



HAL
open science

Morphogenèse du mélanome in situ

Clément Chatelain

► **To cite this version:**

Clément Chatelain. Morphogenèse du mélanome in situ. Biophysique [physics.bio-ph]. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2012. Français. NNT : . tel-00794989

HAL Id: tel-00794989

<https://theses.hal.science/tel-00794989>

Submitted on 26 Feb 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Pierre et Marie Curie (Paris 6)
&
Laboratoire de Physique Statistique de l'École Normale Supérieure

THÈSE DE DOCTORAT

Spécialité: Physique
École Doctorale de Physique de la Région Parisienne - ED107

présentée par

Clément Chatelain

Morphogenèse du mélanome in situ

Thèse dirigée par Martine Ben Amar

Soutenance prévue le 6 novembre 2012 devant le jury composé de:

Mme Françoise ARGOUL	ENS Lyon	Rapporteuse
Mme Martine BEN AMAR	ENS Ulm	Directrice
M. Axel BUGUIN	Institut Curie	Président
M. Dirk DRASDO	INRIA Rocquencourt	Rapporteur
Mme Caterina LA PORTA	Università di Milano	Examinatrice
M. Claude VERDIER	Université Joseph Fourier	Invité
M. John LOWENGRUB	University of California Irvine	Invité

Remerciement

Je tiens tout d'abord à exprimer mes profonds remerciements à Françoise Argoul et Dirk Drasdo pour me faire l'honneur d'être les rapporteurs de cette thèse. J'espère qu'ils prendront plaisir, ainsi que les autres lecteurs, à parcourir ce manuscrit.

Un très grand merci à Axel Buguin pour sa disponibilité et pour avoir accepté si rapidement de rejoindre mon jury. Je remercie également Caterina La Porta, John Lowengrub et Claude Verdier d'avoir accepté de se déplacer pour la défense de cette thèse.

Je suis enfin infiniment reconnaissant à Martine Ben Amar pour son attention, sa patience et ses intuitions qui ont profondément fait évoluer ma vision de la science, de la recherche et de bien d'autres choses durant ces trois années. Je réalise la chance d'avoir eu une directrice qui m'accordait une telle confiance et qui était tellement disponible pour ses étudiants. Merci pour tout Martine.

Je tiens également à remercier Eric Perez pour m'avoir accueilli au Laboratoire de Physique Statistique, ainsi que toutes les personnes que j'y ai rencontré. C'est toujours avec plaisir que je retrouve Pasquale Ciarletta et Martin Müller pour discuter de science et d'autres choses, que ce soit au LPS, aux Houches ou à Cargèse. Merci à Julien Dervaux, Oksana Manyuhina, Lionel Foret, Frédéric Caupin et Thibaut Balois pour les bon moments passés au LPS ou ailleurs. Merci aussi à Marie Gefflot, Annie Ribaudeau, Nora Sadaoui et Zaire Dissi pour leur gentillesse et leur efficacité pour résoudre tous les problèmes administratifs et informatiques. Merci à Arnaud Arvengas, Xavier Rojas, Ariel Aziot et aux autres responsables du séminaire thésard pour organiser cet évènement incontournable. Les sorties vélo avec Arnaud Arvengas, Carlo Barbieri, Xavier Rojas, Ariel Aziot, Sébastien Balibar et Florent Alzetto resteront aussi d'excellents souvenirs et je regrette d'avoir parfois été trop effrayé par la grêle. Je suis reconnaissant pour d'intéressantes discussions scientifiques avec Pascale Guitera, Bernard Derrida et Vincent Hakim, et je voudrais également remercier Caroline Robert pour m'avoir accueilli à l'Institut Gustave Roussy où j'ai pu me rendre compte de la réalité de la bataille quotidienne contre le mélanome qui y est menée.

Remerciements

Je suis profondément reconnaissant envers Abraham Stroock pour m'avoir fait découvrir le domaine de recherche extraordinairement intéressant de l'ingénierie tissulaire. Je remercie Abe et Martine de m'avoir donné leur confiance et permis de partir à Cornell tester mes idées sur la vasculogénèse, projet né autour d'un café au LPS. Cette rencontre a été pour moi extrêmement enrichissante et je remercie Abe pour son enthousiasme, sa curiosité, sa gentillesse et son accueil à Ithaca. I thank Anthony Diaz Santana for his great music tastes, and for teaching cell culture techniques to a theoretical physicist who decided to perform experiments. I also thank James Sethna, Ashivni Shekhawat and Vikram Singh for fruitful discussions to get some physical insight into vasculogenesis. My visit to Ithaca has been particularly pleasant thanks to Anthony, John Morgan, David Sessom, Florence Freiburg, Vinay Pagay and all group members. I have great memories of the Finger Lakes Wine Tour and of the Apple picking, thanks to all of you. Merci également à Bénédicte Madon et Laurent Belcour pour avoir partagé la plus mauvaise pizza du monde.

Une bonne surprise au cours de ma thèse a été la découverte du monde de la valorisation de la recherche au bureau entreprise et transfert de technologies de l'université Pierre et Marie Curie. Merci à Isabelle Coquilleau, Lise Tourneux-Ravel et Michel Landau pour avoir permis cette découverte, ainsi qu'à Arnaud Boissière, Jessica Dubois et Julia Rouchet pour avoir fait de cette mission doctorale une expérience extrêmement enrichissante.

Je souhaite également remercier l'Ecole Normale Supérieure de Cachan non seulement pour ma bourse doctorale, mais surtout pour la solide et passionnante formation scientifique que j'ai pu y recevoir et pour la liberté qui m'a été laissée dans mon parcours. Je suis particulièrement reconnaissant à mes deux directeurs successifs, Luc Bougé du département d'informatique, et Emmanuelle Deleporte du département de physique, pour leurs conseils et pour avoir permis ma transition vers la physique dans les meilleures conditions. Merci également à Mehran Kardar et Yacov Kantor pour leur enseignements au MIT, ainsi qu'à toutes les personnes rencontrées lors de ma scolarité.

Merci à Loric, Pauline, Hélène, Pépé, Sara, Clara et tous les gens de Rouen pour leur support et pour les barbecues chez les Campergues.

Tout ceci n'aurait pas été possible sans le support et l'amour constant de mes parents tout au long de ma vie, merci pour tout. A Pierre, Beuar.

Enfin à Laís pour sa patience extraordinaire pendant ces années si difficiles, pour l'amour qu'elle apporte dans ma vie, et à qui je dédie ce manuscrit. Vera, Mauricio, no fim tudo deu certo.

Table des matières

Introduction	1
1 Cancers de la peau	5
1.1 Aspects biologiques et cliniques	5
1.1.1 Biologie de la peau humaine	5
1.1.2 Lésions cutanées	12
1.1.3 Mélanomes	16
1.2 Modèles mathématiques en oncologie	24
1.2.1 Aperçu historique	25
1.2.2 Modèles multiphases	34
1.3 Paramètres biophysiques	44
2 Irrégularités de contour	45
2.1 Modèle en couche mince	45
2.1.1 Modèle à deux phases	45
2.1.2 Approximation de lubrification	47
2.1.3 Equations sans dimensions	49
2.2 Résultats	50
2.2.1 Instabilité de contour sur un front plan	51
2.2.2 Instabilité de contour en croissance radiale	65
2.2.3 Propriétés de l'instabilité	69
2.3 Conclusion	72
3 Séparation de phase	75
3.1 Introduction : séparation de phase en biologie	75
3.2 Décomposition spinodale dans les modèles multiphases	78
3.2.1 Décomposition spinodale sans échange de masse	79
3.2.2 Décomposition spinodale avec échange de masse	82

