_{ij}}{dv^2} \right) - K \left( \frac{z_{ij} - z_{ij}^O}{dv^2} \right) \right) \\ &= \frac{K}{du^2} (z_{ij}^N + z_{ij}^S + z_{ij}^E + z_{ij}^O - 4z_{ij}) \end{aligned} \quad (7.3)$$

où  $z_{ij}^k$  avec  $k = \{N, S, O, E\}$  désigne la densité de cellules tumorales sur le  $k^{\text{eme}}$  site autour du site  $(i, j)$  ((Fig. 7.1)). Cependant, afin d'obtenir une diffusion isotrope pour mieux modéliser la croissance tumorale, nous avons fait le choix d'utiliser un opérateur Laplacien isotrope ([8, 9]) défini par

$$\Delta = \gamma \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 \\ 1 & -4 & 1 \\ 0 & 1 & 0 \end{bmatrix} + (1 - \gamma) \begin{bmatrix} 1/2 & 0 & 1/2 \\ 0 & -2 & 0 \\ 1/2 & 0 & 1/2 \end{bmatrix} \quad (7.4)$$

où  $\gamma$  est le coefficient de l'opérateur Laplacien isotrope et où la diffusion sur les sites diagonaux apparaît. Ainsi, l'équation de la diffusion discrétisée devient

$$\begin{aligned} K \Delta z|_{ij} &= \gamma \left( K \frac{z_{ij}^N - z_{ij}}{du^2} - K \frac{z_{ij} - z_{ij}^S}{du^2} + K \frac{z_{ij}^E - z_{ij}}{dv^2} - K \frac{z_{ij} - z_{ij}^O}{dv^2} \right) \\ &+ (1 - \gamma) \left( K \frac{z_{ij}^{NO} - z_{ij}}{2dvdu} - K \frac{z_{ij} - z_{ij}^{SE}}{2dvdu} + K \frac{z_{ij}^{NE} - z_{ij}}{2dvdu} - K \frac{z_{ij} - z_{ij}^{SO}}{2dvdu} \right). \end{aligned} \quad (7.5)$$

Nous avons traité ici, le cas où le coefficient de diffusion est constant spatialement et temporellement. Or, lors de la cancérogenèse, du fait de la néo-angiogenèse tumorale ou des contraintes liées à l'environnement (os, bronches, parois des organes) la masse tumorale peut être déformée ou ne pas croître. Si nous voulons modéliser ces tumeurs nous devons utiliser un coefficient de diffusion  $K$  non uniforme spatialement et temporellement. Pour faire cela, nous conditionnons le coefficient de diffusion entre deux sites de telle manière qu'il soit dépendant de la densité de cellules tumorales dans ces deux sites considérés et de son environnement. Ainsi, si nous prenons l'exemple des échanges entre les sites  $(i, j)$  et  $(i + 1, j)$ , reliés par les coefficients de diffusion  $K_{ij}^E$  (respectivement  $K_{i+1j}^O$ ), nous aurons

$$K_{ij}^E = K_{i+1j}^O = f(z_{ij}) + f(z_{i+1j}) \quad (7.6)$$

où  $f(z_{ij})$  est la fonction servant à « déclencher » la diffusion des cellules tumorales en tenant compte de l'environnement. Elle prend la forme d'une équation sigmoïde (Heaviside lissée) :

$$f(z) = \frac{a}{1 + e^{(-bz+c)}}. \quad (7.7)$$

où  $a, b, c$  désignent des constantes. Ainsi, plus le site  $(i, j)$  contient une forte densité de cellules tumorales, plus le coefficient de diffusion est élevé (Fig. 7.2). D'autre part, les contraintes liées à l'environnement sont modélisées par la constante  $a$  qui variera spatialement et temporellement. Nous avons choisi dans un premier temps « d'enclencher » la diffusion lorsque la densité de cellules tumorales dans le site  $(i, j)$  dépassait un seuil fixe. Mais ce choix rendait le processus de diffusion non continu et les résultats obtenus avec ce seuil n'étaient pas en accord avec les observations cliniques.

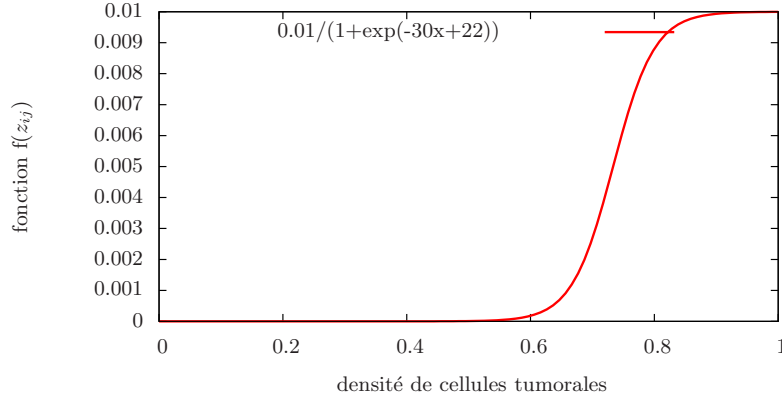


FIGURE 7.2 – Fonction sigmoïde  $f(z_{ij})$  pilotant la modulation du coefficient de diffusion en fonction de la densité de cellule tumorale dans la maille  $(i, j)$ .  $a = 0.01$ ,  $b = 30$  et  $c = 22$

Par ailleurs, pour que la diffusion soit conservative, il faut que les coefficients de diffusion  $K_{ij}^k$  avec  $k = \{N, S, O, E, NE, NO, SE, SO\}$  vérifient

$$\begin{cases} K_{ij}^E = K_{i+1j}^O \\ K_{ij}^S = K_{ij-1}^N \\ K_{ij}^O = K_{i-1j}^E \\ K_{ij}^N = K_{ij+1}^S \end{cases} \quad (7.8)$$

et ainsi de suite. Écrire par exemple que  $K_{ij}^E = K_{i+1j}^O$ , signifie que le coefficient de diffusion du site  $(i, j)$  vers  $(i+1, j)$  est égal à celui du site  $(i+1, j)$  vers  $(i, j)$  mais la diffusion du site  $(i, j)$  au site  $(i+1, j)$  est opposée à celle du site  $(i+1, j)$  vers la site  $(i, j)$ . Ainsi, nous obtenons le terme  $\nabla \cdot (K \nabla z_{ij})$  correspond au terme de diffusion discrétisé et défini par

$$\begin{aligned} \nabla \cdot (K \nabla z)|_{ij} &= \gamma \left( K_{ij}^N \frac{z_{ij}^N - z_{ij}}{du^2} - K_{ij}^S \frac{z_{ij} - z_{ij}^S}{du^2} \right) \\ &+ \gamma \left( K_{ij}^E \frac{z_{ij}^E - z_{ij}}{dv^2} - K_{ij}^O \frac{z_{ij} - z_{ij}^O}{dv^2} \right) \\ &+ (1 - \gamma) \left( K_{ij}^{NO} \frac{z_{ij}^{NO} - z_{ij}}{2dvdu} - K_{ij}^{SE} \frac{z_{ij} - z_{ij}^{SE}}{2dvdu} \right) \\ &+ (1 - \gamma) \left( K_{ij}^{NE} \frac{z_{ij}^{NE} - z_{ij}}{2dvdu} - K_{ij}^{SO} \frac{z_{ij} - z_{ij}^{SO}}{2dvdu} \right). \end{aligned} \quad (7.9)$$

## 7.2 Initialisation de la simulation

À  $t = 0$ , chaque site est initialisé avec le jeu de paramètres fournissant une dynamique proliférante (Table 7.1). Au moins un site situé au centre du réseau considéré doit initialement contenir une densité non nulle de cellules tumorales. Nous choisissons d'initialiser le site avec une population de cellules tumorales de 30% ( $z_0 = 0,3$ ), de cellules hôtes de 60% ( $x_0 = 0,6$ ) et de cellules immunitaires effectrices de 10% ( $y_0 = 0,1$ ). Les autres sites ne contiennent que des cellules hôtes, soit 100% ( $x_0 = 1,0, y_0 = 0,0, z_0 = 0,0$ ). Puisqu'à  $t = 0$ , tous les sites sont caractérisés par les mêmes valeurs de paramètres, nous simulons un environnement homogène. Le jeu de  $3N$  EDP ( $N = 10000$  est le nombre de sites que nous utilisons pour nos simulations) est intégré numériquement à l'aide d'un schéma Runge-Kutta d'ordre 4 avec un

pas de temps  $dt = 5.10^{-2}$  unité arbitraire de temps (u.a.t). Lorsque la densité de cellules tumorales sur un site est non nulle, la diffusion s'enclenche sur les huit sites voisins. En accord avec le terme de diffusion discrétisé, lorsque les cellules tumorales migrent vers un nouveau site, le système immunitaire est automatiquement activé par le terme  $\frac{\rho_{y,ij}y_{ij}z_{ij}}{1+z_{ij}}$  présent dans la deuxième équation du modèle (7.1) et les trois populations cellulaires co-existent sur le site. Par ce moyen, les cellules immunitaires sont rare à l'extérieur de la tumeur et évoluent avec un fort de taux de croissance seulement lorsque les cellules tumorales sont présentes sur le site. Nous imposons  $y_0 = 0,1$  dans le site lorsque les cellules tumorales migrent pour la première fois sur le site. Donc un site ne contenant pas de cellules tumorales ne contient pas non plus de cellules immunitaires effectrices.

### 7.3 Mise en place de la quiescence et de la nécrose

Cliniquement parlant, lors de la croissance tumorale, une couche de quiescence et une coche centrale de nécrose apparaissent lorsque la taille de la masse tumorale dépasse un certain seuil, comme cela est montré Fig. 7.3. Comme cela est souvent observé cliniquement, une tumeur comporte trois couches

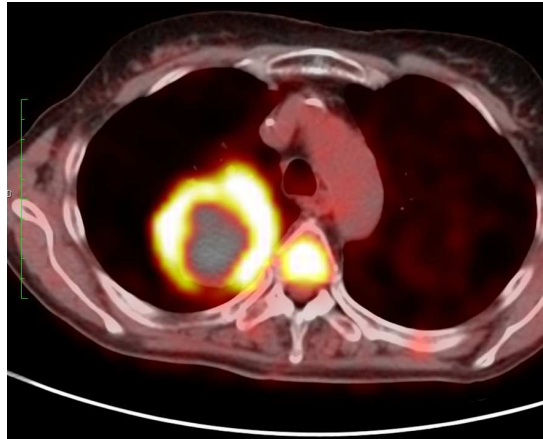


FIGURE 7.3 – Tumeur observée dans le poumon droit d'un femme (59 ans). Une couche nécrotique est visible au centre de la tumeur et est entourée par une couche de cellules proliférantes. Entre les deux nous observons une couche de faible épaisseur contenant des cellules tumorales en quiescence.

concentriques. La couche interne contient alors exclusivement des cellules ou débris nécrotiques; nous caractérisons cela par des cellules ayant un taux de croissance négatif ou nul. La zone intermédiaire est constituée de cellules tumorales, dites en quiescence, bloquées en phase  $G_0$  du cycle cellulaire et qui sont non proliférantes; les taux de croissances pour ces cellules sont nuls. La couche externe contient des cellules tumorales en prolifération mais également des cellules hôtes et immunitaires; les taux de croissances des populations considérées seront donc positifs. La mise en place de ces trois couches dépend fortement du rayon tumoral, plus précisément de la distance du site considéré à la périphérie de la masse tumorale [5]. Si cette distance est supérieure à  $200 \mu m$ , les cellules entrent en phase de quiescence; si elle est supérieure à  $300 \mu m$  les cellules sont en nécrose [10, 11, 12]. Par la suite, nous emploieront le terme  $d_q$  pour l'épaisseur à laquelle se met en place la quiescence et  $d_n$  celle pour le déclenchement de la nécrose. Ainsi, quand la tumeur à un rayon supérieur à  $d_n = 300 \mu m$ , les trois couches sont observées. De ce fait, la première étape de nos simulations est de déterminer à chaque pas de temps le contour de la tumeur (qui augmente en fonction du temps). La seconde étape est de calculer la distance minimale entre chaque site  $(i, j)$  à l'intérieur de la tumeur et le contour. Cette distance est appelée  $DC_{\min}(i, j)$  (Distance minimale au Contour). La troisième étape consiste à associer à chaque site  $(i, j)$  un état (prolifération, quiescence ou nécrose) en fonction de  $DC_{\min}(i, j)$  :

- prolifération (les taux de croissance  $\rho_{x,ij}, \rho_{y,ij}, \rho_{z,ij}$  sont positifs) si  $DC_{\min}(i, j) < d_q$
- quiescence ( $\rho_{x,ij} = \rho_{y,ij} = \rho_{z,ij} = 0$ ) si  $d_q < DC_{\min}(i, j) < d_n$
- nécrotiques ( $\rho_{x,ij} < 0, \rho_{y,ij} = 0, \rho_{z,ij} < 0$ ) si  $DC_{\min}(i, j) > d_n$

Pour chaque état, les taux de croissance des populations considérées prennent une valeur spécifique afin de reproduire les trois couches, les autres valeurs de paramètres restent identiques (Table. 7.1).

TABLE 7.1 – Valeurs de paramètres utilisées pour les trois couches pouvant être observées dans une tumeur. Les valeurs utilisées pour les cellules en prolifération sont également celles du tissu environnant.

	$\rho_{x,ij}$	$\rho_{y,ij}$	$\rho_{z,ij}$	$\alpha_{xz}$	$\alpha_{yz}$	$\delta_y$	$\alpha_{zx}$	$\alpha_{zy}$
Prolifération	0,518	4,5	1,0	1,5	0,2	0,5	1,0	2,5
Quiescence	0	0	0	1,5	0,2	0,5	1,0	2,5
Nécrose	-1,0	0	-1,0	1,5	0,2	0,5	1,0	2,5

Ainsi, plus la tumeur se développe, plus la couche nécrotique est importante ; les deux autres couches ayant une épaisseur relativement indépendante du diamètre tumoral, ce qui est conforme aux observations cliniques.

## 7.4 Résultats

Les premières simulations effectuées se font avec les valeurs de paramètres de la table 7.1, sauf pour  $\alpha_{yz}$  que nous prenons égal à 1,9. Nous prenons cette valeur car elle permet d'obtenir une croissance tumorale ne montrant pas de comportement chaotique. Nous réalisons plusieurs simulations avec différentes valeurs de  $\gamma$ , allant de 0,3 à 0,8. Ces différentes simulations vont nous orienter dans le choix de la valeur de  $\gamma$ , permettant de simuler une croissance tumorale avasculaire « sphérique ». La représentation de la croissance tumorale se fait grâce à la densité de cellules tumorales présente dans chaque site (Fig. 7.4). Lorsque les cellules tumorales sont absentes du site, le code couleur choisi est le noir. Lorsque la densité de cellules tumorales présente sur le site atteint la capacité biotique fixée à 1, le code couleur est le jaune.

Seule la valeur de  $\gamma = 0,5$ , conduit à une croissance tumorale circulaire (Fig. 7.4c). Lorsque nous diminuons la valeur de  $\gamma$  (0,4 puis 0,3), nous observons que la forme de la tumeur se rapproche d'un carré (Figs. 7.4a et 7.4b). Lorsque  $\gamma$  est augmenté (0,6, 0,7 puis 0,8), le disque laisse progressivement place à un losange (Figs. 7.4def). Nous observons donc que pour le jeu de paramètres de la Table 7.1, la valeur de  $\gamma$  permettant d'obtenir un disque, c'est-à-dire ce qui est observé en clinique, lorsque le tissu est homogène et que la croissance est suffisamment rapide, est de 0,5. C'est donc avec  $\gamma = 0,5$  que nos simulations doivent être réalisées.

Nous décidons d'étudier l'influence de la valeur du taux de croissance  $\rho_{y,ij}$  des cellules immunitaires sur la dynamique tumorale et également celle du taux d'inhibition  $\alpha_{yz}$  des cellules immunitaires par les cellules tumorales. En effet, lors de la croissance tumorale, se met en place ce qui est appelé l'*immuno-surveillance* qui est composée de trois phases : l'élimination, l'équilibre et l'échappement (immuno-évasion). Dans un premier temps, il y a une élimination par les cellules immunitaires effectrices des cellules tumorales au fur et à mesure qu'elles prolifèrent. Puis durant la phase d'équilibre, les cellules tumorales sont présentes mais sous contrôle du système immunitaire. Lors de la phase d'échappement, il y a une augmentation des cellules immuno-suppressives telles que les  $L_{Treg}$  et les cellules myéloïdes suppressives. Le système immunitaire n'a alors plus de contrôle sur les cellules tumorales qui peuvent donc proliférer [13, 14]. C'est lors des deux dernières phases que les cellules immunitaires effectrices ne sont plus efficaces (voir le chapitre 2 pour de plus amples détails). Ceci se traduit dans notre système d'équations par une diminution du taux de croissance  $\rho_{y,ij}$  des cellules immunitaires effectrices ou par une augmentation du taux d'inhibition  $\alpha_{yz}$  des cellules immunitaires par les cellules tumorales.

Un des acteurs principaux de l'immuno-suppression est la protéine *PD-1* (Programmed Death-1) qui est un récepteur co-inhibiteur exprimé à la surface des lymphocytes T [15]. Lorsque cette protéine se lie à son ligand *PD-L1*, la fonction cytotoxique des lymphocytes  $T_{CD8+}$  est inhibée ainsi que la production de cytokine et, par la même, la réponse immunitaire [16, 17]. Le ligand *PD-L1* est exprimé par les cellules tumorales, les cellules stromales ou simultanément par ces deux types de cellules. La liaison du récepteur à son ligand induisant l'immuno-suppression se traduit au niveau de notre modèle par une augmentation du taux d'inhibition  $\alpha_{yz}$  des cellules immunitaires par les cellules tumorales. Lorsque la liaison de *PD-1* à *PD-L1* se met en place, les cellules immunitaires effectrices perdent leur fonction « effectrices » et ne

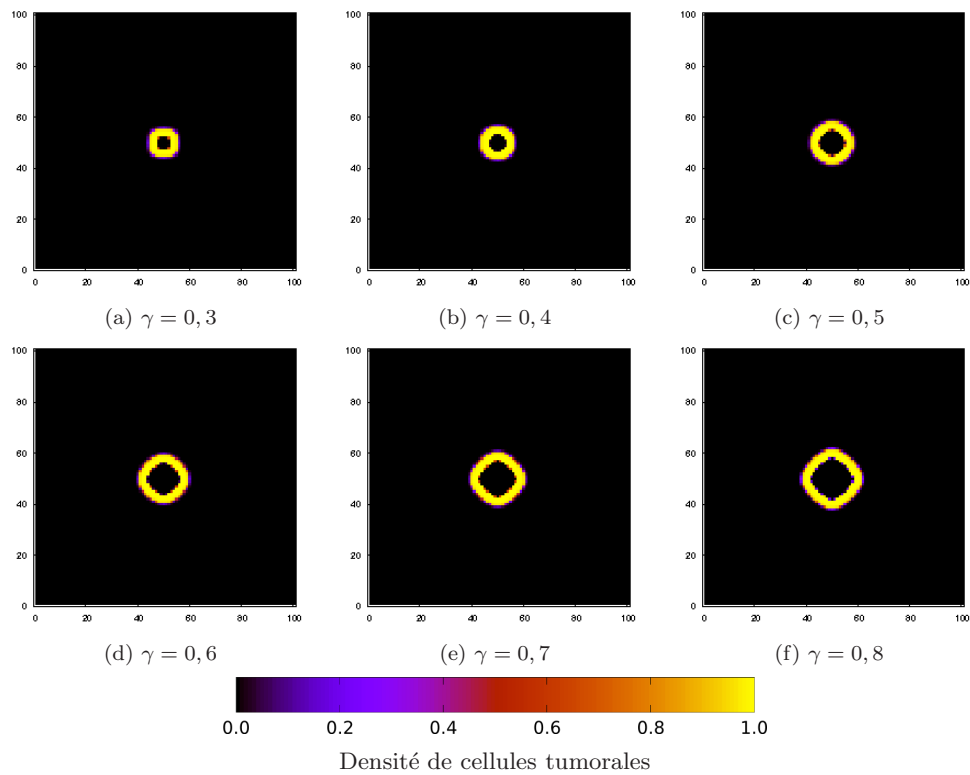


FIGURE 7.4 – Croissance tumorale avasculaire représentée pour  $t = 7000$  u.a.t. Chaque image est obtenue pour une valeur de  $\gamma$  différente. Les images sont représentées en densité de cellules tumorales.  $\alpha_{yz} = 1,9$ , les autres valeurs de paramètres sont celles de la Table 7.1.

peuvent plus reconnaître les cellules tumorales. Une conséquence sous-jacente à cela est la diminution de la prolifération des cellules immunitaires ayant leur fonction effectrice inhibée ; cela se traduit dans notre modèle par une diminution du taux de croissance  $\rho_{y,ij}$  des cellules immunitaires effectrices. Nous faisons donc le choix de réaliser nos simulations soit en augmentant  $\alpha_{yz}$  ou en diminuant  $\rho_{y,ij}$ . Les résultats de ces simulations sont présentées dans ce qui suit.

### 7.4.1 Influence de la dynamique locale

Pour ces simulations, nous choisissons les valeurs de paramètres correspondant à un site en prolifération (Table. 7.1) avec une dynamique chaotique comme celle étudiée au chapitre 4 [18, 2]. L'attracteur chaotique produit par les trois EDOs est structuré autour de cinq points singuliers (pour l'analyse détaillée voir le chapitre 4). Il est structuré principalement par la spirale divergente associée à la variété instable du point  $S_4$  (Fig. 7.5). Lorsque la tumeur a un diamètre dépassant les  $400 \mu m$ , une couche de quiescence apparaît puisque l'oxygène ne peut plus diffuser suffisamment jusqu'au centre de la tumeur. Un site quiescent, caractérisé par les paramètres reportés Tab. 7.1, est gouverné par une dynamique différente de celle d'un site proliférant. La dynamique d'un site quiescent est caractérisé par deux lignes de points singuliers, que sont respectivement l'axe  $Ox$  et l'axe  $Oz$ , soient

$$S_{Ox} = \begin{vmatrix} x \\ 0 \\ 0 \end{vmatrix} \text{ et } S_{Oz} = \begin{vmatrix} 0 \\ 0 \\ z \end{vmatrix}, \quad (7.10)$$

respectivement caractérisés par leurs valeurs propres

$$\Lambda_{Ox} = \begin{vmatrix} 0 \\ -\delta_y \\ -\alpha_{zx}x \end{vmatrix} \text{ et } \Lambda_{Oz} = \begin{vmatrix} -\alpha_{xz}z \\ -\alpha_{yz}z - \delta_y \\ 0 \end{vmatrix}. \quad (7.11)$$

La valeur propre nulle est associée à l'axe lui même : au voisinage de ces axes, le flot a une composante nulle dans la direction de l'axe considéré c'est-à-dire qu'il est nécessairement transverse à l'axe. Puisque ces deux axes sont stables, il y a deux bassins d'attraction, chacun menant la trajectoire vers l'un des deux axes. En conséquence, et selon les conditions initiales, les trajectoires aboutissent toutes en un point sur l'un des deux axes (Fig. 7.5b). Il y a donc deux possibilités pour un site quiescent : il peut être colonisé par des cellules hôtes ou par des cellules tumorales. Toutefois, puisqu'un site ne devient quiescent qu'après avoir été en prolifération (avec plus de cellules tumorales que de cellules hôtes), la trajectoire se termine nécessairement sur l'axe des  $Oz$ .

Lorsque le diamètre tumoral excède  $600 \mu m$ , un centre nécrotique peut se développer. Un site nécrotique est gouverné par une dynamique menant toutes les cellules à la mort : toutes les populations convergent vers une densité nulle. Le système correspondant à un site nécrotique a une dynamique structurée par trois points singuliers

$$S_0 = \begin{vmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \end{vmatrix}, S_1 = \begin{vmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{vmatrix} \text{ et } S_2 = \begin{vmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \end{vmatrix}, \quad (7.12)$$

dont les valeurs propres sont

$$\Lambda_0 = \begin{vmatrix} -\delta_y \\ -1 \\ -1 \end{vmatrix}, \Lambda_1 = \begin{vmatrix} 1 \\ -\delta_y \\ -\alpha_{zx} - 1 \end{vmatrix} \text{ et } \Lambda_2 = \begin{vmatrix} -1 - \alpha_{xz} \\ -\alpha_{yz} - \delta_y \\ 1 \end{vmatrix}. \quad (7.13)$$

Le point  $S_0$  correspondant à un site où les cellules sont mortes est un nœud stable et les point  $S_1$  et  $S_2$  sont des cols, donc instables. Le portrait de phase d'un site nécrotique révèle qu'indépendamment des conditions initiales, toutes les trajectoires convergent vers le point singulier  $S_0$  (Fig. 7.5c).

Nous initialisons la simulation avec les conditions données Section (7.2). Ainsi, si nous considérons qu'un site initial proliférant, il devrait évoluer vers l'attracteur chaotique, c'est-à-dire que toutes les

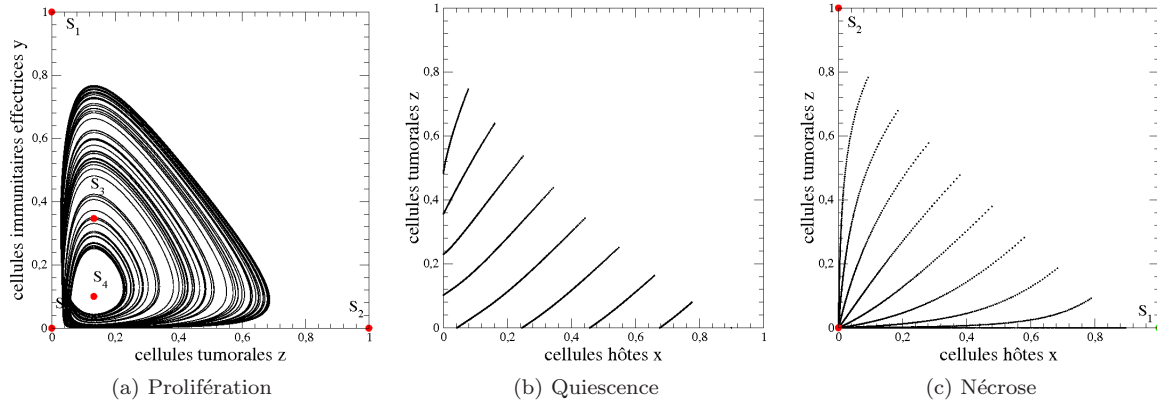


FIGURE 7.5 – Portraits de phase du système à trois EDOs gouvernant les interactions entre les populations cellulaires sur un site proliférant (a). Les points singuliers structurant l’attracteur sont également représentés. La projection dans le plan  $y - z$  est utilisée pour le site en prolifération et la projection dans le plan  $x - z$  est utilisée pour les sites en quiescence et nécrose. Les trajectoires sont issues de neuf conditions initiales différentes ( $x_0 = 0.1k$ ,  $y_0 = 0, 1$ , et  $z_0 = 0, 9 - 0, 1k$  avec  $k \in [1 : 9]$ ) (b) et (c). Les valeurs des paramètres sont celles de la Tab. 7.1.

populations devraient osciller de manière chaotique sans diffusion de cellules tumorales. Tous les sites étant liés à leurs voisins, la diffusion des cellules tumorales se met en place et les cellules tumorales colonisent alors d’autres sites. Les résultats de nos simulations sont représentés sous deux formes. L’une correspondant à la densité de cellules tumorales (allant du noir lorsqu’il n’y a pas de cellules tumorales au jaune lorsque le site est saturé en cellules tumorales). Cette représentation ne permettant pas de faire la distinction entre la couche proliférante et nécrotique, et d’observer ainsi si la croissance tumorale respecte la biologie, c’est-à-dire si la croissance se développe selon trois couches (prolifération, quiescence et nécrose), nous avons créé une seconde représentation permettant de distinguer les différentes couches (noir pour l’extérieur de la tumeur, jaune pour la couche proliférante, orange pour la couche de quiescence et gris pour le cœur nécrotique) (Fig. 7.6). La tumeur est représentée après deux instants, soit  $t = 56000$  u.a.t et  $t = 74800$  u.a.t (Fig. 7.6). Comme nous le verrons par la suite, ces durées après lesquelles sont représentées la tumeur, sont longues car les sites en prolifération selon une dynamique chaotique ne permettent pas une croissance rapide de la masse tumorale. C’est là un résultat important. Cela s’explique par le fait que la plupart du temps les cellules tumorales restent à une valeur inférieure à 0,5, ce qui empêche une forte diffusion conformément à la fonction sigmoïde gouvernant les coefficients de diffusion (Fig. 7.2). Cependant, bien que le diamètre tumoral soit supérieur à  $600 \mu\text{m}$ , il n’y a pas de centre nécrotique. Ceci résulte du fait que les cellules tumorales ne prolifèrent pas suffisamment comme le révèle la couronne proliférante qui contient des sites dont la densité de cellules tumorales est inférieure à 0,5 (voir échelle de couleur de la Fig. 7.6) et n’utilisent pas tous les nutriments et l’oxygène disponibles. La couche proliférante possède une épaisseur importante, ce qui induit la formation d’une couche de quiescence où les nutriments et l’oxygène ne sont pas suffisants pour permettre la poursuite de la prolifération des cellules tumorales. À l’instant  $t = 56000$  u.a.t, le diamètre tumoral  $\varnothing_T$  est de 0,98 mm (Figs. 7.6a) et d’environ 1,37 mm à l’instant  $t = 74800$  u.a.t (Figs. 7.6b).

De manière à vérifier si les caractéristiques de la masse tumorale énoncées précédemment dépendent des valeurs des paramètres ou de la nature de la dynamique, dans un premier temps nous balayons l’espace des paramètres pour trouver trois autres jeux de paramètres pour lesquels l’attracteur chaotique est topologiquement équivalent à celui de la Fig. 7.5a. Précédemment, nous avons lié l’immuno-évasion au taux de croissance  $\rho_{y,ij}$  des cellules immunitaires effectrices et au taux d’inhibition  $\alpha_{yz}$  des cellules immunitaires effectrices par les cellules tumorales. Cependant, il a été montré que le taux de croissance  $\rho_{x,ij}$  des cellules hôtes avait une influence sur la dynamique régissant les interactions entre les populations cellulaires [2]. Ces trois paramètres sont donc très influents sur la nature de la dynamique et suffisent à trouver les trois autres jeux de paramètres souhaités. La variation de ces trois paramètres  $\rho_{x,ij}$ ,  $\rho_{y,ij}$  et  $\alpha_{yz}$  conduit à trois attracteurs chaotiques caractérisés par des applications de premier retour développées

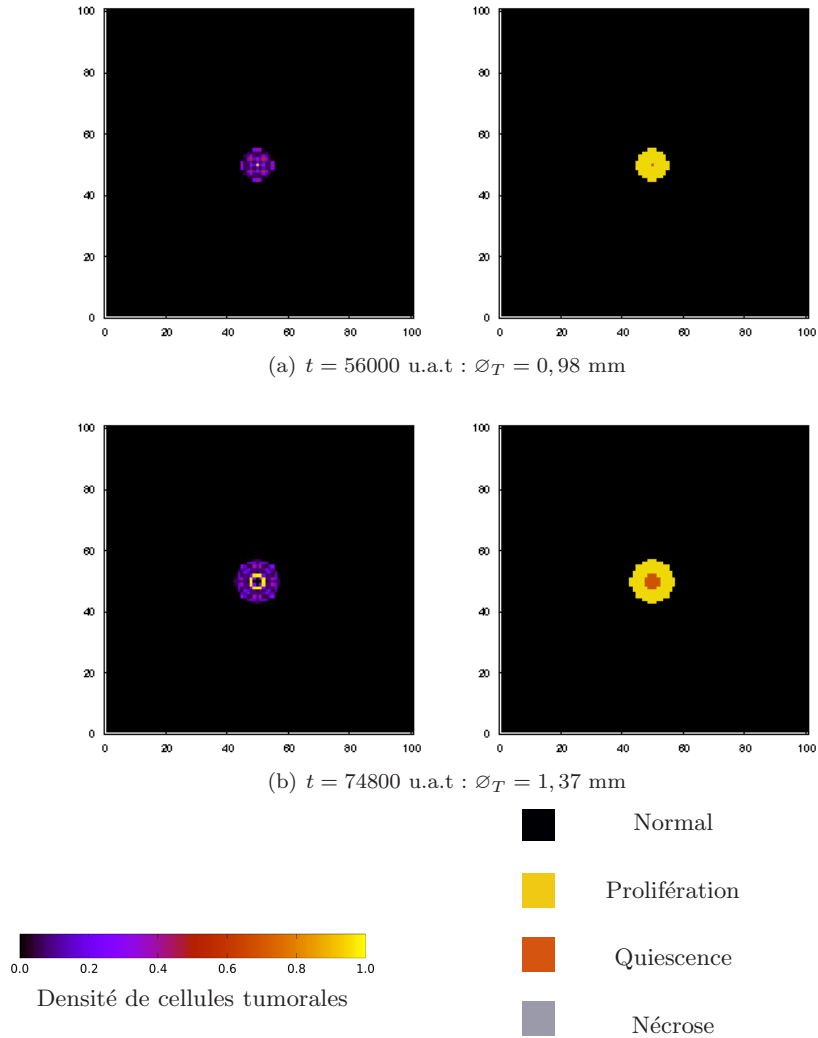


FIGURE 7.6 – Croissance tumorale avasculaire représentée à deux instants différents. Deux représentations schématiques sont réalisées : les figures de gauches correspondent à des représentations en densité de cellules tumorales et les figures de droites aux différentes couches. Les valeurs de paramètres sont celles de la Tab. 7.1.

comme celle obtenue pour l'attracteur chaotique de la Fig. 7.5a (Fig. 7.7).