3.3	Conclusion	87
4	Influence de la géométrie de l'épiderme	89
4.1	Introduction : structure de l'épiderme	89
4.2	Transport de la mélanine	93
4.2.1	Modèle de Darcy et modèle de Stokes	93
4.2.2	Résultats	95
4.3	Croissance sur surface courbe	101
4.3.1	Géométrie de la couche mince	101
4.3.2	Modèle à deux phases sur surface courbe	103
4.4	Conclusion	105
	Conclusion générale et perspectives	109
	Liste des notations	121
	Annexe : Méthodes numériques	125
A.1	Croissance à surface libre	125
A.1.1	Front plan	128
A.1.2	Front circulaire	129
A.2	Décomposition spinodale	129
A.3	Ecoulement de Stokes	130
	Références bibliographiques	133

Introduction

Les mélanomes ne sont pas les cancers de la peau les plus fréquents mais sont de loin les plus mortels, étant responsables de 75% de la mortalité associée à ce type de cancer¹ en 2010. Contrairement aux cancers affectant d'autres organes, ces tumeurs sont directement observables dès le début de leur développement, apparaissant sous la forme d'une tache pigmentée à la surface de la peau. Une détection précoce est donc rendue possible par simple surveillance cutanée, pouvant être effectuée par le patient lui-même. Lorsqu'un mélanome est ainsi détecté à un stade peu avancé, il peut être traité par simple excision pratiquement et les risques de complications sont inférieurs à 1%. Le taux de survie à dix ans chute cependant à moins de 50% lorsqu'il pénètre profondément dans le derme. Cette forte mortalité combinée à une augmentation continue du taux d'incidence des mélanomes et du coût de leur prise en charge fait de leur dépistage précoce un problème majeur de santé publique à travers le monde. Ce dépistage est cependant rendu difficile par la présence de naevi, ou grains de beauté, pouvant ressembler fortement aux mélanomes.

Au cours des dernières décennies de nombreux efforts ont donc été entrepris pour améliorer les méthodes de diagnostic différentiel et se sont concrétisés par des avancés dans deux directions : le développement d'outils d'imagerie *in vivo* performants tels que les dermoscopes permettant de mieux visualiser les lésions, et des algorithmes de diagnostic différentiels tels que la règle ABCD permettant de classifier les lésions malignes et bénignes à partir de critères morphologiques. Si des études empiriques à partir de collections de cas cliniques ont permis de déterminer des formes et des microstructures caractéristiques des mélanomes, les mécanismes engendrant ces structures et expliquant les différences morphologiques entre tumeurs malignes et bénignes restent cependant pratiquement inconnus. L'objectif du présent travail est d'explorer les processus morphogénétiques pouvant expliquer les formes observées dans ces lésions en utilisant les outils de la physique macroscopique.

Une telle approche est justifiée par l'échelle millimétrique des structures étudiées. Si les mécanismes génétiques décrivent en effet le comportement de cellules individuelles et les interactions avec leur environnement, les lois physiques régissent leur comportement collectif au sein

1. *Skin Cancer Foundation*, <http://www.skincancer.org/skin-cancer-information/skin-cancer-facts>

d'un tissu vivant et déterminent les structures qui en émergent. A partir du milieu du XX^e siècle des précurseurs tels que Mayneord, Thomlinson et Gray ont ainsi commencé à développer des modèles adaptés de la physique des milieux continus pour éclairer les processus contrôlant la croissance tumorale. De tels modèles quantitatifs sont aujourd'hui des outils nécessaires pour comprendre et utiliser l'avalanche de données issues de la biologie moléculaire autrement que par un raisonnement intuitif. Il convient cependant de rester conscient de la complexité biologique du cancer et des spécificités des organes affectés. Notre approche n'est donc pas de développer une théorie physique générale du cancer mais de développer et d'étudier des modèles réalistes de systèmes spécifiques afin d'identifier les paramètres contrôlant leur dynamique et leur forme. De ce point de vue, les mélanomes présentent plusieurs avantages par rapport à d'autres modèles de cancer. Les mélanomes sont facilement accessibles, une grande quantité de données cliniques est disponible. Etant confinés dans l'épiderme lors de leur première phase de croissance ils peuvent être considérés comme des systèmes 2D, facilitant ainsi l'étude analytique et numérique des modèles.

La première partie du chapitre 1 introduit les principaux aspects biologiques de la peau humaine et de quelques tumeurs cutanées. L'épidémiologie et la prise de charge du mélanome sont détaillées, en particulier les critères morphologiques utilisés par les différents algorithmes de diagnostic différentiels. Dans une seconde partie on propose un aperçu historique des modèles mathématiques développés pour étudier les tumeurs avasculaires, en s'attardant sur les modèles multiphases qui seront utilisés dans une grande partie de ce travail. Les valeurs des paramètres biophysiques importants sont résumées à la fin de ce chapitre.

On s'intéresse dans le chapitre 2 à la régularité du contour d'un naevi ou d'un mélanome pendant sa phase de croissance radiale. On développe un modèle multiphase en couche mince pour décrire la tumeur et on étudie analytiquement et numériquement l'apparition d'instabilités sur la frontière libre d'un système initialement circulaire. Les résultats permettent de corréler les propriétés microscopiques de la tumeur à la forme et à l'évolution macroscopique de la lésion et sont comparés aux observations cliniques.

Dans le chapitre 3 on introduit le concept de séparation de phase en biologie. On montre qu'une décomposition spinodale peut se déclencher dans le type de modèle multiphase considéré et on en étudie les propriétés. On montre en particulier qu'une inhibition de la croissance des cellules par manque de nutriments peut stabiliser un système autrement instable et modifie le comportement du système aux temps longs générant des formes symétriques remarquables. On discute ensuite comment ce phénomène permet de mieux comprendre l'apparition microstructures, sous la forme de points et de globules pigmentés, au sein des tumeurs mélanocytiques et pourquoi ces structures sont plus irrégulières dans les mélanomes que dans les naevi.

Le chapitre 4 se concentre plus particulièrement sur les formes observées spécifiquement sur les régions glabres, caractérisées par un épiderme à la géométrie complexe. On montre dans une première partie comment cette géométrie modifie le transport et la répartition de la mélanine dans l'épiderme. On propose ainsi un mécanisme expliquant l'apparition des patrons parallèles des sillons et l'absence de colonnes de mélanine au niveau des crêtes épidermiques intermédiaires. Dans une deuxième partie on adapte notre modèle multiphase en couche mince

à une croissance sur surface courbe et on montre comment des agrégats de mélanocytes peuvent se former au niveau des crêtes épidermiques.

Chapitre 1

Cancers de la peau

1.1 Aspects biologiques et cliniques

1.1.1 Biologie de la peau humaine

Avec un poids moyen de 5kg et une superficie de 2m² [1], la peau représente le plus grand organe du corps humain. Il s'agit aussi d'un organe vital extrêmement multifonctionnel, agissant bien sûr comme barrière face à l'environnement extérieur (agressions mécaniques, chimiques, biologiques, rayonnement UV), mais assurant également d'importantes fonctions immunitaires (sentinelles immunitaires en première ligne de défense) [2], neurosensorielles [3], thermiques et biochimique (synthèse de la vitamine D3, conversion de la testostérone) [1, 4]. Structurellement la peau est constituée de 3 couches, de la superficie vers la profondeur on trouve :

- l'épiderme, jouant un rôle de barrière face aux agressions extérieures notamment grâce à la couche cornée présente à sa surface,
- le derme, séparé par la jonction dermoépidermique, apportant le soutien mécanique de la peau et
- l'hypoderme, spécialisé dans le stockage des graisses.

Selon l'emplacement considéré on peut observer une forte variation des sous organes présents (glandes sudorales, follicules pilosébacés, ongles), de l'épaisseur cutanée (50μm sur les paupières et plus de 1mm sur les mains et pieds) [1, 5] et de la géométrie précise de la jonction dermoépidermique [6], en particulier entre régions glabres et pileuses. Ces variations sont détaillées dans le chapitre 4.

1.1.1.1 L'épiderme

La partie superficielle de la peau est un tissu avasculaire en renouvellement rapide et continu constitué à 80% de cellules épithéliales appelées kératinocytes et présente une organisation en 4 principales couches épidermiques [3, 5] observables figure 1.1. Les kératinocytes prolifèrent activement au sein d'une monocouche cellulaire, le stratum germinativum ou couche basale (B), supporté par la jonction dermoepidermale (également appelée membrane basale), une matrice

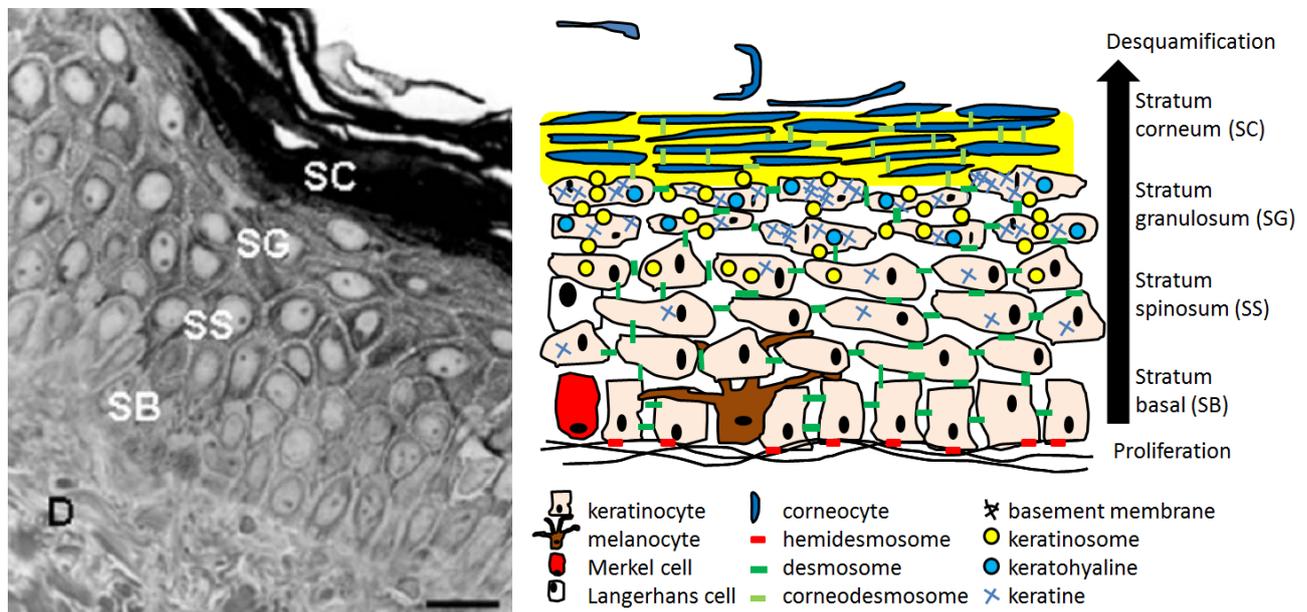


Figure 1.1 – Gauche : vue en microscopie optique d’une coupe de peau humaine normale montrant le derme (D) et les différentes couches épidermique : stratum basal (SB), stratum spinosum (SS), stratum granulosum (SG) et stratum corneum (SC). Bare de mesure = 30µm. L’image est tirée de [3]. Droite : cellules composant l’épiderme et migration des kératinocytes. Une membrane basale sépare le derme de l’épiderme. Les kératinocytes prolifèrent dans la couche basale (SB) où ils sont attachés à la membrane basale par des hémidesmosomes et migrent vers la surface cutanée où ils sont éliminés par desquamification. Cette migration est accompagnée d’une différenciation progressive avec création active de kératine à partir du stratum spinosum, et synthèse de kératinosomes et de kératohyaline dans le stratum granulosum engendrant respectivement la création d’un ciment extracellulaire et d’un réseau de kératine intracellulaire. Les cellules mortes arrivant dans le stratum corneum, appelées cornéocytes, sont liés par un ciment lipidique (représenté en jaune) et par des cornéodesmosome formant ainsi une barrière.

extracellulaire de 50 à 100nm d’épaisseur composée de macromolécules, notamment de collagène IV et de laminines [5, 7], synthétisées conjointement par les kératinocytes de l’épiderme et les fibroblastes du derme. Les kératinocytes basaux possèdent des structures transmembranaires, les hémidesmosomes, qui permettent leur ancrage à cette matrice et leur polarisation en vue de migrer dans la direction des couches supérieures (migration apicale). En migrant vers la surface les kératinocytes passent par une première couche de 5 – 10 rangées de cellules, le stratum spinosum (SS) ou couche de Malpighi, où ils commencent leur différenciation en devenant plus volumineux (10 – 15µm de diamètre) et en synthétisant activement des fibres de kératine qui rempliront progressivement l’intégralité de la cellule. Le processus de différenciation s’achève au sein du stratum granulosum (SG), couche de 3 – 5 rangées de cellules. Les kératinocytes deviennent très aplatis parallèlement à la surface de la peau (25µm de diamètre), leur noyau commence à dégénérer et on observe la formation de nombreuses structures granulaires, à l’origine du nom de cette couche. La synthèse de grains de kératohyaline promeut la déshydratation cellulaire et la création d’un réseau de kératine à l’intérieur de la cellule entraînant leur aplatissement et à terme la mort cellulaire. On trouve également un nombre important de

kératinosomes, de petites structures de 100 – 300nm responsables de la sécrétion dans l'espace pericellulaire d'une substance lipidique formant un ciment intercellulaire [5, 8]. Le stratum corneum (SC), ou couche cornée, constitue la partie superficielle de l'épiderme. Il est composé de cornéocytes, kératinocytes complètement différenciés, anucléés, aplatis (30 – 40 μ m de diamètre pour 200 – 500nm d'épaisseur [9, 10]), sans organites et intégralement remplis d'une matrice de filaments de kératine. Ces cellules mortes sont fortement liées par des cornéodesmosomes, structures d'adhésion transmembranaire dérivées des desmosomes qui lient les kératinocytes de l'épiderme vivant. Le ciment lipidique sécrété par les kératinosomes comble l'espace intercellulaire, formant une couche imperméable permettant de conserver l'intégrité du corps. Au voisinage de la surface cutanée, la dégradation des cornéodesmosomes entraîne le phénomène de desquamification, l'élimination naturelle des cornéocytes par action mécanique. L'épaisseur de la couche cornée est typiquement de 6 μ m à 40 μ m [11, 12] sur la majorité du corps et de 80 μ m à 200 μ m sur les paumes et les plantes des pieds [1]. Cette migration des kératinocytes depuis l'assise basale jusqu'à la surface de la peau prend environ 30 jours [5].

L'épiderme comprend également 20% de cellules dendritiques, minoritaires mais remplissant des fonctions vitales. Les cellules de Langerhans, découvertes en 1868 par le médecin allemand Paul Langerhans, sont des sentinelles du système immunitaire détectant les antigènes exogènes ayant pénétrés dans l'épiderme pour les présenter aux lymphocytes afin d'activer une réponse immunitaire [13]. Les cellules de Merkel, décrites comme les cellules du toucher par l'histopathologiste allemand Friedrich Merkel en 1875 [14], sont des prolongations du système neuroendocrinien et jouent un important rôle de mécanorecepteur [15]. Enfin les mélanocytes assurent la photoprotection de l'épiderme en synthétisant la mélanine, le principal pigment de la peau. Nous nous intéressons plus en détail à ce dernier type de cellule dans la section 1.1.1.3.