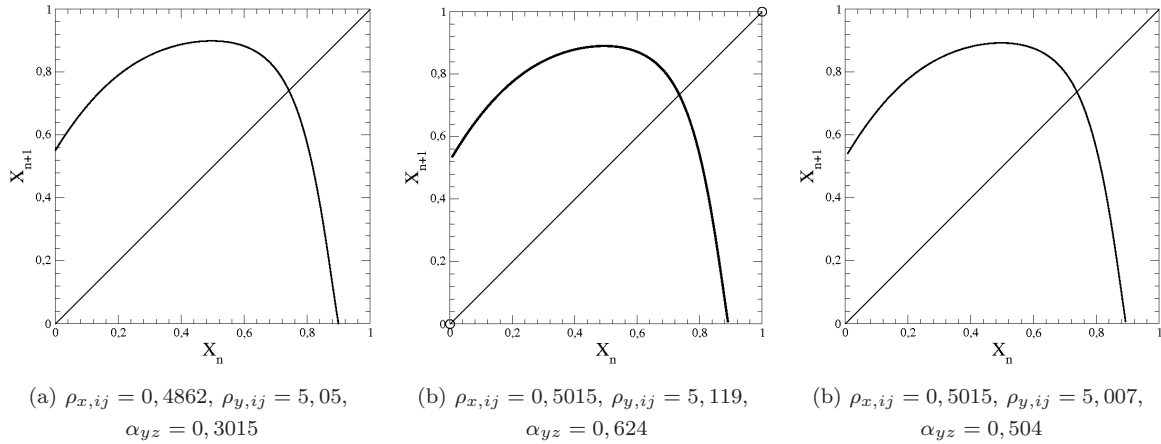


FIGURE 7.7 – Applications de premier retour à la section de Poincaré des trois attracteurs retenus pour tester si la croissance tumorale est sensible aux jeux de paramètres ou à la dynamique. Les autres valeurs de paramètres sont celles de la Tab. 7.1.

Certains de ces trois paramètres n'ont pas été variés sur une plage important. Ainsi, en raison de la forte influence du taux de croissance  $\rho_{x,ij}$  des cellules hôtes sur la dynamique du système (comme nous pouvons le voir sur la Fig. 7.8), ce taux n'est varié que de 0,01 pour que le système passe d'un cycle limite de période 1 à un attracteur chaotique développé (Fig. 7.8) alors que le taux de croissance  $\rho_{y,ij}$  est lui augmenté de 1,8 pour obtenir le même changement dynamique.

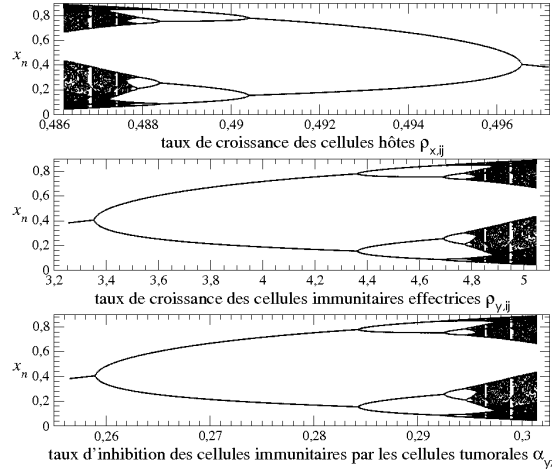


FIGURE 7.8 – Diagramme de bifurcations en fonction de  $\rho_{x,ij}$ ,  $\rho_{y,ij}$  et  $\alpha_{yz}$ . Les autres valeurs de paramètres sont celles de la Tab. 7.1.

Nous réalisons trois nouvelles simulations de croissance tumorale avasculaire correspondant aux trois jeux de valeurs des paramètres conduisant aux applications de premier retours des Figs. 7.7a, 7.7b et 7.7c : nous obtenons les mêmes résultats que ceux montrés Fig. 7.6. Les diamètres tumoraux sont égaux à  $\varnothing_T = 0,8$  mm à l'instant  $t = 56000$  u.a.t, de  $\varnothing_T = 1,1$  mm à  $t = 74800$  u.a.t et le cœur nécrotique est absent comme cela était observé Fig. 7.6a. Pour les valeurs de paramètres de la Fig. 7.7a, la croissance tumorale est plus rapide puisque  $\varnothing_T = 1,1$  mm à  $t = 56000$  u.a.t, de  $\varnothing_T = 1,7$  mm pour  $t = 74800$  u.a.t et le cœur nécrotique est présent à ce dernier instant. Bien qu'il y ait des différences dans le diamètre des tumeurs à l'issue de la simulation, ces différences restent relativement limitées (inférieure à 1 mm) et la croissance tumorale reste très lente comme nous le verrons par la suite. Dans les trois cas, la croissance de la tumeur conduit à une tumeur plutôt hétérogène, la couche proliférante étant

relativement épaisse. l'importante variation du taux d'inhibition  $\alpha_{yz}$  des cellules immunitaires effectrices par les cellules tumorales n'a donc ici qu'une importance relativement modérée sur la croissance tumorale lorsque la dynamique est gardée inchangée par action sur les paramètres  $\rho_{x,ij}$  et  $\rho_{y,ij}$ . La croissance tumorale semble être donc peu sensible aux valeurs de paramètres tant que la nature de la dynamique n'est pas affectée. Cela signifie que pour deux tissus de même nature (valeurs de  $\rho_{x,ij}$  peu différentes) mais chez deux patients différents, donc dans des états différents (la nature des interactions n'est pas la même), des croissances tumorales relativement semblables peuvent être retrouvées.

Nous étudions à présent l'influence de la nature de la dynamique sur la croissance tumorale en choisissant des jeux de paramètres conduisant à des dynamiques locales (sites dans la couche proliférante) différentes. Puisqu'une cascade de doublements de période constitue la principale route vers le chaos du système que nous avons retenu pour modéliser les interactions cellulaires, nous nous focalisons maintenant sur le premier régime dynamique rencontré, c'est-à-dire un cycle limite de période 1. Nous choisissons deux cycles limites de période 1 obtenus pour des jeux de paramètres différents (comme ceux représentés Figs. 7.9) ; nous réalisons ainsi des simulations de croissance tumorale avasculaire en partant d'une colonie de cellules tumorales ayant des sites en prolifération gouvernés par une telle dynamique.

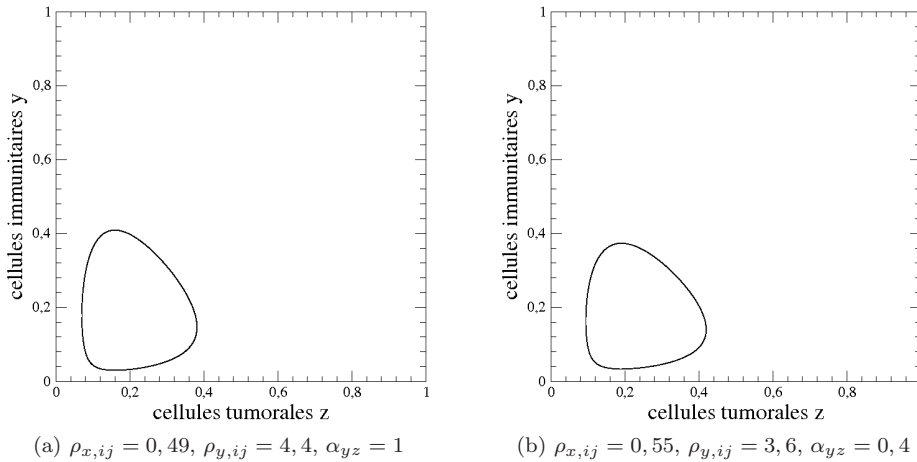


FIGURE 7.9 – Deux cycles limite de période 1 gouvernant les sites en prolifération. Les autres valeurs de paramètres sont celles de la Tab. 7.1.

À l'instant  $t = 79200$  u.a.t, la tumeur est encore localisée dans le site initial ( $\varnothing_T = 100 \mu m$ ). Cela s'explique par le fait que la densité de la population de cellules tumorales n'a jamais dépassé 0,4 au cours d'une oscillation (une révolution sur le cycle limite de période 1). Ainsi la diffusion n'est jamais activée, en accord avec la dépendance des coefficients de diffusion (7.7) en fonction de la densité de cellules tumorales  $z_{ij}$  (Fig. 7.2). Dans de telles conditions, tout se passe comme si le tissu présentait une barrière naturelle contre la croissance tumorale.

Nous sélectionnons maintenant trois cycles limites de période 2 (Fig. 7.10). Après la même durée de simulation que celle utilisée avec les cycles limites de période 1, le diamètre tumoral est très largement supérieur mais ne dépasse pas  $\varnothing_T = 300 \mu m$ . Le maximum atteint par la densité de la population de cellules tumorales au cours d'une révolution sur ces cycles limites de période 2 dépasse légèrement 0,5. Le maximum de la population de cellules tumorales est légèrement plus grand qu'avec un cycle limite de période 1, la diffusion est donc légèrement plus importante, ce qui implique une croissance tumorale très légèrement supérieure. Au fur et à mesure que la cascade de doublements de période se développe, de fortes densités de cellules tumorales sont rencontrées de plus en plus souvent. Lorsque le chaos développé est atteint comme dans les exemples représentés Figs. 7.6, la croissance tumorale s'accélère progressivement mais reste relativement limitée, comparativement à des cas plus raides, comme nous allons le voir ci-après.

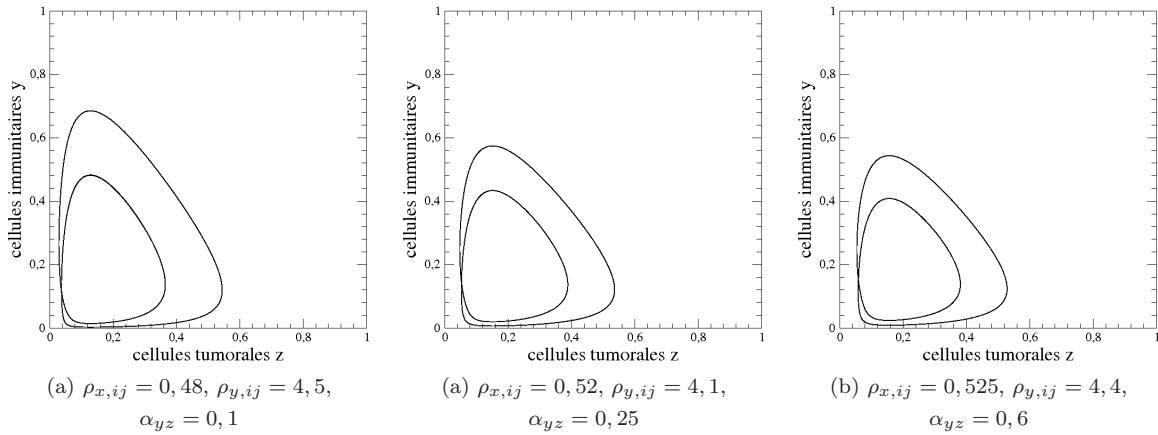


FIGURE 7.10 – Cycles limite de période 2 gouvernant les sites en prolifération pour trois jeux de paramètres comme indiqué. Les autres valeurs des paramètres sont celles de la Tab. 7.1.

### 7.4.2 Influence du taux d'inhibition $\alpha_{yz}$

Selon nos simulations précédentes, des populations oscillantes ne permettent pas d'avoir de forte croissance tumorale. Ainsi, nous décidons d'étudier les cas pour lesquels les sites en prolifération sont gouvernés par un point singulier stable. Par ailleurs et dans le but de reproduire le comportement des cellules immunitaires effectrices au cours de la croissance tumorale, à savoir ici l'immuno-évasion, nous devons diminuer la réponse immunitaire. Pour se faire nous décidons d'augmenter la valeur du taux d'inhibition  $\alpha_{yz}$  des cellules immunitaires effectrices par les cellules tumorales entre chaque simulation : nous augmentons ainsi la compétitivité des cellules tumorales par rapport à celle des cellules immunitaires effectrices. Les paramètres sont choisis de manière à ce que le système d'équations ne produise plus d'oscillations des populations cellulaires : ceci est le cas, par exemple, lorsque  $\alpha_{yz}$  est supérieur à 1,4 (Figs. 4.14 du chap. 4). Nous choisissons trois valeurs du taux d'inhibition  $\alpha_{yz}$  des cellules immunitaires effectrices par les cellules tumorales, soient  $\alpha_{yz} = 1,9$ ,  $\alpha_{yz} = 2,2$  et  $\alpha_{yz} = 3,0$ .

Pour  $\alpha_{yz} = 1,9$ , nous observons que la trajectoire du système converge vers le point singulier  $S_3$  et est structurée par les trois autres points,  $S_0$ ,  $S_2$  et  $S_4$  (Fig. 7.11a). Ces points singuliers sont

$$S_0 = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}, S_1 = \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}, S_2 = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix}, S_3 = \begin{pmatrix} 0 \\ 0,261 \\ 0,347 \end{pmatrix} \text{ et } S_4 = \begin{pmatrix} 0 \\ 0,0967 \\ 0,758 \end{pmatrix}; \quad (7.14)$$

ils sont respectivement associés aux valeurs propres

$$\Lambda_0 = \begin{pmatrix} 0,518 \\ -0,5 \\ 1,0 \end{pmatrix}, \Lambda_1 = \begin{pmatrix} -0,518 \\ -0,5 \\ 0 \end{pmatrix}, \Lambda_2 = \begin{pmatrix} -1 \\ -0,982 \\ -0,15 \end{pmatrix}, \Lambda_3 = \begin{pmatrix} -0,003 \\ -0,171 \pm 0,318i \end{pmatrix} \text{ et } \Lambda_4 = \begin{pmatrix} -0,854 \\ -0,620 \\ 0,095 \end{pmatrix}. \quad (7.15)$$

Dans le plan  $y$ - $z$ , les points singuliers  $S_0$  et  $S_1$  sont confondus puisqu'ils ont les mêmes coordonnées en  $y$  et en  $z$ . Le point singulier  $S_0$  est associé à des valeurs propres réelles de signes opposées, c'est donc un col instable tout comme le point  $S_4$ . Les points  $S_1$  et  $S_2$  sont des nœuds stables puisque associés à des valeurs propres négatives;  $S_1$  possède une stabilité marginale puisqu'une des valeurs propres est nulle. Le point  $S_3$  est associé à une valeur propre réelle et a une paire de valeurs propres complexes conjuguées. Les parties réelles des valeurs propres étant négatives, il s'agit donc d'un nœud-foyer stable. Ainsi, pour  $\alpha_{yz} = 1,9$ , il y a trois points singuliers attractifs qui co-existent dans l'espace des phases. Ainsi la trajectoire du système converge vers un point singulier de type nœud-foyer stable (Fig. 7.11a, prolifération).

Lorsque nous considérons la couche de prolifération avec  $\alpha_{yz} = 2,2$ , nous observons que la trajectoire du système évolue vers le point singulier  $S_2$  et est structurée par le point  $S_0$  (Fig. 7.11b, prolifération).

Ces points singuliers sont

$$S_0 = \begin{vmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \end{vmatrix}, S_1 = \begin{vmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{vmatrix} \text{ et } S_2 = \begin{vmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \end{vmatrix}; \quad (7.16)$$

ils sont associés aux valeurs propres

$$\Lambda_0 = \begin{vmatrix} 0,518 \\ -0,5 \\ 1,0 \end{vmatrix}, \Lambda_1 = \begin{vmatrix} -0,518 \\ -0,5 \\ 0 \end{vmatrix} \text{ et } \Lambda_2 = \begin{vmatrix} -1 \\ -0,982 \\ -0,45 \end{vmatrix}. \quad (7.17)$$

Les points  $S_3$  et  $S_4$  deviennent complexes pour des valeurs de  $\alpha_{yz} > 2,0$ . En appliquant le même raisonnement que précédemment, le point singulier  $S_0$  est un col instable tandis que les points  $S_1$  et  $S_2$  sont des nœuds stables. Ainsi, selon les conditions initiales, la trajectoire du système converge vers l'un des points singuliers de type nœud stable.

Pour  $\alpha_{yz} = 3,0$ , nous observons que la trajectoire du système évolue vers le point singulier  $S_2$  et est structurée par le point  $S_0$  (Fig. 7.11c, prolifération). Les points singuliers et leurs types sont les mêmes que pour  $\alpha_{yz} = 2,2$ .