1.1.1.2 Le derme et l'hypoderme

Le derme est la partie la plus épaisse de la peau (1 à 4mm [16]) et constitue près de 7% du poids du corps [1]. Il s'agit d'un tissu conjonctif constitué principalement d'un réseau dense de fibres de collagène (98% de la masse sèche [5]), d'élastine et de fibronectine. Un ancrage à la jonction dermoépidermique par des fibres de collagène VII maintient sa cohésion avec l'épiderme. Comme tout tissu conjonctif il contient en abondance des fibroblastes, cellules responsables de la synthèse du réseau de fibres et d'un liquide extracellulaire riche en protéines. Ce tissu complexe héberge également un nombre important de sous structures, poils, glandes sudorales, terminaisons nerveuses, vaisseaux lymphatiques et vaisseaux sanguins assurant la nutrition de l'épiderme par diffusion à travers la membrane basale.

L'hypoderme est un tissu grasseux principalement constitué d'adipocytes, cellules de grande taille (100 μ m) spécialisées dans le stockage des graisses sous forme lipidique et regroupés dans des lobules adipeux cloisonnés par une matrice fibreuse similaire à celle du derme. Cette couche joue un rôle de stockage énergétique et permet l'isolation thermique et la protection mécanique des tissus sous-jacents [5].

1.1.1.3 Mélanocytes et pigmentation

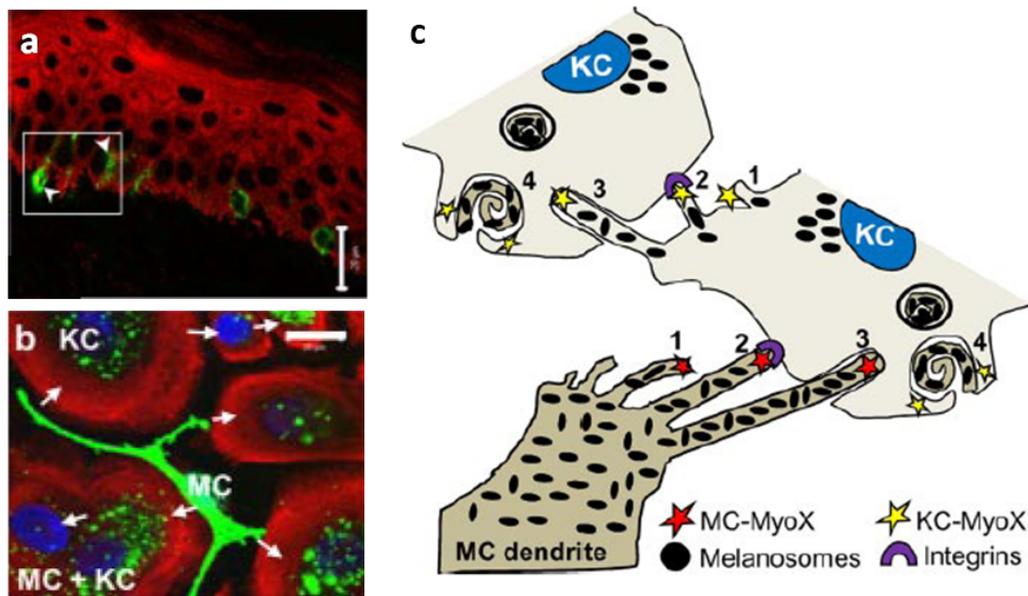


Figure 1.2 – Mécanisme de transfert de la mélanine. (a) épiderme humain où les mélanocytes (MC) apparaissent en vert (marquage anti-gp100) dans la couche basale et les kératinocytes (KC) en rouge (marquage anti-MyoX). (b) transfert de mélanosomes (en vert) depuis l’extension dendritique d’un mélanocyte vers des kératinocytes où ils sont placés autour du noyau cellulaire. Barre de mesure = 20 μ m. (c) schéma du mécanisme de transfert de la mélanine par filopode et phagocytose entre kératinocytes et mélanocytes. Figures tirée de [17]

Les mélanocytes sont intercalés entre les cellules de la couche basale de l’épiderme et émettent des prolongements cellulaires vers les kératinocytes des couches basales et supra-basales, formant des unités épidermiques constituées d’un ratio constant d’un mélanocyte pour 36 kératinocytes [18]. Le principal rôle de ces cellules est la synthèse et la distribution de la mélanine, le pigment naturel de la peau. Ces macromolécules sont synthétisées à partir d’un acide aminé, la tyrosine, [5] et forment une fois arrivées à maturation des particules solides de 20 à 40nm stockées dans des organites spécifiques appelées mélanosomes [1]. Ces structures sont ensuite transférées aux kératinocytes par un processus récemment mis en évidence expérimentalement par Singh *et al.* [17] : Les mélanosomes sont transportés grâce à des microtubules et des microfilaments vers les extensions dendritiques des mélanocytes où ils sont ingérés par les kératinocytes par phagocytose (voir figure 1.2). La mélanine est ensuite placée au-dessus du noyau cellulaire, formant une calotte qui protège le matériel génétique du rayonnement ultra-violet [5] grâce à une forte absorbance dans le domaine UV et visible du spectre, à l’origine de la couleur sombre de ce pigment [19] (*melanos*, sombre en grec). La densité des mélanocytes dans une peau normale varie de 500 à 2000 par mm² suivant la partie du corps, étant maximale sur la peau du visage et les organes génitaux externes [5]. Leur nombre est par contre constant dans toutes les populations, les différences de pigmentation étant expliquée par la composition chimique et la quantité de mélanine produite (synthèse de la phaéomélanine chez les sujets roux

ou encore augmentation de la production de mélanine suite à une exposition au rayonnement UV).

Deux autres pigments non mélaniques jouent également un rôle dans la pigmentation de la peau. L'hémoglobine contenue dans les réseaux de capillaires dermiques donne à la peau une coloration rouge et sa forme réduite contenue dans les veinules dermiques une coloration bleue [1]. De manière plus modérée, les caroténoïdes présents dans le derme et l'épiderme donnent une coloration jaune-orange. Certaines études suggèrent que les caroténoïdes jouent également un rôle photoprotecteur non négligeable [20]. On notera enfin que 4 à 7% du rayonnement incident est réfléchi par l'interface air/peau et que la couche cornée fournie également une importante photoprotection grâce à son organisation en feuillets parallèles qui entraîne une importante diffraction. Ce dernier phénomène explique pourquoi il est difficile de provoquer un coup de soleil sur les paumes des mains et les plantes des pieds.

1.1.1.4 Microenvironnement et interactions cellulaires

Dans le contexte biologique qui va nous intéresser ici on parle de microenvironnement pour décrire le milieu souvent hétérogène constituant le voisinage immédiat d'une cellule ou d'un groupe de cellules dans un tissu vivant. Les interactions entre les constituants d'un tissu et leur microenvironnement forment une société complexe permettant, dans le cas d'un tissu sain, la réalisation des différentes fonctions nécessaires à la vie. L'influence du microenvironnement sur l'évolution d'une pathologie, notamment dans le contexte du cancer, a été soulignée pour la première fois en 1889 par le chirurgien anglais Stephen Paget par son hypothèse de *seed and soil* [23] : le comportement de cellules cancéreuses (*seed*), notamment leur potentiel de prolifération, est déterminé en partie par leur microenvironnement (*soil*). L'importance du microenvironnement en oncologie est aujourd'hui reconnue et constitue un domaine de recherche très actif [24–26]. Etant intéressés ici à développer une description physique des tissus épidermiques et dermiques, arrêtons-nous un moment afin de décrire plus en détails le microenvironnement et les interactions spécifiques à ces milieux.

Les interactions de contact, notamment les interactions mécaniques, se font par l'intermédiaire de jonctions et d'adhésions intercellulaires, constituées principalement d'intégrines et de cadhérines (voir figure 1.3).