Ces configurations sont rencontrées dans la couche de prolifération mais lorsque les nutriments et l'oxygène deviennent insuffisants pour permettre la division cellulaire, une couche de quiescence apparaît et la dynamique est modifiée. La couche de quiescence est caractérisée par des taux de croissance nuls pour les trois populations cellulaires. Ces valeurs ont un fort impact sur les points singuliers puisque deux lignes de points singuliers sont obtenues, soient les axes  $Ox$  et  $Oz$  (Figs. 7.11a, 7.11b, 7.11c, quiescence). Ces axes sont identiques à ceux rencontrés pour les sites en quiescence correspondant à une couche proliférante chaotique (7.11); l'interprétation est identique à celle discutée Section 7.4.1.

Lorsque la couche de quiescence est apparue et que la masse tumorale continue de croître, la concentration en oxygène et les nutriments au cœur de la tumeur sont insuffisants pour permettre aux cellules de rester en vie : le cœur nécrotique se forme alors. Ce cœur est caractérisé par les valeurs de paramètres de la Tab. 7.1, excepté pour  $\alpha_{yz}$  qui prend les valeurs précédemment énoncées. Pour ces valeurs de paramètres, il existe trois points singuliers  $S_0$ ,  $S_1$  et  $S_2$  dont les coordonnées sont indépendantes des valeurs de paramètres (cf. Eq. (7.12)) et dont les valeurs propres sont données Eq. 7.13. Pour les valeurs de  $\alpha_{yz}$  ici retenues, le point  $S_0$  est un nœud stable et les points  $S_1$  et  $S_2$  sont des cols instables. Ainsi, le système converge vers le point  $S_0$ , ce qui correspond à un état où il n'y a plus de cellules vivantes sur le site (Figs. 7.11a, 7.11b et 7.11c nécrose).

Les simulations de croissance tumorale avasculaire ont été réalisées pour les trois valeurs de  $\alpha_{yz}$  (Figs. 7.12). Nous observons que les couches de prolifération, quiescence et nécrose sont présentes pour les trois valeurs de  $\alpha_{yz}$  (Figs. 7.12droite). La couche de prolifération est plus épaisse ( $100 \mu m$ ) que celle des cellules en quiescence et le cœur nécrotique prime sur les deux autres couches. L'immuno-évasion que nous voulions reproduire par l'augmentation de la valeur de  $\alpha_{yz}$  semble bien apparaître sur nos simulations. En effet, la croissance tumorale est plus rapide pour  $\alpha_{yz} = 3,0$  (Fig. 7.12c) que pour  $\alpha_{yz} = 1,9$  (Fig. 7.12a). Après la même durée, le diamètre tumoral ( $\varnothing_T = 3,40 \text{ mm}$ ) pour  $\alpha_{yz} = 3,0$  est deux fois plus grand que celui pour  $\alpha_{yz} = 1,9$  ( $\varnothing_T = 1,73 \text{ mm}$ ). Cependant la croissance tumorale ne dépend pas linéairement de la valeur de  $\alpha_{yz}$  puisque le diamètre est presque doublé lorsque  $\alpha_{yz}$  est augmenté de 1,9 à 2,2, mais qu'il n'augmente que de 0,3% lorsque  $\alpha_{yz}$  est augmenté de 2,2 à 3 (Figs. 7.12).

La valeur de  $\alpha_{yz}$  en tant que telle n'est pas directement responsable du changement de la dynamique de croissance tumorale mais plutôt la bifurcation ayant lieu à  $\alpha_{yz} = 2,0$  menant à la disparition des points singuliers  $S_3$  et  $S_4$  dans la couche proliférante. De ces deux points singuliers,  $S_3$  est le plus important puisqu'il s'agit d'un nœud-foyer stable, attirant ainsi la trajectoire vers lui. Pour  $\alpha_{yz} \in ]1,75; 2,0[$ , il y a deux points singuliers stables :  $S_3$  et  $S_2$ . Cependant, pour cet intervalle, la taille du bassin d'attraction associé au point  $S_2$ , augmente progressivement : l'état associé à  $S_2$  est donc plus souvent visité. Puisque  $S_2$  est un nœud stable, la convergence vers ce point est plus rapide comparée à celle survenant avec un nœud-foyer stable, et de fortes densités de cellules tumorales sont finalement observées (le point  $S_2$  correspond à un site saturé en cellules tumorales). Ainsi, la diffusion des cellules tumorales est très importante, ce qui conduit à une croissance tumorale très rapide. Pour  $\alpha_{yz} > 2,0$ , seul le point  $S_2$  est stable, ce qui explique la croissance tumorale rapide observée pour  $\alpha_{yz} = 2,2$  et  $\alpha_{yz} = 3,0$ . Cette

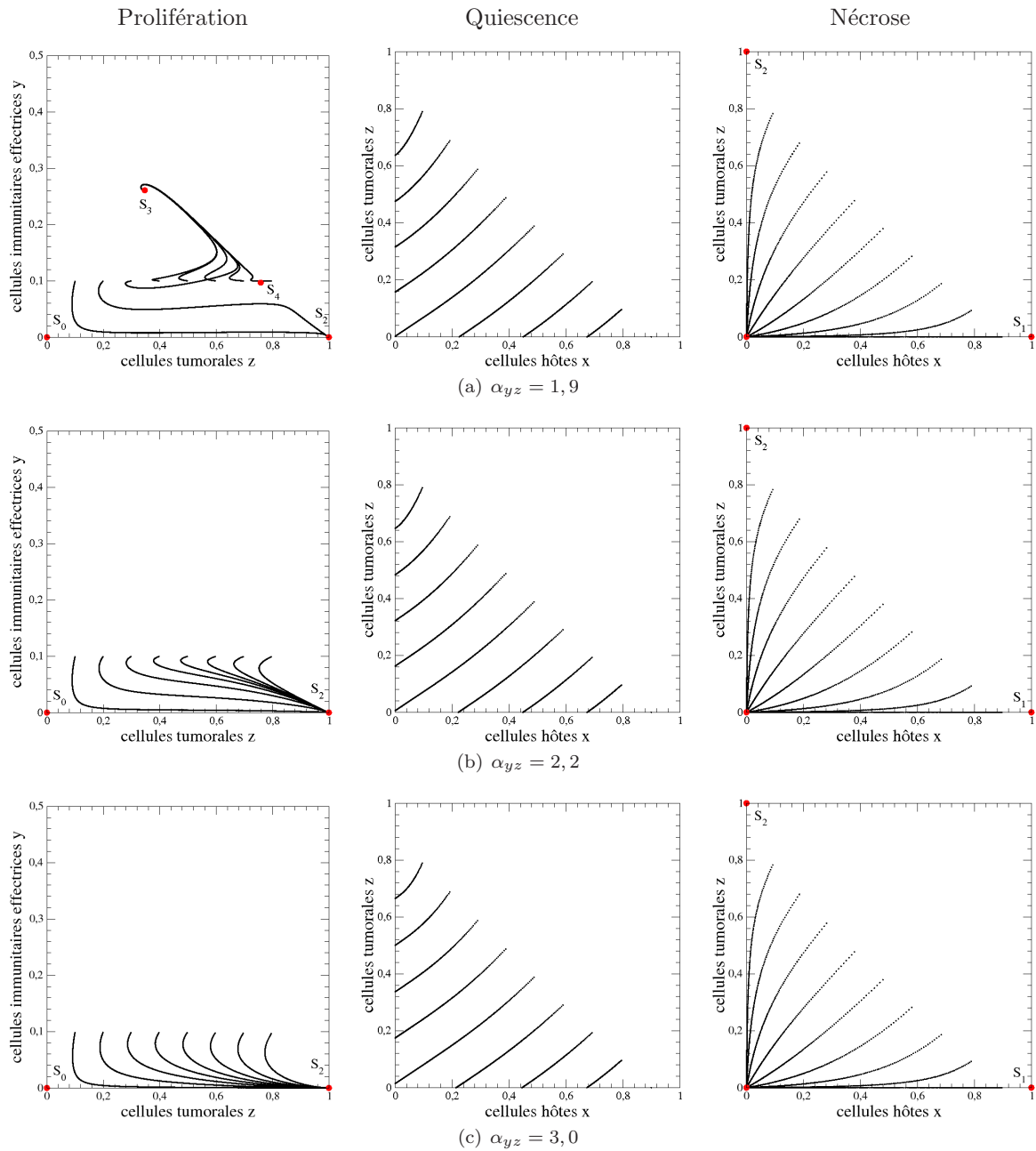


FIGURE 7.11 – Portraits de phase de la dynamique locale pour une croissance tumorale avasculaire. La projection dans le plan  $y - z$  est utilisée pour le site en prolifération et la projection dans le plan  $x - z$  est utilisée pour les sites en quiescence et nécrose. Dans chaque cas, les conditions initiales sont  $(x_0 = 0.1k, y_0 = 0, 1, \text{ et } z_0 = 0, 9 - 0, 1k \text{ avec } k \in [1 : 9])$ . Les valeurs de paramètres sont celles de la Tab. 7.1. Les points singuliers structurant la trajectoire sont également représentés.

caractéristique nous révèle qu'il y a une bifurcation modifiant l'existence de certains points singuliers, induisant une modification significative de l'immuno-évasion pour une faible variation de l'inhibition des cellules immunitaires effectrices par les cellules tumorales.

Il est à noter que nous laissons évoluer la tumeur avasculaire au-delà de 2 mm de diamètre de manière à bien distinguer les différentes dynamiques pouvant être observées lors de nos simulations. Précisons toutefois que cliniquement, il est rare de rencontrer des tumeurs avasculaires sphériques de cette taille qui n'ont pas encore développé de néo-vascularisation.

Ces premières simulations nous montrent que la valeur du taux d'inhibition  $\alpha_{yz}$  des cellules immunitaires effectrices par les cellules tumorales a un impact sur la vitesse de développement de la masse tumorale. Une augmentation de ce paramètre permet de privilégier la population tumorale au dépend des cellules immunitaires effectrices. Cet effet est retrouvé en biologie lors du phénomène d'immuno-évasion tumoral.

### 7.4.3 Influence du taux de croissance $\rho_{y,ij}$ des cellules immunitaires effectrices

Afin de reproduire l'immuno-évasion, il est également possible de diminuer le taux de croissance  $\rho_{y,ij}$  des cellules immunitaires effectrices. Comme expliqué précédemment, pour que la croissance soit rapide, le taux de croissance  $\rho_{y,ij}$  des cellules immunitaires effectrices doit être tel qu'il n'y ait pas d'oscillation (périodiques ou chaotiques) des populations cellulaires. En accord avec le digramme de bifurcations de la Fig. 4.21, les oscillations disparaissent lorsque se produit la bifurcation de Hopf inverse pour  $\rho_{y,ij} \approx 3,14$ . Les taux de croissance plus faible mènent alors à un point singulier stable. Nous choisissons donc des valeurs de  $\rho_{y,ij}$  inférieures à 3,1, soient  $\rho_{y,ij} = 1,75$ ,  $\rho_{y,ij} = 1,40$  et  $\rho_{y,ij} = 1,00$ .

Lorsque nous nous situons sur un site en prolifération, les trois points singuliers  $S_0$ ,  $S_1$  et  $S_2$ , existent pour toutes les valeurs positives de  $\rho_{y,ij}$ . Les valeurs propres de  $S_0$  et  $S_1$  sont identiques à celles données Eq. (7.15) :  $S_0$  est un col, donc instable, et  $S_1$  est un nœud dont la stabilité est marginale. Le point  $S_2$  est associé aux valeurs propres

$$\Lambda_2 = \begin{vmatrix} \rho_{x,ij} - \alpha_{xz} \\ 0,5\rho_{y,ij} - \alpha_{yz} - \delta_y \\ -\rho_{z,ij} \end{vmatrix} ,$$

Pour  $\rho_{y,ij} = 1,4$  (les valeurs des autres paramètres sont celles de la Tab. 7.1), il y a un changement du type de  $S_2$  : au-dessous de cette valeur,  $S_2$  est un nœud stable alors que c'est un col instable si  $\rho_{y,ij} > 1,4$ . En utilisant les valeurs de la Tab. 7.1 pour les autres paramètres, il existe un point singulier supplémentaire pour  $\rho_{y,ij} = 1,75$  : il s'agit du point

$$S_3 = \begin{vmatrix} 0 \\ 0,188 \\ 0,529 \end{vmatrix} ,$$

qui a pour valeurs propres

$$\Lambda_3 = \begin{vmatrix} -0,276 \\ -0,265 \pm 0,258i \end{vmatrix} .$$

Le point  $S_3$  est associé à une valeur propre réelle et à une paire de valeurs propres complexes conjuguées. Les parties réelles des valeurs propres étant négatives, c'est un nœud-foyer stable. Ainsi pour  $\rho_{y,ij} = 1,75$ , la trajectoire du système converge vers un point singulier de type nœud-foyer stable (Fig. 7.13a). Pour  $\rho_{y,ij} = 1,4$  et  $\rho_{y,ij} = 1,0$  la trajectoire tend vers un nœud stable (Figs. 7.13b et 7.13c). Par comparaison à la situation où  $\alpha_{yz} = 1,9$  pour laquelle ce type de point était également observé (Fig. 7.11a versus Fig. 7.13a), le point singulier diffère par ses coordonnées puisque la densité de cellules tumorales est égale à 0,347 pour  $\alpha_{yz} = 1,9$  et à 0,529 pour  $\rho_{y,ij} = 1,75$ . Cela signifie que la prolifération de ces cellules est plus importante lorsque le taux de croissance  $\rho_{y,ij}$  des cellules immunitaires effectrices est diminué.

Comme nous l'avons précédemment vu, la quiescence et la nécrose peuvent se développer lorsque le diamètre tumoral devient supérieur respectivement à 400 et 600  $\mu\text{m}$ . Dans ces conditions, et pour les trois

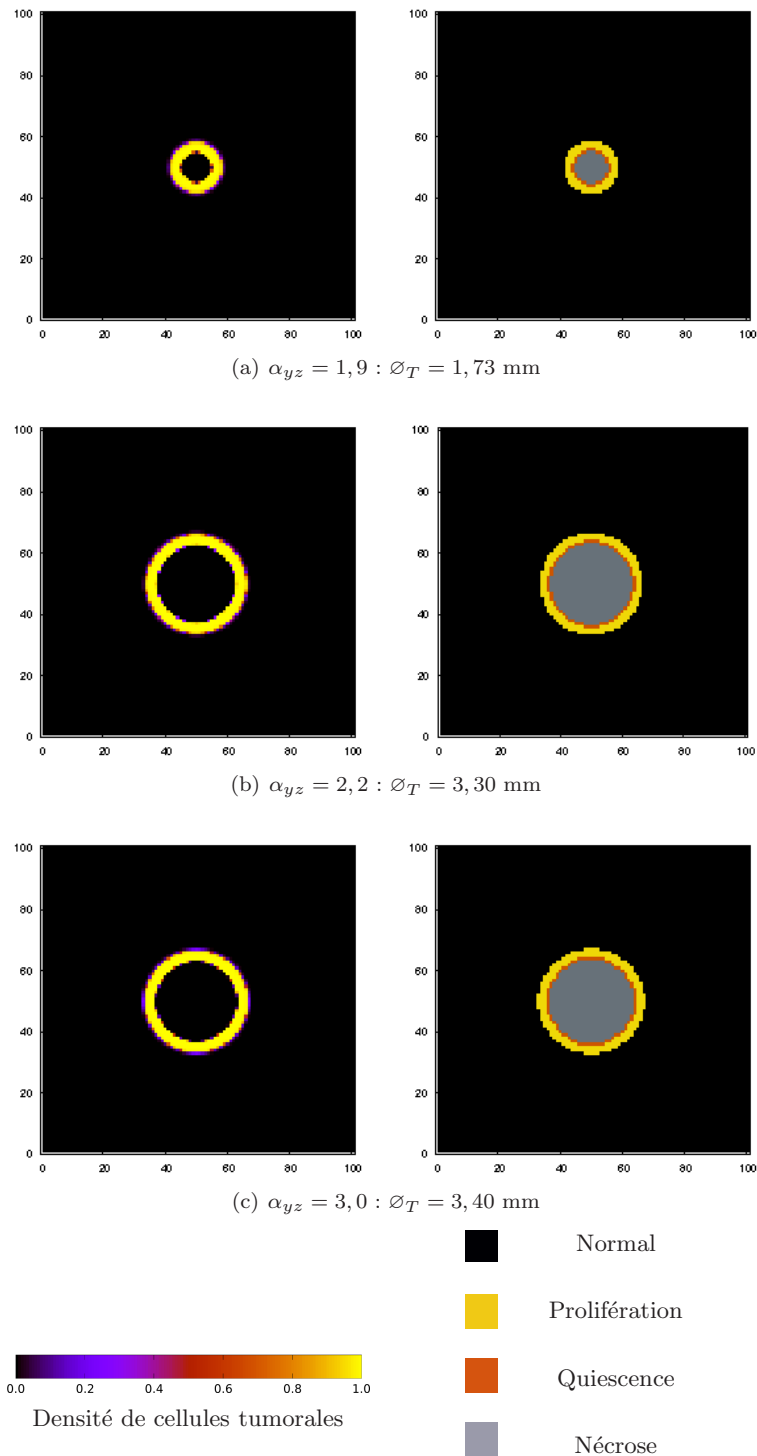


FIGURE 7.12 – Croissance tumorale avasculaire obtenue pour différentes valeurs de  $\alpha_{yz}$  avec  $\gamma = 0,5$ . Deux représentations sont proposées : l'une correspond à la densité de cellules tumorales et l'autre représente les différentes couches. Toutes ces simulations ont été réalisées sur une durée de 7000 u.a.t. Les valeurs de paramètres sont celles de la Tab. 7.1.

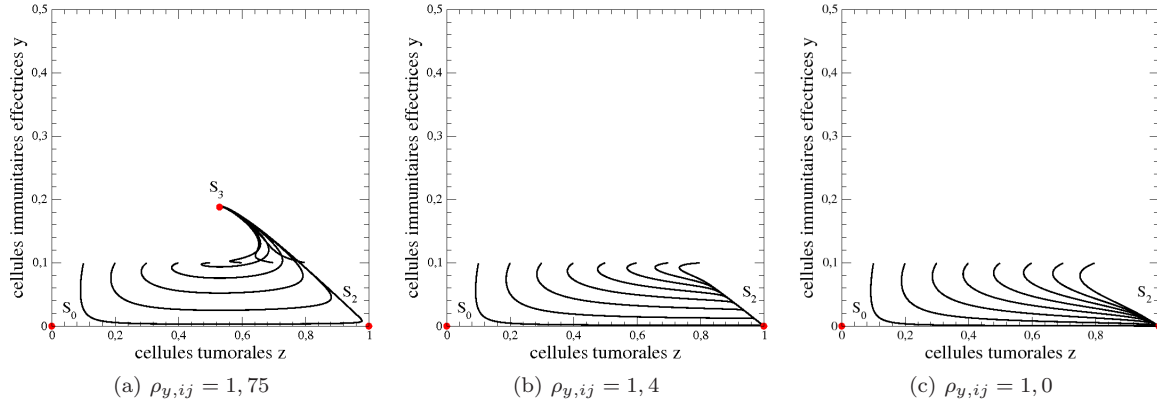


FIGURE 7.13 – Portraits de phase de la dynamique sous-jacente aux interactions entre les trois populations cellulaires sur un site en prolifération pour trois valeurs de  $\rho_{y,ij}$ . Neuf conditions initiales ont été utilisées (comme Fig. 7.11). Les valeurs de paramètres sont celles de la Tab. 7.1. Les points singuliers structurant la trajectoire sont également représentés.

valeurs de  $\rho_{y,ij}$  que nous étudions, les points singuliers obtenus et leurs valeurs propres sont identiques à ceux du cas chaotique (voir Eqs. (7.10), (7.13)).

Nous avons mentionné que la prolifération des cellules tumorale est plus importante lorsque le taux de croissance  $\rho_{y,ij}$  des cellules immunitaires effectrices est diminué. Mais lorsque de nombreux sites sont couplés par le terme de diffusion, la taille de la tumeur (après la même durée de 7000 u.a.t) est similaire à celle observée pour  $\alpha_{yz} = 3,0$  (Fig. 7.14a versus Fig. 7.12c). Cette croissance ne semble pas dépendre de la valeur de  $\rho_{y,ij}$  considérée (du moins lorsque  $\rho_{y,ij} \in ]1,0; 1,75[$ ) puisque  $\varnothing_T = 3,3$  mm pour  $\rho_{y,ij} = 1,75$  et  $\varnothing_T = 3,8$  mm pour  $\rho_{y,ij} = 1,0$  (Fig. 7.14bc).

Ces simulations montrent que la valeur du taux de croissance  $\rho_{y,ij}$  des cellules immunitaires effectrices à un impact sur la vitesse de développement de la masse tumorale. Mais la modification de  $\rho_{y,ij}$  pour reproduire le phénomène d'immuno-évasion induit moins de variations dans la croissance du diamètre tumoral que la modification du taux d'inhibition  $\alpha_{yz}$  des cellules immunitaires effectrices par les cellules tumorales. Le long de cette ligne de l'espace des paramètres (parallèle à l'axe des  $\rho_{y,ij}$ ), la bifurcation induisant un changement du nombre de points singuliers ou de leur stabilité a un très léger impact sur l'évolution de la tumeur (du moins jusqu'à ce qu'il y ait apparition des oscillations dans les populations cellulaires).

## 7.5 Conclusion

Dans le but de prendre en compte le rôle du micro-environnement dans la croissance tumorale, nous avons développé un système d'EDP basé sur le modèle proposé par De Pillis et Radunskaya décrivant les interactions entre les cellules hôtes, immunitaires effectrices et tumorales. Nous avons effectué nos simulations à l'aide d'un opérateur Laplacien isotrope discrétisé utilisé pour gouverner la diffusion des cellules tumorales. Le taux auquel le diamètre tumoral augmente dépend fortement des valeurs des paramètres, c'est-à-dire la façon dont les populations cellulaires interagissent entre elles. Puisqu'il y a différents jeux de valeurs de paramètres pour lesquels les portraits de phases sont topologiquement équivalents et qui conduisent à des croissances tumorales relativement semblables, nous pouvons conclure que la croissance tumorale est plus sensible à la dynamique sous-jacente aux interactions entre les différentes populations qu'aux valeurs de paramètres. En d'autres termes, évaluer la dynamique gouvernant les interactions entre les populations cellulaires par la mesure d'un seul paramètre n'est pas envisageable, puisque plusieurs dynamiques peuvent être associées à une même valeur de l'un des paramètres.

Nous avons montré que lorsque les interactions cellulaires menaient à des oscillations soutenues (périodiques ou chaotiques), la diffusion des cellules tumorales n'est pas continue et la masse tumorale résultante est de faible diamètre. Cependant, les interactions chaotiques ou périodiques entre les différentes populations cellulaires induisent des masses tumorales plus hétérogènes. Lorsque la diffusion

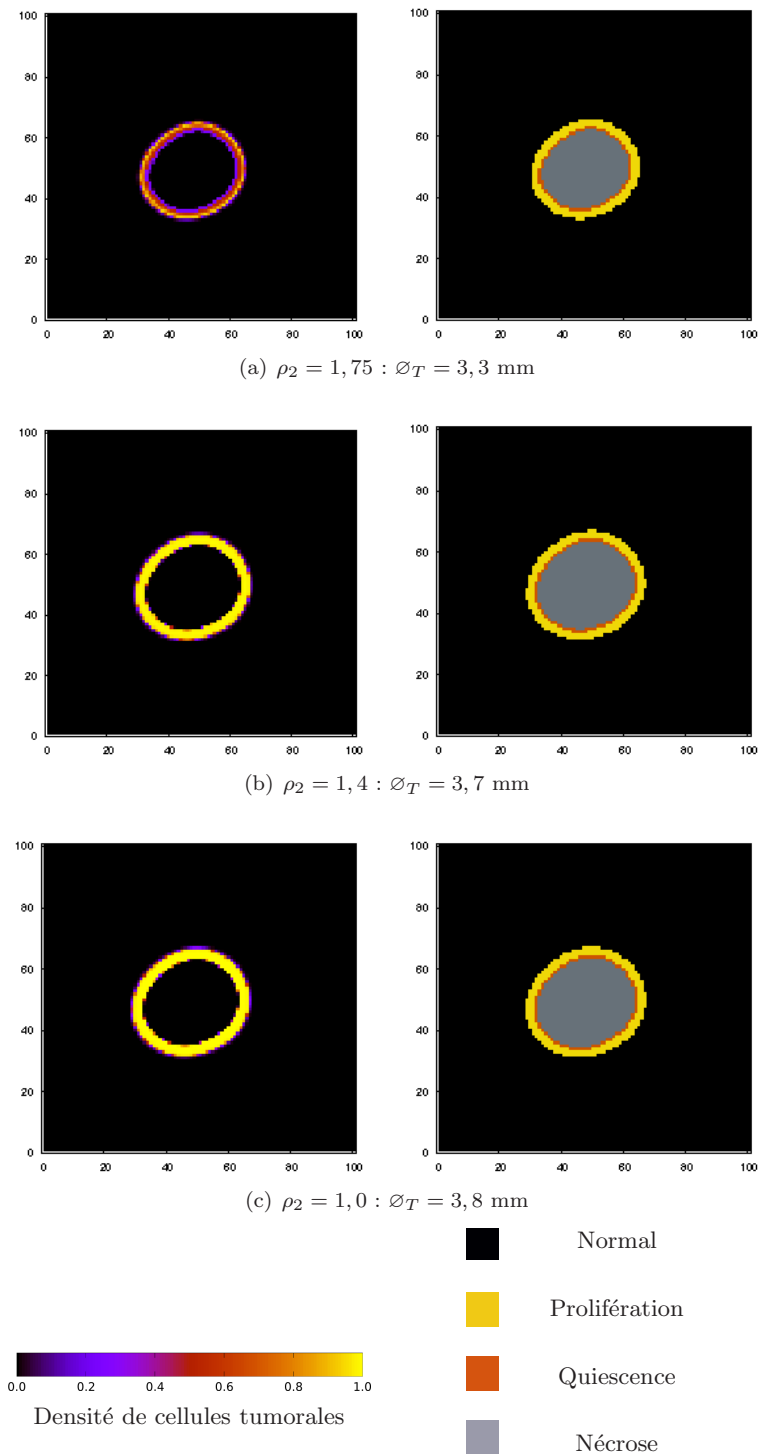


FIGURE 7.14 – Croissance tumorale avasculaire obtenues pour différents  $\rho_{y,ij}$  avec  $\gamma = 0,5$ . Deux représentations sont proposées : l'une correspond à la densité de cellules tumorales et l'autre aux différentes couches. Toutes ces simulations ont été réalisées durant 7000 u.a.t. Les valeurs de paramètres sont celles de la Tab. 7.1.

des cellules tumorales intervient, la zone nécrotique est peu développée, voire absente. Les cancers les plus délétères sont donc associés à des sites où les populations de cellules tumorales convergent vers leurs valeurs maximales (points singuliers). Nous avons également observé qu'il était plus efficace d'agir sur le taux d'inhibition des cellules immunitaires effectrices par les cellules tumorales (comme par exemple les anti PD-1/PD-L1) que sur le taux de croissance des cellules immunitaires effectrices (ce qui correspondrait aux thérapies IL2/IFN).

Du point de vue thérapeutique, l'objectif est de stabiliser les interactions entre les trois populations cellulaires vers un état associé à une densité de cellules tumorale modérée (pour prévenir leurs diffusion) mais également avec un grand bassin d'attraction. De ce point de vue, agir sur un seul paramètre, c'est-à-dire sur un seul aspect des interactions cellulaires comme sur le taux d'inhibition des cellules immunitaires effectrices par les cellules tumorales n'est pas toujours la meilleure stratégie.

# Bibliographie

- [1] L. G. DE PILLIS, A. RADUNSKAYA, A mathematical tumor model with immune resistance and drug therapy : an optimal control approach, *Journal of Theoretical Medicine*, **3**, 79-100, 2001.
- [2] C. LETELLIER, F. DENIS, L. AGUIRRE, What can be learned from a simple cancer model?, *Journal of Theoretical Biology*, **322**, 7-16, 2013.
- [3] L. VIGER, F. DENIS, M. ROSALIE, C. LETELLIER, A cancer model for the angiogenic switch, *Journal of Theoretical Biology*, **360**, 21-33, 2014.
- [4] R. EFTIMIE, J. L. BRAMSON, Interactions between the immune system and cancer : a brief review of non-spatial mathematical models, *Bulletin of Mathematical Biology*, **73**, 2-32, 2011.
- [5] A. R. KANSAL, S. TORQUATO, G. R. HARSH IV, E. A. CHIOCCA, T. S. DEISBOECK, Simulated brain tumor growth dynamics using a three-dimensional automaton, *Journal of Theoretical Biology*, **203**, 367-382, 2000.
- [6] L. G. DE PILLIS, A. RADUNSKAYA, The dynamics of an optimally controlled tumor model : a case study, *Mathematical and Computer Modelling*, **37**, 1221-1244, 2003.
- [7] F. L. MEYSKENS, S. P. THOMSON, T. E. MOON, Quantitation of the number of cells within tumor colonies in semisolid medium and their growth as oblate spheroids, *Cancer Research*, **44**, 271-277, 1984.
- [8] M. PATRA, M. KARTTUNEN, Stencils with isotropic discretization error for differential operators, *Numerical Methods for Partial Differential Equations*, **22** (4), 936-953, 2006.
- [9] A. H. PANARETOS, J. T. ABERLE, R. E. DIAZ, The effect of the 2-D Laplacian operator approximation on the performance of finite-difference time-domain schemes for Maxwell's equations, *Journal of Computational Physics*, **227**, 513-536, 2007.
- [10] R. H. THOMLINSON, L. H. GRAY, The histological structure of some human lung cancers and the possible implications for radiotherapy, *British Journal of Cancer*, **9** (4), 539-549, 1955.
- [11] R. M. SUTHERLAND, B. SORDAT, J. BAMAT, H. GABBERT, B. BOURRAT, W. MUELLER-KLIESER, Oxygenation and differentiation in multicellular spheroids of human, *Cancer Research*, **46**, 5320-5329, 1986.
- [12] K. GROEBE, W. MUELLER-KLIESER, On the relation between size of necrosis and diameter of tumor spheroids, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, **34** (2), 395-401, 1996.
- [13] R. D. SCHREIBER, L. J. OLD, M. J. SMYTH, Cancer immunoediting : integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion, *Science*, **331**, 1565-1570, 2011.
- [14] O. J. FINN, Immuno-oncology : understanding the function and dysfunction of the immune system in cancer, *Annals of Oncology*, **23** (s8), vii5-vii9, 2012.
- [15] J. R. BRAHMER ET AL., Safety and activity of anti-PD-1-L1 antibody in patients with advanced cancer, *The New England Journal of Medicine*, **366** (26), 2455-2465, 2012.
- [16] A. RIBAS, Tumor Immunotherapy directed at PD-1, *The New England Journal of Medicine*, **366** (26), 2517-2519, 2012.
- [17] S. L. TOPALIAN, F. S. HODI, J. R. BRAHMER ; S. N. GETTINGER, D. C. SMITH, D. F. McDERMOTT, J. D. POWDERLY, R. D. CARVAJAL, J. A. SOSMAN, M. B. ATKINS, P. D. LEMING, D. R.

- SPIGEL, S. J. ANTONIA, L. HORN, C. G. DRAKE, D. M. PARDOLL, L. CHEN, W. H. SHARFMAN, R. A. ANDERS, J. M. TAUBE, T. L. McMILLER, H. XU, A. J. KORMAN, M. JURE-KUNKEL, S. AGRAWAL, D. McDONALD, G. D. KOLLIA, A. GUPTA, J. M. WIGGINTON, M. SZNOL, Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer, *The New England Journal of Medicine*, **366** (26), 2443-2454, 2012.
- [18] M. ITIK, S. P. BANKS, Chaos in a three-dimensional cancer model, *International Journal Bifurcations & Chaos*, **20** (1), 71-79, 2010.

# Conclusion Générale

L'objectif premier de cette thèse était d'étudier, via une analyse mathématique, le processus de développement d'un cancer à l'échelle tissulaire en se focalisant sur les interactions entre les principaux types cellulaires. Aussi, l'étude du cancer au niveau moléculaire et cellulaire n'a pas été développée dans ce travail. En effet, comme nous l'avons montré et bien que ce soit un axe majeur de recherche, la génétique n'est pas suffisante pour comprendre l'apparition et l'évolution d'une tumeur. Ce manuscrit comporte quatre parties et est structuré autour d'un historique de la description du processus cancéreux, de la biologie sous-jacente à ce phénomène et de l'utilisation des techniques issues de la théorie du chaos pour l'analyse du processus cancéreux.

Bien que les recherches en oncologie soient axées autour des mutations génétiques et que de nombreux résultats aient été obtenus selon cette approche, le taux de guérison/rémission ne connaît pas le succès attendu. Ainsi, dans une première partie nous avons montré que nous ne devons pas nous limiter à l'étude des mécanismes génétiques impliqués dans le cancer. Nous nous sommes également intéressés au problème de prévision, rencontré par les oncologues dans leur pratique quotidienne, de l'évolution d'un cancer chez un patient donné : actuellement celles-ci ne sont jamais utilisées en pratique car résultant d'une approche statistique et, par conséquent, ne prenant pas en considération la spécificité du patient. Ces deux problèmes ouverts (génétiques et pronostics) nous ont donc conduit à choisir une approche totalement différente pour étudier la tumorigenèse. Cette première partie nous a en effet conforté dans le choix d'un positionnement à l'interface entre la biologie et la physique, reposant sur l'étude du micro-environnement tumoral (interactions cellulaires) et de la tumeur par les techniques de la théorie des systèmes dynamiques non linéaires.