- Les kératinocytes de la couche basale adhèrent à la jonction dermoépidermique grâce à des hémidesmosomes, jonctions équipées d'intégrines reliant le réseau de kératine intracellulaire aux fibres de collagène de la membrane basale.
- Les contacts entre kératinocytes font intervenir des jonctions d'adhérence, des jonctions serrées, des desmosomes et des jonctions Gap. Les desmosomes sont des connexions très résistantes, interconnectées par des cadhérines et reliant les réseaux de kératine [27]. Les jonctions serrées sont principalement constituées d'occludines, protéines qui maintiennent étroitement cousues les membranes de cellules adjacentes, inhibant la diffusion dans l'espace extracellulaire, les couches des kératinocytes agissant ainsi comme des barrières [28].

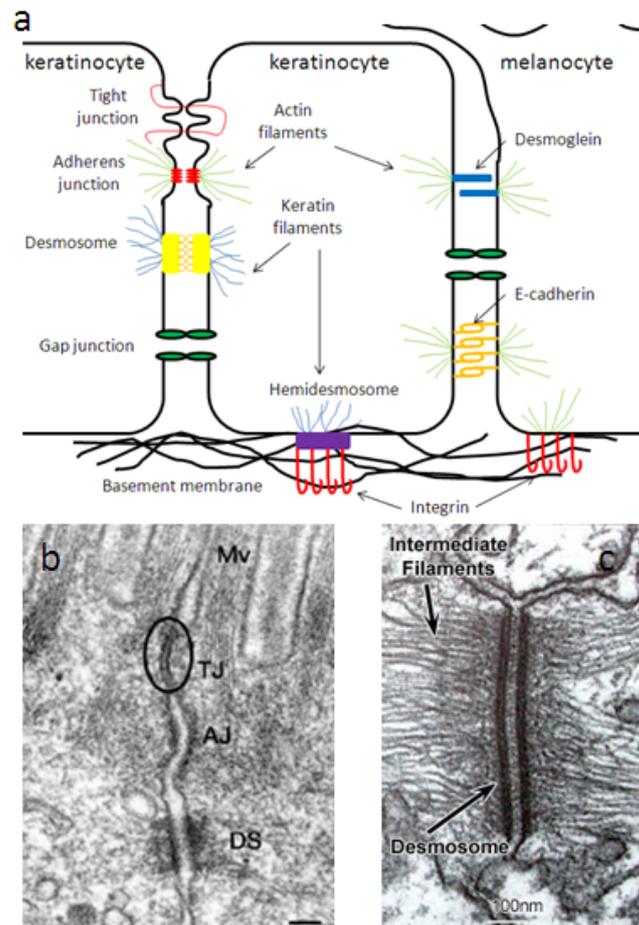


Figure 1.3 – (a) Mécanisme d’adhésion des kératinocytes et des mélanocytes. Les kératinocytes possèdent de solides structures d’adhésion appelées jonctions d’adhésion, les ancrant aux autres kératinocytes (desmosomes, jonctions serrées et jonctions d’adhérence) et à la membrane basale (hémidesmosomes). Les mélanocytes adhèrent aux kératinocytes (E-cadhérines et des desmogléines) et à la membrane basale (intégrines) et ne sont en général pas en contact dans l’épiderme sain (excepté juste après une mitose). Des jonctions Gap forment des canaux de communication qui laissent diffuser les petites molécules. Les structures d’adhésions sont reliés aux cytosquelettes d’actine (jonction d’adhérence, intégrine et E-cadhérine) et de kératine (desmosome, hémidesmosome) et jouent un rôle important dans la transductions des signaux extérieurs permettant de maintenir l’équilibre du tissu. (b) Photo en microscopie électronique de 3 différentes jonctions entre cellules épithéliales, desmosome (DS), jonction d’adhérence (AJ) et jonction serrée (TJ). Photo tirée de [21]. (c) photo en microscopie électronique d’un desmosome entre deux cellules épithéliales. Photo tirée de [22].

Les jonctions d'adhérence sont également constituées de cadhérines et forment des ceintures continues autour des kératinocytes, liant les réseaux d'actine des différentes cellules [29]. Finalement les jonctions Gap sont des canaux de communication permettant la diffusion d'ions et de petites molécules entre les cytoplasmes des cellules [30].

- Les mélanocytes adhèrent à la jonction dermoépidermale grâce à des intégrines reliant les fibres de la matrice extracellulaire au réseaux d'actine cytoplasmique [31, 32]. Dans la peau saine ces cellules sont entourées de kératinocytes et n'ont donc pas de contact avec leurs homologues.
- Les mélanocytes sont arrimés aux kératinocytes par des molécules d'adhésion, les E-cadhérines et les desmogléines, liées aux réseaux d'actine, et communiquent grâce à des jonctions Gap [33].

Outre leur rôle mécanique de maintien de l'organisation du tissu, les jonctions de contact régulent également les signaux intracellulaires de migration, de différenciation ou encore de prolifération [29, 34]. Ainsi de récentes expériences de Puliafito *et al.* [35] mettent en évidence le rôle des contraintes mécaniques sur l'inhibition de la prolifération et de la migration de cellules épithéliales, ces contraintes étant en partie ressenties par les jonctions d'adhésion à la surface des cellules [36, 37]. De même le comportement des mélanocytes est étroitement contrôlé par les kératinocytes à travers les molécules d'adhésion [38]. Ainsi les mélanocytes cultivés seuls présentent un phénotype de cellules mélanomales qui n'apparaît pas dans le cas d'une coculture avec des kératinocytes [33]. Des expériences réalisées par Shih *et al.* montrent également que dans une coculture le ratio des deux types cellulaires reste constant, illustrant l'importance des interactions entre mélanocytes et kératinocytes dans le maintien de l'homéostasie du tissu épidermique [39].

Les échanges de sécrétions chimiques sont également un régulateur important de l'équilibre du tissu. En particulier la prolifération ou la migration d'une cellule est contrôlée par des facteurs autocrines et paracrines, sécrétés respectivement par la cellule elle-même et par les cellules environnantes [40]. Dans l'épiderme sain la croissance des mélanocytes est ainsi contrôlée par un réseau de communication chimique complexe [41], dont les molécules constituantes sont majoritairement sécrétées par les kératinocytes [42] et des fibroblastes du derme [43]. Toute perturbation dans la réception de ces signaux de croissance entraîne un comportement anormal des mélanocytes et peut être à l'origine de graves pathologies telles que le développement d'un mélanome [33, 43]. Enfin, en cas de perturbation du microenvironnement de l'épiderme, les kératinocytes sont capables de sécréter un arsenal impressionnant de molécules pour interagir avec le système immunitaire et le tissu environnant et rétablir l'équilibre de l'épiderme [44] : facteurs de croissance (cicatrisation), facteurs de nécrose tumorale et de stimulation de colonie (inflammations) pour en citer quelques-uns.

La survie de l'épiderme est assurée par la diffusion de nutriments depuis le derme à travers la membrane basale [5]. L'environnement épidermique est hypoxique (pression partielle en oxygène $P_{O_2} = 0.03$ bar au niveau de la membrane basale), la majorité de l'oxygène présent provenant de l'atmosphère par diffusion à travers le stratum corneum [45]. Là aussi une perturbation de

l'équilibre en oxygène, en particulier une diminution de sa concentration dans la couche basale, peut favoriser une dérégulation du comportement des mélanocytes et leur transformation en cellule maligne [46].

1.1.2 Lésions cutanées

De nombreuses pathologies peuvent modifier l'organisation et le fonctionnement normal de la peau et on peut les classer suivant le type de cellule affectée par un dérèglement. Nous nous intéressons ici aux tumeurs épithéliales et mélanocytiques, le plus souvent induites par le rayonnement UV ou les papillomavirus humains : carcinomes cutanés, naevi et mélanomes.