Dans la deuxième partie de cette thèse, nous avons statué sur l'importance de modéliser à la fois le micro-environnement tumoral (cellules hôtes, cellules endothéliales, réponse immunitaire) et la tumeur pour obtenir des résultats en accord avec la clinique. Ainsi, le modèle mathématique adéquat doit se composer des cellules hôtes, immunitaires, tumorales et endothéliales. Dans le second chapitre de cette partie, nous avons réalisé l'étude qualitative du modèle à trois équations (cellules hôtes, immunitaires, tumorales mais ne contenant pas les cellules endothéliales) proposé par De Pillis et Radunskaya à l'aide d'une analyse des bifurcations lorsque les paramètres du système d'équations sont variés et par l'identification de la topologie de l'attracteur chaotique alors obtenu. Nous avons montré l'importance du taux de croissance  $\rho_1$  des cellules hôtes sur la dynamique tumorale et que la variation du taux d'inhibition des cellules tumorales par les cellules immunitaires effectrices  $\alpha_{32}$  n'avait pas d'impact sur la dynamique du système. Ainsi, agir seulement sur la réponse immunitaire ne conduit pas à une régression tumorale. Ce système ne reproduit que la phase avasculaire de la croissance tumorale. Or, les oncologues, dans leur pratique quotidienne, sont le plus souvent confrontés à des tumeurs vascularisées : les tumeurs avasculaires n'étant pas visibles sur les imageries puisque très petites (inférieures à deux millimètres de diamètre). Nous avons donc voulu étendre ce modèle pour modéliser la phase vasculaire de croissance tumorale et obtenir ainsi des résultats que les oncologues pourraient plus facilement valider.

La troisième partie de ce manuscrit a donc été consacrée à la néo-angiogenèse tumorale et à la conception d'un modèle prenant en compte les cellules endothéliales. Par nos recherches faites sur la néo-angiogenèse tumorale, nous avons vu que ce phénomène était un événement clé de la tumorigenèse puisqu'il permettait l'invasion tissulaire et métastatique caractéristique des cancers avancés. Les cellules intervenant dans ce processus sont les cellules endothéliales formant les néo-vaisseaux sanguins. Ainsi dans le deuxième chapitre nous avons mis au point un modèle mathématique s'appuyant sur le modèle

de De Pillis et Radunskaya et incorporant les cellules endothéliales. Le résultat majeur de ce chapitre est la modélisation de la bascule angiogénique par le biais de notre modèle à quatre équations. L'analyse de ce modèle, nous a fourni des informations quant à la dépendance du phénotype métastatique à l'état général du patient. La limite de ce système à quatre équations différentielles ordinaires est de modéliser la croissance tumorale sur un unique site tumorale. Ainsi, le devenir des autres sites composant la masse tumorale n'est pas pris en compte, ce qui rend les résultats peu interprétables du point de vue de la clinique. Nous avons donc pris en compte une composante spatiale pour obtenir une représentation bi-dimensionnelle se rapprochant de ce qui peut être observé sur les imageries (Tomodensitométrie et Imagerie par Résonance Magnétique) de routine. Dans un premier temps nous avons fait le choix de ne pas tenir compte de la néo-angiogenèse tumorale.

Ainsi, la dernière partie de ce manuscrit est dévolue à la croissance tumorale avasculaire dans un environnement homogène. Pour représenter la diffusion des cellules tumorales et, ainsi, la croissance de la masse tumorale, nous avons utilisé un opérateur Laplacien isotrope pour gouverner la diffusion des cellules tumorales sur les sites voisins. Nous avons montré que la dynamique gouvernant les interactions entre les différentes populations cellulaires ne pouvait pas être évaluée par un seul paramètre puisqu'à une valeur d'un paramètre donné peut être associée plusieurs dynamiques. Grâce à l'analyse de ce modèle, nous avons déterminé que les cancers les plus délétères étaient associés à des sites tumoraux où la densité de cellules tumorales est maximale. Ainsi, les interactions cellulaires montrant un comportement chaotique ne génèrent pas des tumeurs de grands diamètres. Par ailleurs, les interactions chaotiques aboutissent à des tumeurs hétérogènes. Nos résultats ont également porté sur l'efficacité de certaines immunothérapies telles que les thérapies anti PD-1/PD-L1 ou IL-2/IFN. En effet, nous avons montré que porter l'action sur le taux d'inhibition des cellules immunitaires effectrices par les cellules tumorales (anti PD-1/PD-L1) était plus efficace que celle sur le taux de croissance des cellules immunitaires effectrices (thérapies IL2/IFN).

Cette thèse par l'utilisation d'outils peu usités en oncologie et par un retour à une perception tissulaire du cancer, apporte une interprétation de certains mécanismes de la cancérogenèse. Bien que l'analyse des différents systèmes nous ait apporté des résultats utiles, nous n'avons pas eu le temps de développer l'analyse jusqu'à son terme. Concernant le modèle de De Pillis et Radunskaya, nous n'avons pas réalisé une analyse complète car nous avons jugé plus pertinent d'incorporer au modèle les cellules endothéliales pour pouvoir par la suite modéliser la croissance tumorale dans son ensemble. Pour pouvoir être utiles aux oncologues, les résultats doivent incorporer une composante spatiale et une composante temporelle. Pour cela, nous avons dû dans un premier temps modéliser la croissance tumorale avasculaire pour valider notre méthode de diffusion, et vérifier si nous obtenions des résultats que les oncologues pourraient interpréter comme potentiellement corrects. Par manque de temps, nous n'avons pas pu appliquer cette modélisation à une croissance tumorale vasculaire, ni à un environnement inhomogène.

Ainsi, la modélisation spatiale de la néo-angiogenèse tumorale serait un pas de plus vers une individualisation du pronostic d'évolution des cancers. En effet, nous avons déjà identifié certains des paramètres pouvant permettre une individualisation de nos simulations, tels que le taux de croissance des cellules hôtes, le taux d'inhibition des cellules immunitaires effectrices par les cellules tumorales ou le taux de croissance des cellules endothéliales. Coupler cela à la néo-angiogenèse tumorale, dépendante de l'organe et du patient, permettrait de confronter les résultats obtenus par nos simulations à la réalité, c'est-à-dire à des patients rencontrés en consultation.

## Annexe A

# Rappels sur les mécanismes génétiques

### A.1 ADN et chromosomes

Sur terre, le nombre d'espèces vivantes serait de plusieurs millions (il n'existe aucun recensement exact). Chacune de ces espèces eucaryotes est constituée de tissus, qui eux mêmes sont constitués de *cellules*, qui sont les unités fondamentales de l'organisation de la matière vivante et donc des êtres vivantes [3]. Le corps humain est constitué de plus de  $10^{14}$  cellules. La cellule, bornée par une membrane, contient un cytoplasme et un noyau qui permet de stocker le matériel génétique [1, p.15] (Fig. A.1). Dans le noyau,

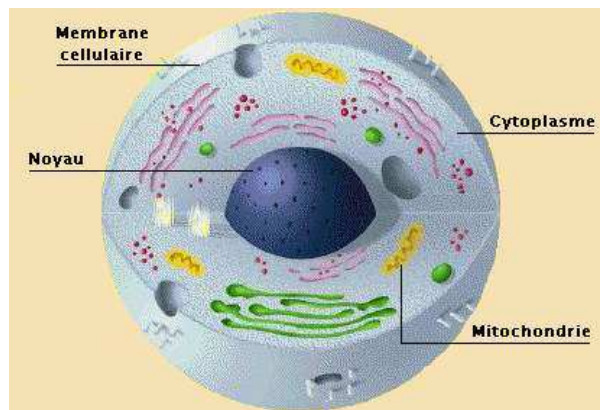


FIGURE A.1 – Organisation d'une cellule.

L'information génétique se présente sous la forme de *chromosomes*. Chaque cellule humaine contient deux copies de chaque chromosome (excepté les cellules germinales), une provenant du père et une de la mère. Les chromosomes sont au nombre de quarante six :

- vingt deux paires communes aux hommes et aux femmes ou *chromosomes homologues* ;
- deux chromosomes sexuels XX ou XY ou *gonosomes*.

Chaque chromosome contient :

- deux télomères qui constitue l'extrémité des chromosomes ;
- un centromère qui permet l'association des deux chromosomes fils ;
- des origines de réplication (lieu où commence la duplication de l'ADN).

L'obtention d'un chromosome résulte de la condensation de la *chromatine*, cette dernière étant le fruit de l'enroulement de la molécule d'ADN autour de 8 protéines d'histones, ce que forme le *noyau nucléosomique*. Ces noyaux se succèdent et sont reliés entre eux par l'intermédiaire d'un ADN de liaison, il y a alors forma-

tion de *nucléosomes* (un nucléosome = un noyau nucléosomique + un ADN de liaison). L'enchaînement des nucléosomes transforme la molécule d'ADN en perle de chromatine [2, p.207].

Plusieurs niveaux de condensation sont observés et ce sont les *chromosomes mitotiques* qui ont le niveau d'empaquetage le plus élevé (Fig. A.3a). La formation d'un chromosome provient du fait qu'une molécule d'ADN se condense pour aboutir à différents niveaux d'empaquetage. La molécule d'ADN est donc le premier maillon de la chaîne qui permet de construire les chromosomes. Cette molécule est une double hélice formée de deux brins complémentaires de *nucléotides* (Fig. A.3b). Les nucléotides sont composés d'un sucre accroché à un phosphate et d'une base, parmi l'une des quatre bases suivantes : l'adénine, la guanine, la cytosine et la thymine (Fig. A.2). Elles correspondent à quatre nucléotides distincts, notés respectivement A, G, C et T [2, p.193]. Chaque sucre se lie avec le suivant grâce à son groupement phosphate, ce qui permet de former la chaîne polymérique qui est à la base de l'ADN (Fig. A.3b). Les deux brins complémentaires se lient par l'intermédiaire des quatre bases en respectant la règle

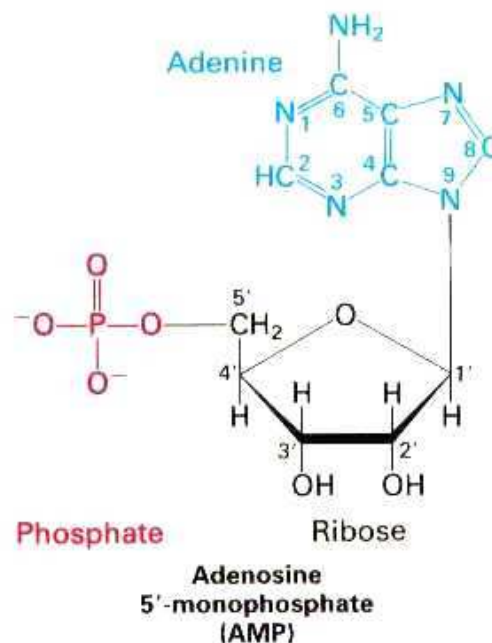


FIGURE A.2 – Composition d'un nucléotide.

de complémentarité suivante :

- A et T se lient entre elles ;
- C et G se lient entre elles.

L'information génétique d'un individu est portée par l'ADN, cette information se trouve sous forme de *gènes* (Le terme gène a été donné par W. L. Johannsen en 1909). Ce sont des séquences de nucléotides de la molécule d'ADN qui contiennent les instructions pour fabriquer des protéines, un gène code pour une protéine (nous verrons Section 3 et 4 de cette annexe comment cette information est transformée en protéine). Ces gènes ont pour caractéristiques d'avoir leur séquences codantes "*exons*" séparées par des séquences non-codantes plus longues appelées *introns*. Les séquences codantes d'un gène ne représentent en fait qu'une petite partie de la longueur du gène.

Les molécules d'ADN d'une cellule doivent être capables de se répliquer fidèlement. Les copies résultantes doivent se séparer et se répartir uniformément dans les cellules filles à chaque division cellulaire (ou mitose) : ce processus se produit selon une série ordonnée d'étapes appelée *cycle cellulaire* (Fig. A.4a). Ce dernier est divisé en plusieurs étapes :

- phase M : division cellulaire (1 heure) ;
- phase G1 : phase intermédiaire entre M et S ;
- phase S : réplication de l'ADN (10 à 12 heures) ;

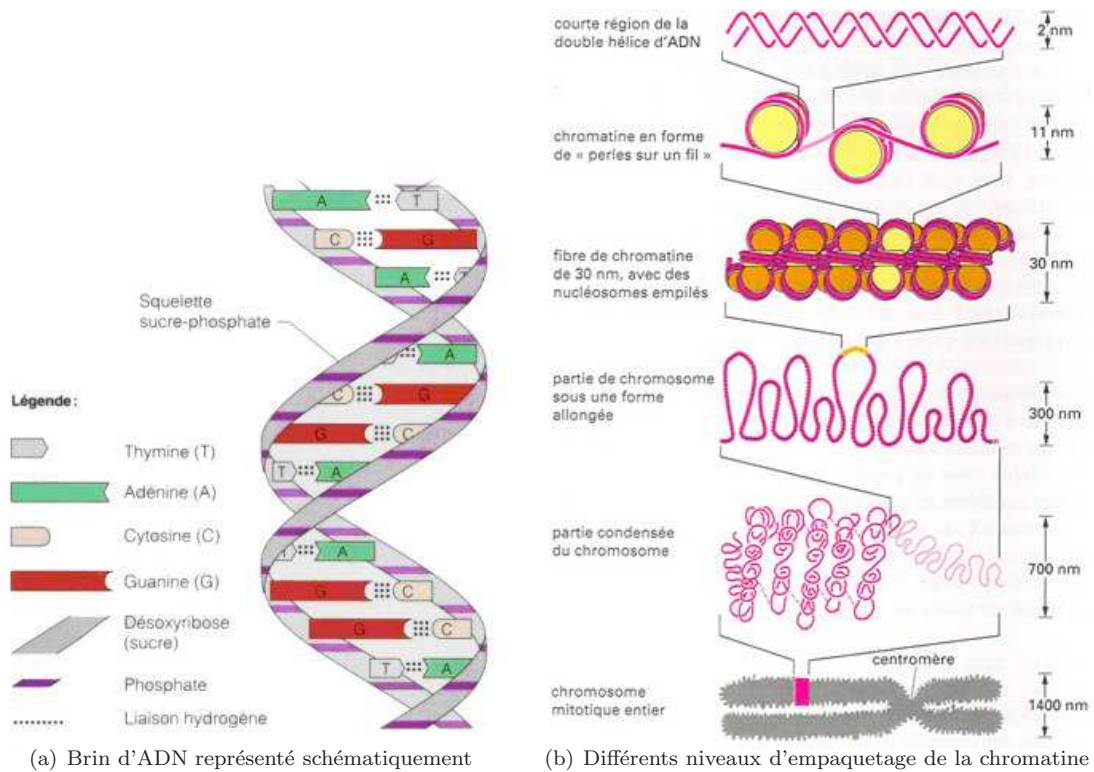


FIGURE A.3 – De l'ADN (a) au chromosome (b). Chaque molécule d'ADN a été empaquetée dans un chromosome mitotique 50 000 fois plus court que la molécule déroulée.

– phase G2 : phase intermédiaire entre S et M.

Les phases G1, S, G2 forment l'*interphase*. Pour que le cycle cellulaire se déroule dans les meilleures conditions, il existe un *système de contrôle* du cycle cellulaire. Le cycle peut s'arrêter au niveau de *points de contrôle* si les étapes précédentes ne sont pas terminées (exemple : la cellule n'entre pas en mitose si la réplication de l'ADN n'est pas achevée). Si les conditions extracellulaires sont défavorables, les cellules peuvent rester en phase G1 et entrer dans une phase de repos G0 qui peut durer des années. A la fin des phases G1 et G2, il y a présence de *point de contrôle de lésion de l'ADN*, qui fournissent le temps nécessaire à la réparation de l'ADN lésé (Fig. A.4b). Si ces points de contrôle ne fonctionnaient pas, les lésions de l'ADN s'accumuleraient dans la descendance de la cellule et, à long terme, la fréquence des mutations favorisant le cancer augmenterait [2, p.983-1010]. Lorsque les lésions sont trop importantes pour être réparées (ce qui peut conduire à des cancers ou autres anomalies), la cellule va s'engager dans la voie de la *mort cellulaire programmée* ou *apoptose* (nous verrons ce mécanisme dans la partie .2.1).