1.1.2.1 Genèse

Le rayonnement ultraviolet (UV) solaire provoque plusieurs types de réactions et de dommages sur les constituants de la peau, notamment sur l'ADN et les fibres de collagène, entraînant vieillissement et apparition de tumeurs. Ce rayonnement est habituellement divisé en trois régions, UVC ($< 290\text{nm}$), UVB (entre 290nm et 320nm) et UVA (320nm et 400nm) [47]. Plus énergétiques, les UVC sont également fortement absorbés par l'ADN et par d'autres biomolécules et sont donc hautement cancérigènes. Cette partie du spectre est cependant bloquée par l'ozone stratosphérique et ne parvient pas jusqu'au sol. Les UVB représentent 5 – 10% des UV terrestres et possèdent le potentiel cancérigène le plus important en entraînant des dommages sur l'ADN et en interférant avec le système immunitaire. Les UVB induisent ainsi la synthèse de molécules génotoxiques et des réactions sur les bases de thymine et de cytosine de l'ADN, altérant sa composition et son organisation spatiale. Chez l'homme une molécule d'ADN peut subir ainsi environ 100,000 modifications par jour et une heure d'exposition au soleil peut entraîner la formation de 80,000 dimères de thymine par cellule [48]. Plusieurs mécanismes sont donc à l'oeuvre dans la cellule pour réparer constamment son génome. En particulier lorsqu'un dimère de thymine photoinduit apparaît, déformant l'ADN, le brin d'ADN endommagé est localement excisé, éliminé et resynthétisé à partir du brin complémentaire (*nucleotide excision repair*) [49]. Des dommages trop importants peuvent finalement entraîner un programme de mort cellulaire, l'apoptose. Un certain nombre de mutations échappent cependant aux réparations et peuvent affecter potentiellement des gènes cruciaux, tels les gènes suppresseurs de tumeur (exemple du gène p53) régulant les divisions cellulaires et l'apoptose, et modifier le comportement des cellules (prolifération, adhésion, mobilité, synthèse de molécules). Des expériences sur des souris irradiées par UVB ont également montré une diminution du nombre et une altération de la forme des cellules de Langerhans [50]. Une telle diminution de l'activité immunitaire permet l'expansion des cellules présentant des mutations. Les UVA sont plus faiblement absorbés par l'ADN mais peuvent provoquer des dommages indirects sur les biomolécules en provoquant la création de radicaux libres dans les cellules. Contrairement aux UVB les UVA ne sont pas arrêtés par les vitres et peuvent provoquer des dommages à travers celles-ci. Cet effet est dramatiquement illustré par le vieillissement asymétrique du visage chez les personnes subissant une exposition prolongée au soleil et toujours du même côté sur leur lieu de travail, bien que

protégés par une vitre [51]. Bien que plus récemment étudié, l'effet cancérigène de cette partie du spectre est aujourd'hui bien établi [52, 53], une exposition aux UVA des salons de bronzage augmentant ainsi de 75% le risque de développer un mélanome.

Les infections de papillomavirus humains cutanés peuvent favoriser également le développement de tumeurs cutanées en diminuant la protection immunitaire et en perturbant l'action du gène suppresseur de tumeur p53 [54]. Ainsi de l'ADN de papillomavirus est trouvé dans 31% des carcinomes spinocellulaires [55].

1.1.2.2 Carcinomes

Les carcinomes cutanés sont les cancers les plus fréquents chez l'homme et représentent 90% des cas de cancers de la peau [56]. 80% de ces cancers sont des carcinomes basocellulaires, potentiellement invasifs et destructeurs localement mais ne présentant que très peu de risques de métastase [57]. Ils sont provoqués par une prolifération anormale des kératinocytes situés dans la couche basale ou autour des sous-structures de l'épiderme (follicule pileux ou glande sudorale) qui se regroupent en amas. Les interactions de ces cellules avec leur microenvironnement sont modifiées, avec une diminution du nombre de desmosomes et d'hémidesmosomes entraînant une augmentation de l'espace intercellulaire à une fraction volumique de 23% et un détachement de la membrane basale, à l'origine de la friabilité de ces lésions [58]. La membrane basale est également endommagée suite à une trop forte stimulation de la synthèse de collagénase par les fibroblastes, voir dans certains cas par les cellules tumorales elles-mêmes, favorisant l'invasion du derme. En histologie on observe une augmentation des fibres d'actine, plus concentrées à la périphérie d'extension cytoplasmiques en forme de digitations. Ces structures indiquent une augmentation de la mobilité cellulaire favorisant également l'invasion des tissus environnants. Les carcinomes basocellulaires ont une croissance lente, malgré un cycle cellulaire de 9 jours, ce que certaines études cliniques expliquent par une concentration de la prolifération à la périphérie de la tumeur et d'autres par un fort taux de mort cellulaire [58].

20% des carcinomes sont des carcinomes spinocellulaires, provenant de la prolifération anormale des kératinocytes différenciés du stratum spinosum. Contrairement aux précédents ils présentent un risque plus important de métastases s'ils ne sont pas traités (taux de mortalité 0.38 pour 100,000 [50]). Ces cellules cancéreuses traversent en effet facilement la jonction dermoépidermique et croissent plus rapidement : d'après Epstein *et al.* [59] l'intervalle moyen entre le diagnostic et la détection de métastases est de 1 an. Les cellules tumorales sont regroupées en amas remplissant une grande partie de l'épaisseur de l'épiderme et pouvant s'étendre profondément dans le derme [55]. La prolifération est plus rapide que chez les kératinocytes normaux suite à une perte de sensibilité aux inhibiteurs de croissance [55] et l'expression d'intégrines modifiées permettent l'invasion du derme. On trouve également moins d'apoptose que dans les carcinomes basocellulaires [60].

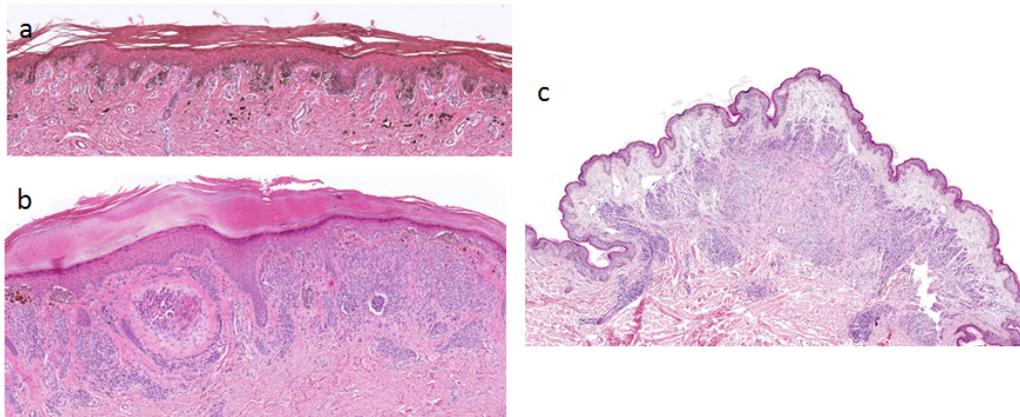


Figure 1.4 – Coupes histopathologiques de (a) nevus jonctionnel avec des mélanocytes situés sur la membrane basale sans invasion du derme, (b) nevus composé avec une composante dermique et épidermique et (c) nevus dermique avec une grande composante dermique. Photos issues de [61].