## A.2 La réplication

La *réplication* de l'ADN, qui a lieu pendant la phase S du cycle cellulaire (Fig. A.4), est une étape essentielle dans la transmission de l'information génétique aux cellules filles. Cette duplication doit être extrêmement précise, pour éviter toute incorporation d'erreurs dans les brins néoformés : c'est durant la réplication que des mutations peuvent apparaître dans le génome. Les deux brins parentaux servent de matrice pour former deux nouveaux brins (Fig. A.5a). La cellule fille va donc posséder un brin d'ADN de la cellule mère, et un nouveau brin qui est anti-parallèle au brin mère : on dit que ce processus est « *semi-conservatif* », car seule une moitié de l'ADN original est conservé. La réplication n'est possible que si les deux brins d'ADN parentaux se séparent. Une structure en forme de « Y » se déplaçant le long de la double hélice d'ADN permet le processus de séparation et de réplication : cette structure est

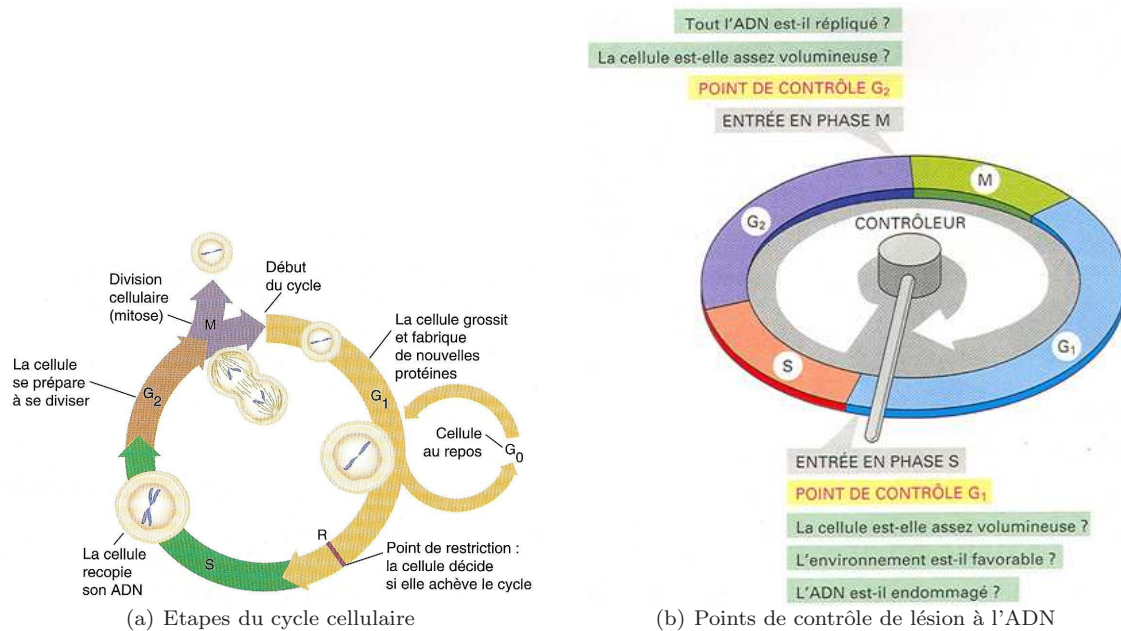


FIGURE A.4 – Etapes successives du cycle cellulaire.

nommée *fourche de réplication* (Fig. A.5b). La duplication est initiée au niveau des *origines de réplication*, séquences spécifiques d'ADN, qui sont activées au fur et à mesure de la réplication. Le nouveau brin est synthétisé dans la direction  $5' \rightarrow 3'$  (ou  $5'P \rightarrow 3'OH$ ), où  $5'$  est l'extrémité de la séquence nucléotidique terminée par un phosphate et  $3'$  l'extrémité terminée par un groupement hydroxyle (OH).  $3'$  correspond au numéro du carbone du sucre qui porte le groupement OH et  $5'$  à celui du sucre qui porte le phosphate (Fig. A.2).

Cette synthèse est réalisée grâce à un complexe enzymatique l'*ADN polymérase* qui utilise la complémentarité des bases pour former le nouveau brin à partir du brin matrice. Cette ADN polymérase synthétise toujours le néobrin dans la direction  $5' \rightarrow 3'$  (Fig. A.5b). La réplication se termine quand l'ADN polymérase rencontre les télomères. A l'issue de la réplication, il y a eu formation de deux copies complètes qui restent liées au niveau des centromères jusqu'à la phase M (ou mitose) [2, p.238-266].

Pour permettre la survie des individus, l'information génétique doit être stable. Pour se faire, des mécanismes extrêmement précis de réplication sont nécessaires, tout comme des mécanismes de *réparation de l'ADN*. Ces derniers permettent de corriger, après identification, la plupart des modifications accidentelles de l'ADN, se produisant n'importe où durant la réplication. Lorsque les mécanismes de réparation sont insuffisants, il y a accumulation de lésions, ce qui conduit à la formation d'une mutation [2, p.267]. Une mutation est donc un phénomène aléatoire qui provient de l'accumulation de lésions minimes de l'ADN. Cette dernière, si elle est permanente se transmet par l'intermédiaire de la réplication et de la division cellulaire aux cellules filles et modifie finalement le génome de l'individu.

Pour éviter ceci, l'organisme met en œuvre tous les moyens nécessaires à la « régularisation » de ces lésions, avant qu'elles ne deviennent mutation. Le fait que la molécule d'ADN soit formée d'une double hélice est un avantage certain pour faciliter la réparation de l'ADN. En effet, lorsqu'un brin est lésé, le brin complémentaire garde une copie intacte de l'information. Cette copie est utilisée pour restaurer la séquence correcte des nucléotides sur le brin lésé. Mais pour pouvoir reconstituer ce brin, la cellule doit mettre en place des mécanismes de réparation de l'ADN. Ici, deux mécanismes fréquemment utilisés vont être développés, il s'agit de :

- la réparation par excision de base,
- et de la réparation par excision de nucléotides.

Ces deux processus ont en commun le fait que les lésions vont être excisées, que l'ADN polymérase va

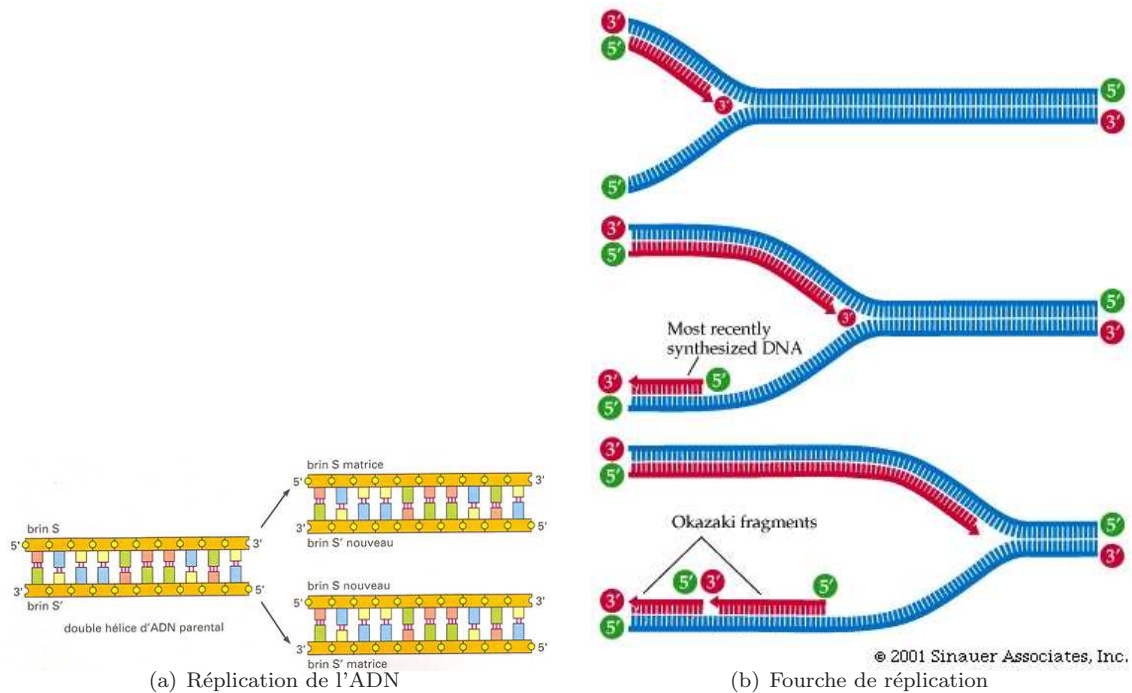


FIGURE A.5 – Différentes étapes de la réplication aboutissant à la formation de deux nouveaux brins d'ADN.

restaurer la séquence d'origine et que l'*ADN ligase* va sceller la cassure de la double hélice d'ADN. Ils sont utilisés par la cellule lors de la survenue d'une erreur de réplication, c'est-à-dire lorsqu'un ou plusieurs nucléotides sont incorporés à la chaîne d'ADN sans respecter la règle de complémentarité des bases. Ces deux voies diffèrent par leur processus de retrait de la lésion de l'ADN. Dans le cadre du premier mécanisme, une *ADN glycosylase*, spécifique d'une base, enlève la base altérée par hydrolyse, une *AP endonucléase* reconnaît le sucre dépourvu de base et l'enlève. Enfin l'*ADN polymérase* remet le bon nucléotide (suivant la complémentarité des bases) et l'*ADN ligase* va sceller la double hélice (Fig. A.6) [2, p.270-271]. Dans le cas du deuxième mécanisme, ce sont des lésions plus volumineuses qui sont réparées. Un complexe multi-enzymatique examine l'ADN à la recherche de distorsions dans la double hélice d'ADN ; dès qu'une lésion est trouvée, le brin anormal est coupé de chaque côté de celle-ci. Comme dans le premier mécanisme, l'ADN polymérase et l'ADN ligase terminent la réparation [2, p.270-271].

D'autres mécanismes de réparation sont utilisés, pour des lésions plus dangereuses qu'une permutation d'une ou plusieurs bases. Une de ces lésions correspond à la *cassure des deux brins de la double hélice d'ADN*. Si cette lésion n'est pas réparée, elle peut conduire à la fragmentation des chromosomes. Pour se faire, deux mécanismes peuvent être mis en jeu :

- la *jonction non-homologues des extrémités* : c'est une solution d'urgence où les extrémités cassées sont juxtaposées et réunies par ligature de l'ADN. Il y a perte d'un ou plusieurs nucléotides au niveau du site de jonction, ce qui conduit à la modification de la séquence d'ADN et à la possibilité d'obtenir une mutation.
- la *voie de recombinaison homologue* : les cellules possédant deux copies de chaque chromosome, cette recombinaison utilise la séquence en nucléotides de l'ADN intact pour copier la séquence manquante, et la transfère ensuite vers le site lésé pour recréer un brin complet.

Pour que la cellule ait le temps nécessaire à la réparation de toutes ces lésions, elle doit retarder la progression du cycle cellulaire jusqu'à ce que la réparation de l'ADN soit terminée. La cellule reste donc en « pause » : elle ne peut ni se diviser, ni subir de réplication de son ADN. Si la cellule accumule une grande quantité de lésions ou qu'elle n'est plus capable d'assurer la réparation de son ADN, comme nous

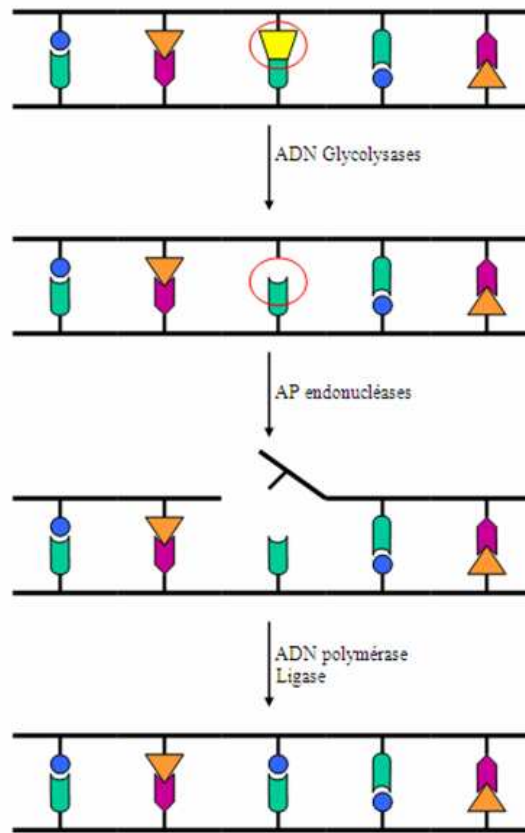


FIGURE A.6 – Etapes de la réparation de l'ADN par excision de base

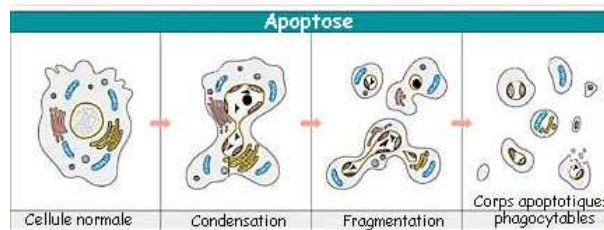
l'avons vu précédemment, elle change d'état. L'un des états possibles est le cancer, mais il est également possible que les mutations soient trop importantes pour que la cellule donne naissance à des cellules filles viables : elle entre alors dans le processus de mort programmée ou apoptose.

### A.2.1 Mort cellulaire programmée ou apoptose

L'apoptose est un évènement normal, contrôlé, important et irréversible au sein de la cellule, qui permet de réguler le nombre de cellule, de former/éliminer des structures : pendant l'embryogenèse, elle permet la formation des doigts de la main [1, p.57], de supprimer la queue du têtard lors de son évolution en grenouille (Fig. A.7c), ou encore d'éliminer les cellules anormales ayant subi des dommages importants. C'est un phénomène actif et ordonné [2, p.1011] qui nécessite d'être déclenché par des signaux intra ou extra-cellulaires activés par la détection de :

- mécanismes de réparation de l'ADN défectueux ;
- molécules cytotoxiques ou irradiation ;
- défaut de signalisation du cycle cellulaire ;
- ou signaux de mort cellulaire.

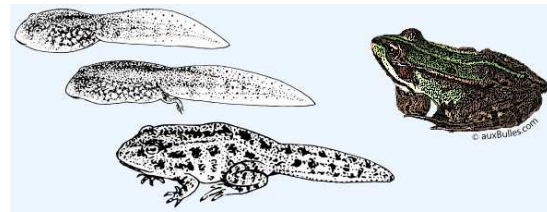
Une fois déclenchée, l'apoptose se traduit par un détachement de la cellule de ces voisines (=isolement), une diminution du volume de la cellule, une condensation suivie d'une fragmentation du noyau, puis un éclatement de la cellule en *corps apoptotiques* (Fig. A.7a). Les corps apoptotiques vont, par la suite, être phagocytés par les macrophages ou les cellules voisines qui vont recycler le matériel ingéré.



(a) Mécanismes de l'apoptose



(b) Apoptose lymphocytaire



(c) Du têtard à la grenouille

FIGURE A.7 – L'apoptose : mécanisme nécessaire à la survie.

## A.3 Du gène à la protéine

Dans le but d'obtenir des protéines, les gènes vont être décodés par l'intermédiaire de machineries extrêmement complexes. Cette finalité n'est possible qu'après obtention de composants intermédiaires, les *ARN*.

### A.3.1 Transcription : de l'ADN à l'ARN

La première étape de ce décodage permet de réaliser une copie d'une molécule d'ADN en ARN (Fig. A.8), c'est la *transcription*<sup>1</sup>. Cette dernière est un processus qui ressemble sous certains aspects à la réplication :

- cela commence par l'ouverture et le déroulement d'une petite portion d'ADN ;
- l'un des deux brins d'ADN sert de matrice ;
- il y a ensuite appariement complémentaire des bases, la transcription se faisant dans le sens 5' → 3'.

Toutefois ces deux mécanismes diffèrent sur deux points :

- le brin d'ARN ne reste pas attaché au brin matrice d'ADN ;
- les molécules d'ARN produites sont libérées sous forme d'un simple brin,
- les molécules sont beaucoup plus courtes que celles d'ADN.

Nous pouvons ajouter que, si la molécule d'ARN diffère de celle d'ADN où est remplacé la thymine par l'*uracile*, la règle d'appariement reste la même : G se lie avec C et A se lie avec U.

Les *ARN polymérases* effectuant la transcription sont au nombre de trois (ARNpol I, ARNpol II et ARNpol III) et synthétisent des ARN différents :

- l'*ARN messenger* ou *ARNm* est l'intermédiaire entre le gène et la protéine ;

1. <http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/homeotique/homeo1.html>

- l'*ARN ribosomique* ou *ARNr* forme la structure de base des ribosomes (complexe permettant la traduction des ARNm en protéines) ;
- l'*ARN de transfert* ou *ARNt* sert de lien entre l'ARNm et les acides aminés (molécules qui entrent dans la composition des protéines).