1.1.2.3 Naevus

Les naevi, plus communément appelés grains de beauté, sont des lésions mélanocytaires bénignes provoqués par une densité anormalement élevée de mélanocytes. Les cellules sont regroupées en amas (ou thèques) au voisinage de la couche basale de l'épiderme, et dans certains cas dans le derme. La couleur de la lésion dépend de la profondeur des pigments, brun noir en surface, bleu en profondeur (cas des naevi bleus). Les cellules de naevus diffèrent des mélanocytes normaux, ayant un noyau plus grand et ne possédant pas d'extension dendritique [62]. La plupart des naevi apparaissent dans les 20 premières années de la vie (naevi acquis) et dans certains cas sont présents dès la naissance (naevi congénitaux).

Les naevi congénitaux peuvent être considérés comme des malformations congénitales, leur présence étant déterminée *in utero* [63]. Les mélanocytes sont formés à partir de cellules souches de la crête neurale (cellules de Schwann) [64] et ces lésions résultent probablement d'erreur de migration ou de développement de ces cellules durant l'embryogénèse [62]. La plupart de ces lésions sont présentes à la naissance ou apparaissent peu après. Dans des cas rares de naevi congénitaux géants des mélanocytes sont présent dans le derme et l'hypoderme indiquant bien un problème de différenciation et de migration durant l'embryogénèse.

Les naevi acquis sont plus courants et forment un groupe plus hétérogène : naevus jonctionnel localisé sur la jonction dermoépidermique, naevus composé entre derme et épiderme, naevus dermique séparé de la jonction dermoépidermique et présent dans le derme profond (figure 1.4). Il existe un gradient de différenciation des cellules de naevus vers la profondeur de la peau, les cellules devenant plus petites, d'aspect fibroblastiques et produisant moins de mélanine. Cependant le lien chronologique entre ces différents états n'est pas clair [62, 65].

Sauf dans certains cas de naevi congénitaux ou verruqueux, la plupart des naevi ne présentent pas de risque de dégénérescence particulier mais doivent être inspectés pour détecter la présence potentiellement masquée de mélanomes.

1.1.2.4 Mélanomes

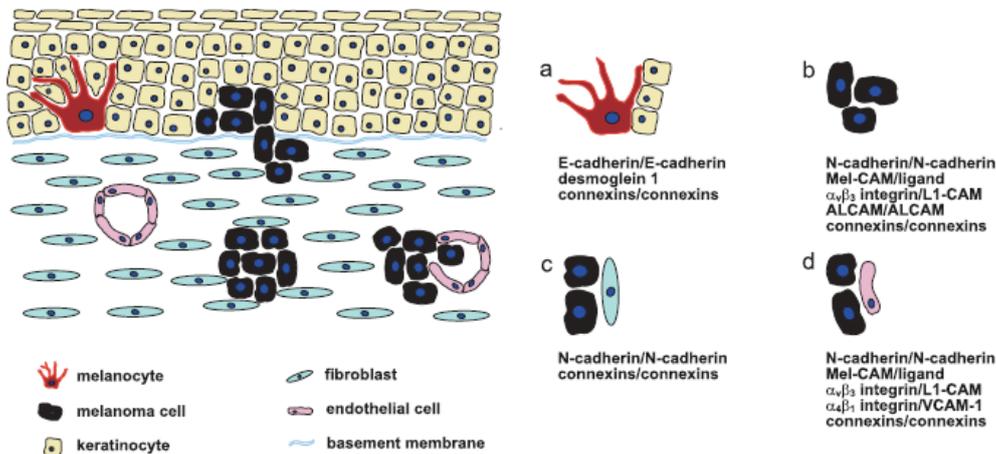


Figure 1.5 – Progression du mélanome : apparition à partir de mélanocyte, croissance horizontale et invasion de l'épiderme, croissance verticale et invasion du derme, pénétration dans le réseau vasculaire. Cette progression est accompagnée d'une diminution de l'adhésion et des communications avec les kératinocytes et une augmentation des interactions entre les cellules cancéreuses, avec les fibroblastes et avec les cellules endothéliales. Image modifiée de [33].

Les mélanomes sont des lésions mélanocytaires malignes et apparaissent habituellement dans l'épiderme sans lésion préexistante [33]. Une première phase de croissance horizontale consiste en une invasion de l'épiderme avec des cellules formant une nappe ou des amas le long de la membrane basale et certaines migrant de manière isolés vers les couches supérieures de l'épiderme. On parle alors de mélanome *in situ*. Vient ensuite une seconde phase de croissance verticale avec envahissement du derme puis une pénétration des vaisseaux sanguins pour finalement provoquer des métastases dans des tissus distants. Cette progression est accompagnée de nombreux changements dans l'interaction des cellules cancéreuses avec leur microenvironnement. On observe ainsi une diminution des interactions de contact avec les kératinocytes (diminution de l'expression des E-cadhérines et des desmogleines et du nombre de jonctions gaps) et une augmentation des interactions de contact avec les autres cellules mélanomales (augmentation de l'expression des N-cadhérines, des Mel-CAM et des ALCAM et du nombre de jonctions Gap) [33] (figure 1.5). Les interactions paracrines avec les kératinocytes, les fibroblastes, les cellules endothéliales et les cellules du système immunitaire sont également modifiées et la croissance des cellules cancéreuses devient davantage indépendante des facteurs de croissance présents dans leur microenvironnement, échappant ainsi au contrôle des autres cellules [41]. Les molécules d'adhésion et de communication exprimées à leur surface leur permettent également d'interagir avec les fibroblastes (N-cadhérines et jonctions Gap) et les cellules endothéliales (N-cadhérines, Mel-Cam, intégrines) et ainsi d'envahir le derme et de pénétrer dans le réseau vasculaire [33, 38]. Dans la phase d'invasion verticale on peut observer histologiquement une destruction de la membrane basale due à la synthèse excessive d'enzymes protéolytiques, la

collagénase en particulier, par les cellules tumorales ou par les cellules hôtes sous leur contrôle [66].

D'un point de vue anatomo-pathologique on distingue 4 principaux types de mélanomes [67, 68] :

- Le mélanome à extension superficiel est le plus courant (60% des mélanomes [69]) et possède une phase de croissance horizontale assez longue. Par définition sa composante intraépidermique est plus large que sa composante invasive. On retrouve des amas de cellules malignes (thèques) au niveau de la jonction dermoépidermique et dans les couches supérieures de l'épiderme.
- Le mélanome nodulaire croît rapidement (quelques semaines à quelques mois) et ne possède pas de phase de croissance horizontale significative. Il est généralement plus symétrique que les autres mélanomes.
- Le mélanome acral-lentigineux se développe au niveau des paumes des mains, des plantes de pieds et des ongles. Il présente une morphologie particulière (patron parallèle des crêtes, patron fibrillaire) à cause de la géométrie de la jonction dermoépidermique dans ces régions [70] (dermatoglyphes). On s'intéressera en détail à ces lésions dans le chapitre 4. Ce type de lésion est particulièrement importante dans la population japonaise (50% des mélanomes).
- Le mélanome de Dubreuilh (ou lentigo maligna) se développe sur le visage et possède une longue phase de croissance horizontale. La peau dans cette région possède également une structure particulière, avec des crêtes épidermiques très aplaties, influençant la morphologie de ces lésions (pseudo-réseau pigmenté). Schiffner *et al.* [71] ont en particulier développé un intéressant modèle de progression morphologique de ces lésions : prolifération anormale des mélanocytes dans les follicules pileux puis apparition de stries hyperpigmentées formant un réseau entre les follicules qui s'élargit progressivement.

D'autres types de mélanomes peuvent être trouvés, on mentionnera seulement ici le cas des mélanomes desmoplastiques pouvant avoir des vitesses de croissance précoces très importantes (1.9 mm par mois [72]).

Dans leur développement précoce les mélanomes peuvent être confondus avec les naevi et nécessitent des méthodes de diagnostic élaborées. Voyons donc maintenant plus en détail les techniques de diagnostic précoces et leurs enjeux cliniques.