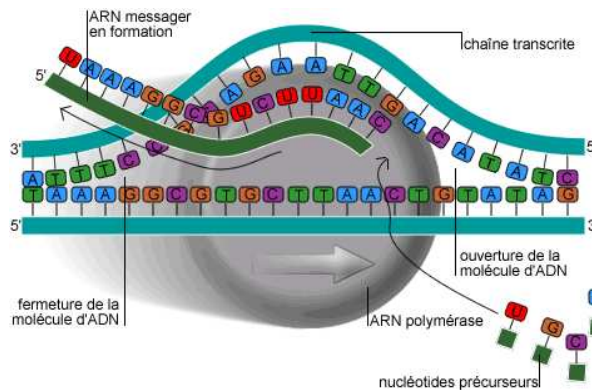


FIGURE A.8 – Transcription de l'ADN en ARN par l'ARN polymérase.

La transcription seule permet d'obtenir un ARN néosynthétisé (Fig. A.8) mais celui-ci doit subir des modifications pour être apte à assurer sa fonction. Pour se faire, différents mécanismes interviennent pendant la transcription et permettent d'obtenir un brin d'*ARN mature*. Une coiffe composée d'un nucléotide de guanine est ajoutée à l'extrémité 5' de l'ARN, ce qui permet de signaler cette extrémité comme la fin de l'ARN. Dès la fin de la transcription, l'extrémité 3' du pré-ARN va subir une maturation, se traduisant par l'ajout d'environ 200 nucléotides d'adénine par une *poly-A polymérase*. Les introns et exons du gène sont transcrits en ARN mais les séquences d'introns sont retirés de l'ARN néosynthétisé par un processus d'*épissage de l'ARN*. Une fois les ARN matures obtenus, ils vont être transférés du noyau vers le cytoplasme où ils vont être traduits en protéines. Tous les ARN ne vont pas être traduits, certains sont le produit final du gène, comme l'ARNr. Nous parlerons dans la suite de l'ARNm qui est l'intermédiaire à la formation de protéines.

### A.3.2 Traduction : de l'ARN à la protéine

La seconde étape qui permet de synthétiser la protéine utilise les informations contenues dans l'ARNm et elle correspond à la *traduction*. La synthèse protéique est effectuée dans le ribosome (Fig. A.9a). La synthèse protéique se déroule en plusieurs étapes jusqu'à ce qu'un codon d'« arrêt » soit rencontré :

- lecture de l'ARNm par groupe de trois nucléotides (= *codon*). Chaque codon spécifie un acide aminé, mais les codons n'ont aucun moyen de reconnaître par eux-mêmes les acides aminés, les *ARNt* vont accomplir cette fonction, ils sont donc « présentateurs » d'acides aminés.
- l'ARNt qui porte l'acide aminé se fixe sur le ribosome en formant un appariement de bases avec le codon de l'ARNm ;
- liaison entre le nouvel acide aminé et la chaîne en construction ;
- déplacement de l'ARNt de trois nucléotides pour une nouvelle lecture (Fig. A.9b) ;
- la traduction se termine lorsqu'un *codon d'arrêt* est rencontré.

La chaîne protéique est libérée dans le cytoplasme où elle est repliée selon une conformation tridimensionnelle particulière qui la rend fonctionnelle (Fig. A.10).

## A.4 Régulation de l'expression des gènes

Dans la plus grande majorité des livres de biologie, comme *La Cellule* [2], ce sont les *protéines régulatrices de gènes* qui déterminent quel gène de la cellule sera transcrit. Tout au long du cycle transcription-traduction, les molécules vont être soumises à des contrôles qui vont permettre à la molécule

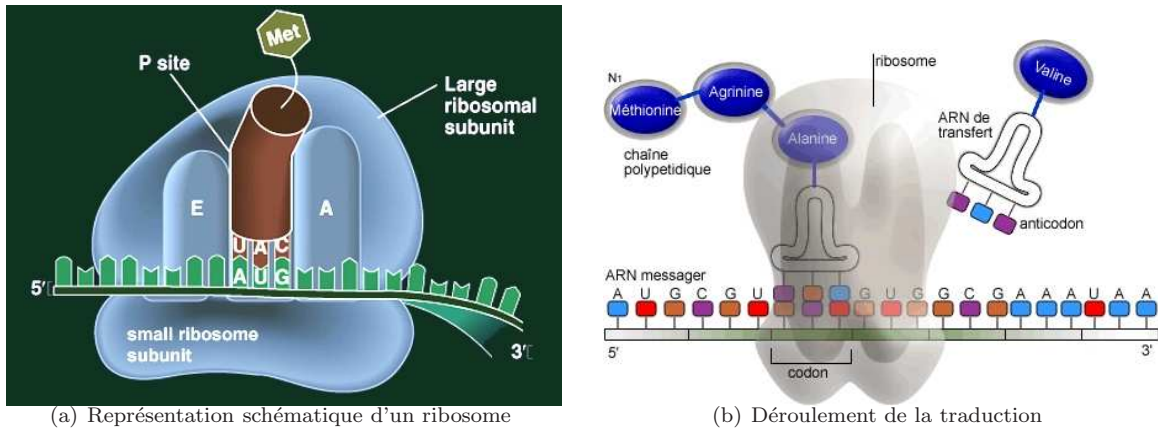


FIGURE A.9 – Traduction de l'ARNm grâce au ribosome.

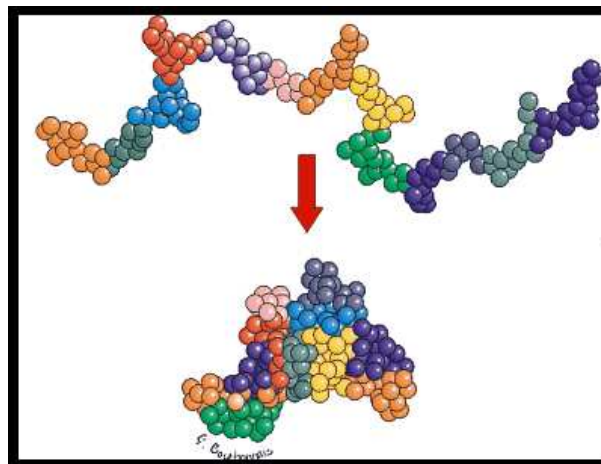


FIGURE A.10 – De la protéine native à la protéine fonctionnelle.

de passer à l'étape suivante ou leur interdire cette évolution. Les gènes sont donc régulés à plusieurs niveaux. L'expression génique est surtout contrôlée lors des étapes de traduction, entre l'ARN et la protéine.



# Bibliographie

- [1] G. GRIGNON, *Précis de Cytologie et d'Histologie*, Ellipses, Paris, 2002.
- [2] B. ALBERTS, A. JOHNSON, J. LEWIS, M. RAFF, K. ROBERTS, P. WALTER, *Biologie Moléculaire de la Cellule*, Médecine-Sciences, Flammarion, Paris, 2004.
- [3] P. C. W. DAVIES, L. DEMETRIUS, J. A. TUSZYNSKI, Cancer as a dynamical phase transition, *Theoretical Biology and Medical Modelling*, **8**, 1-30, 2011.



## Annexe B

# Le système immunitaire

Le système immunitaire permet à l'organisme de se défendre contre des agents pathogènes extérieurs qui tentent de nous infecter tout au long de notre vie (virus, bactéries) mais aussi de nos propres cellules quand celles-ci se retournent contre notre propre corps<sup>1</sup>. Son objectif premier est donc de reconnaître le « soi », ce qui appartient à l'organismes, du « non-soi », ce qui est étranger à l'organisme. Ce système est divisé en deux :

- le système immunitaire inné que l'on peut retrouver sous le nom de non spécifique ou naturel,
- et le système immunitaire acquis ou encore spécifique ou adaptatif.

### B.1 Le système immunitaire inné

Le système immunitaire inné [1, p.1453-1463] nous protège pendant les premières heures et les premiers jours suivants l'exposition à un nouveau germe pathogène. Il correspond à la première ligne de défense contre ces agents et est nécessaire à l'activation du système immunitaire acquis. Ce système pour fonctionner correctement est basé sur la reconnaissance de types particuliers de molécules communes à beaucoup d'agents pathogènes mais absentes chez l'hôte. Un des premiers représentants de ce système empêchant l'entrée dans l'organisme des agents pathogènes potentiels est la peau. Nous pouvons aussi citer les surfaces épithéliales qui tapissent les poumons ou bien l'intestin. La *réponse inflammatoire* et la *phagocytose* sont les deux types de réponses immunitaires spécifiques. La première est caractérisée par de la douleur, de la chaleur, de la rougeur et de la tuméfaction au niveau du site d'infection : tout ceci résulte de la dilatation des vaisseaux sanguins. Cette dilatation permet aux vaisseaux de devenir perméables à certaines substances qui aident à la réponse immunitaire innée. La phagocytose (Fig. B.1) par l'intermédiaire des *macrophages* (présents dans le foie, la rate, les tissus conjonctifs et de durée de vie longue) et des *neutrophiles* (présents dans le sang et de durée de vie courte) permet de dégrader les agents pathogènes en composés inoffensifs pour l'organisme. L'agent pathogène est ingéré par une grosse vésicule endocytaire appelée *phagosome*, qui fusionne avec les lysosomes<sup>2</sup> présents à l'intérieur de la cellule, l'agent ingéré est alors dégradé [1, p.746-748]. Un autre moyen de combattre une infection grâce au système immunitaire inné est l'activation des cellules « *Natural killer* » qui détruisent les cellules infectées par un virus en induisant leur suicide par apoptose.

### B.2 Le système immunitaire acquis

La réponse immunitaire acquise [1, p.1363-1421] constitue la deuxième ligne de défense contre les agents pathogènes. Contrairement à la réponse immunitaire innée, la réponse acquise est très spécifique,

---

1. [http://larousse.fr/encyclopedie/medical/systeme\\_immunitaire/16432](http://larousse.fr/encyclopedie/medical/systeme_immunitaire/16432)

2. Compartiment entouré d'une membrane et remplis d'enzymes d'hydrolyse qui servent pour la digestion intracellulaire contrôlée des macromolécules [1, p.739].

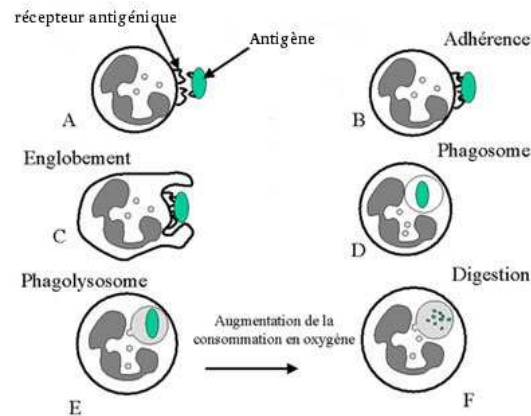


FIGURE B.1 – Le processus de phagocytose.

possède une mémoire immunitaire et s'améliore au fur et à mesure des expositions à un même agent pathogène. Cette réponse se met en place par l'intermédiaire des globules blancs sanguins, les *lymphocytes*, lorsque des *antigènes* (toute substance généralement étrangère capable d'entraîner une réponse immunitaire adaptative<sup>3</sup>) sont présents dans l'organisme. Les lymphocytes répondent aux antigènes étrangers uniquement si le système immunitaire inné a déjà été activé. Ils peuvent être de deux lignées, les *lymphocytes B* qui se développent dans la moelle osseuse et les *lymphocytes T* qui se développent dans le thymus. Le thymus et la moelle osseuse sont considérés comme des organes lymphoïdes *primaires* alors que la peau, la rate et les ganglions lymphatiques sont considérés comme des organes lymphoïdes *périphériques*. Ces deux lignées lymphocytaires vont quitter les organes lymphoïdes primaires pour rejoindre les organes lymphoïdes périphériques où elles vont attendre de rencontrer un antigène. Une fois qu'elles ont été en contact avec l'antigène on dit qu'elles sont activées : s'en suit alors une phase de prolifération cellulaire puis de maturation dans laquelle ces lignées vont se différencier en cellules *effectrices*. Dans les organes lymphoïdes périphériques, les lymphocytes rencontrés sont naïfs (n'ont jamais rencontrés d'antigènes), effecteurs ou mémoires (ils apparaissent après la première exposition à l'antigène). Nous allons voir quels sont les moyens d'action de ces deux lignées et ce qui les différencie.

### B.2.1 Les lymphocytes T

Les lymphocytes T ( $L_T$ ), qui n'agissent que sur les cellules voisines, peuvent être de deux types : les  $L_T$  cytotoxiques ( $L_{T_c}$ ) qui tuent les cellules infectées directement en induisant leur apoptose (même procédé que les cellules « Natural killer » dans la réponse immunitaire innée) et les  $L_T$  helper ( $L_{T_h}$ ) qui aident à l'activation des macrophages, des lymphocytes B et des  $L_{T_c}$ . Les  $L_{T_h}$  sont responsables de la plupart des processus d'initiation des réponses immunitaires adaptatives. Pour être activés, les  $L_T$  doivent être mis en présence d'un antigène : cette opération est réalisée grâce aux *cellules présentatrices d'antigènes*. Ces cellules, après avoir trouvé un antigène étranger, le phagocytent et rejoignent les organes lymphoïdes périphériques où se situent les lymphocytes naïfs, puis excrètent cet antigène à leur surface et le mettent en présence des  $L_T$  naïfs qui vont alors être activés et devenir des lymphocytes effecteurs (Fig. B.2). Une fois qu'ils sont devenus des cellules effectrices, les  $L_T$  sécrètent à leur surface des récepteurs antigéniques qui vont rester liés à la membrane plasmique (ce phénomène explique pourquoi ces cellules ne peuvent agir qu'à courte portée) et vont pouvoir agir directement sur les cellules hôtes infectées.

3. <http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/antigene/11250>

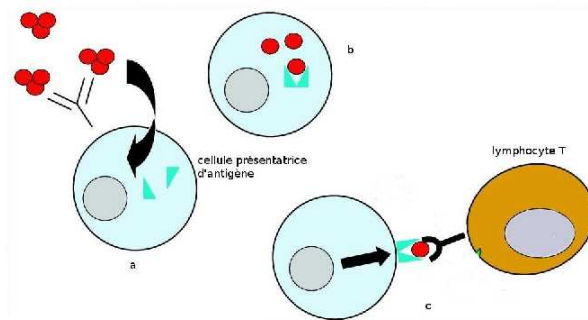


FIGURE B.2 – La cellule présentatrice d'antigène reconnaît un antigène étranger (a), l'ingère par phagocytose (b) puis le présente à un lymphocyte T naïf (c) pour qu'il devienne un lymphocyte effecteur et qu'il puisse agir ultérieurement sur ces antigènes.

### B.2.2 Les lymphocytes B

Les lymphocytes B ( $L_B$ ), lorsqu'ils deviennent des cellules effectrices, sécrètent des *anticorps* appelés aussi *immunoglobulines* (Ig), tous différents d'un  $L_B$  à l'autre. Ces Ig se retrouvent pour la plupart dans la circulation sanguine, ce qui permet aux lymphocytes B d'agir sur les antigènes à distance. La forme la plus simple de ces anticorps est un « Y » pourvu de deux sites identiques (un sur chaque bras) de liaison à l'antigène (Fig. B.3). Une molécule d'Ig est composée de quatre chaînes polypeptidiques (Fig.

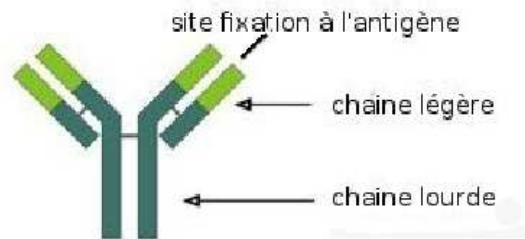


FIGURE B.3 – Représentation schématique d'un anticorps.

B.3) maintenues entre elles par des liaisons covalentes (ponts disulfures) ou non covalentes :

- deux chaînes légères identiques qui peuvent être de type  $\lambda$  ou  $\kappa$  ;
- deux chaînes lourdes identiques qui peuvent être de type  $\alpha$ ,  $\mu$ ,  $\epsilon$ ,  $\gamma$ , ou  $\delta$ .

Les cinq types de chaînes lourdes définissent cinq types d'anticorps (IgA, IgE, IgG, IgM, IgD) qui ont des propriétés différentes selon le type de leur chaîne lourde. Tous ces mécanismes de défenses contre des agents extérieurs potentiellement pathogènes font que notre organisme contrebalance la majorité des attaques, mais ces agents pathogènes ont développé des caractéristiques leur permettant de contourner ces défenses ; nous pouvons citer l'exemple du SIDA (Syndrome d'ImmunoDéfiance Acquise) ou bien encore le cancer.



# Bibliographie

- [1] B. ALBERTS, A. JOHNSON, J. LEWIS, M. RAFF, K. ROBERTS, P. WALTER, *Biologie Moléculaire de la Cellule*, Médecine-Sciences, Flammarion, Paris, 2004.