1.1.3 Mélanomes

1.1.3.1 Epidémiologie et prise en charge

Les mélanomes représentent moins de 5% des cas de cancers de la peau mais sont responsables de plus de 75% de leur mortalité. Le nombre de cas ayant augmenté de 4% par an durant les 40 dernières années, leur diagnostic est devenu un enjeu majeur en santé publique [74]. L'incidence est plus importante dans les populations à teint clair se trouvant dans les zones

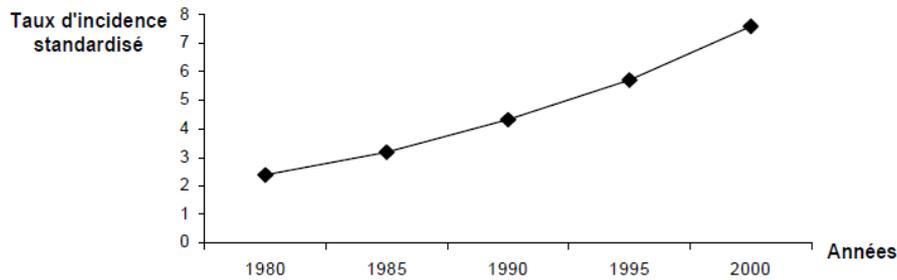


Figure 1.6 – Le taux d’incidence de mélanome en France a été multiplié par 3.2 entre 1980 et 2000 [73].

géographiques plus exposées au rayonnement solaire. Ainsi l’incidence la plus élevée est trouvée en Australie (25 – 35 cas pour 100,000 habitants), à Hawaii (20 cas pour 100,000 habitants) et dans certaines régions des Etats-Unis [73].

Le taux de mortalité augmente fortement avec l’épaisseur de la lésion, mesuré de la partie superficielle à la partie la plus profonde et nommé indice de Breslow en l’honneur du pathologiste américain Alexander Breslow qui fut le premier à utiliser ce critère comme pronostic de survie [75]. La classification de l’*American Joint Committee on Cancer* utilise ainsi l’indice de Breslow, le nombre et la localisation des métastases pour définir le stade d’avancement d’un mélanome, classé de 0 (mélanome sans métastase n’ayant pas pénétré le derme) à IV (présence de métastases distantes) [76]. Une fois diagnostiqués les mélanomes de stade I et II peuvent être traités par excision avec une marge de 0.5 à 3cm en fonction de la profondeur de la lésion [77]. Le tissu prélevé permet ensuite une analyse d’anatomopathologie pour confirmer le pronostic. Le taux de survie à 10 ans est estimé à 90% pour les tumeurs ayant un indice de Breslow faible (< 1mm) mais chute à moins de 50% pour des tumeurs ayant significativement pénétré le derme (indice de Breslow > 3mm) [78]. En plus de cette forte mortalité, le coût de la prise en charge passe de 2,700 euros par patient pour un mélanome de stade II à 35,000 euros par patient pour un mélanome de stade III [73].

Le diagnostic précoce est donc d’une importance capitale d’un point de vue médical et économique mais les méthodes actuelles ne permettent de détecter que 80% des mélanomes avant qu’ils n’envahissent les autres tissus [79]. Dans leur stade précoce certains mélanomes sont en effet difficiles à distinguer des autres lésions cutanées, notamment des naevi atypiques, et nécessitent l’utilisation d’outils d’imagerie et d’algorithmes de diagnostic

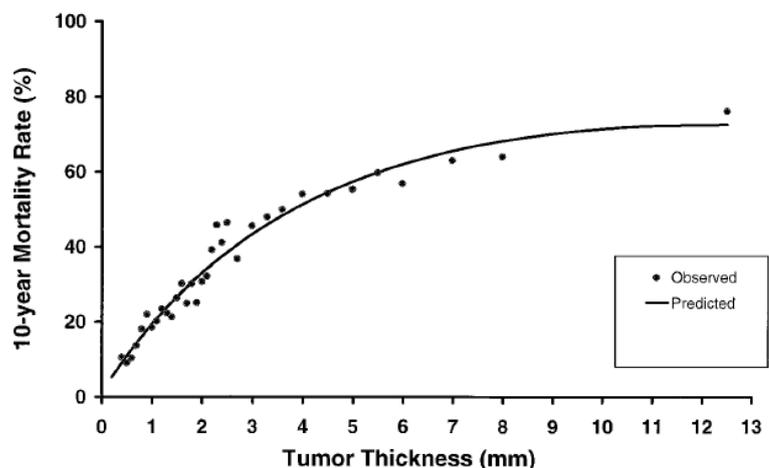


Figure 1.7 – Taux de mortalité à 10 ans en fonction de l’épaisseur du mélanome lors de sa détection [78].

efficaces. Outre la nécessité d'identifier correctement les mélanomes, donc une haute sensibilité¹, pour augmenter les chances de survie, la spécificité du diagnostic est également un enjeu important à cause de l'impact économique et psychologique des excisions, notamment dans les cas de naevi congénitaux où le nombre de lésions pigmentaires est très important. Nous voyons dans les sections suivantes l'état de l'art des algorithmes de diagnostic différentiels et des outils d'imagerie, en particulier la dermoscopie.

1.1.3.2 Algorithmes de diagnostic différentiel

Les algorithmes de diagnostic différentiel ont pour but de classer les lésions cutanées entre mélanome et non mélanome à partir de critères visuels lors d'un examen clinique à l'oeil nu ou à l'aide d'un dermoscope (voir partie 1.1.3.3). Par rapport aux autres types de cancer, le mélanome présente en effet l'avantage de pouvoir être diagnostiqué par des méthodes non-invasives. Le Dr Neville Davis faisait ainsi ce commentaire "Malignant melanoma writes its message in the skin with its own ink and it is there for all of us to see. Some see but do not comprehend." Ces critères de diagnostic peuvent être basés sur le patron global de la lésion ou sur ses sous-structures. Les performances de ces algorithmes sont évaluées en particulier par rapport à leur sensibilité (risque de ne pas détecter une lésion maligne) et leur spécificité (risque de faux positif). Des utilisations d'outils d'imagerie, tels les dermoscopes, peuvent permettre aux spécialistes d'améliorer leur performances [80]. Un aperçu de ces méthodes est donnée dans la partie 1.1.3.3.

La règle ABCDE élaborée par Friedman *et al.* en 1985 [81] est utilisée de manière consensuelle par les dermatologues français [73]. Les critères indiquant un mélanome sont :

- l'asymétrie de la lésion (A) : l'asymétrie du contour, des couleurs et des structures internes sont mesurées par rapport aux deux axes principaux de la lésion. En particulier des lésions qui apparaissent symétriques à l'oeil nu peuvent présenter des asymétries de structure visibles uniquement avec une dermoscope (voir partie 1.1.3.3) [68].
- un bord irrégulier, encoché et bien marqué (B)
- une couleur inhomogène (C) : 85% des mélanomes possèdent 3 couleurs ou plus, ce qui est le cas de seulement 39% des naevi [68]. Le brun clair et brun foncé correspondent à la mélanine située à la jonction épidermique, le noir à la mélanine présente dans la couche granuleuse et la couche cornée et le bleu-gris à la mélanine dans le derme, la mélanine pouvant être localisé dans les cellules de mélanomes, dans des mélanophages ou libres dans la peau. Une inflammation ou une néovascularisation peut également donner une couleur rouge à la lésion. Enfin une coloration blanche est souvent observée lors de régressions [68]. Elle est provoqué par une fibrose du tissu suite à une réponse immunitaire (infiltration de lymphocytes détruisant les cellules anormales) [82].

1. la sensibilité correspond à la fraction de mélanomes identifiés sur leur nombre total. La spécificité correspond à la fraction de lésions non mélanomales identifiées sur leur nombre total

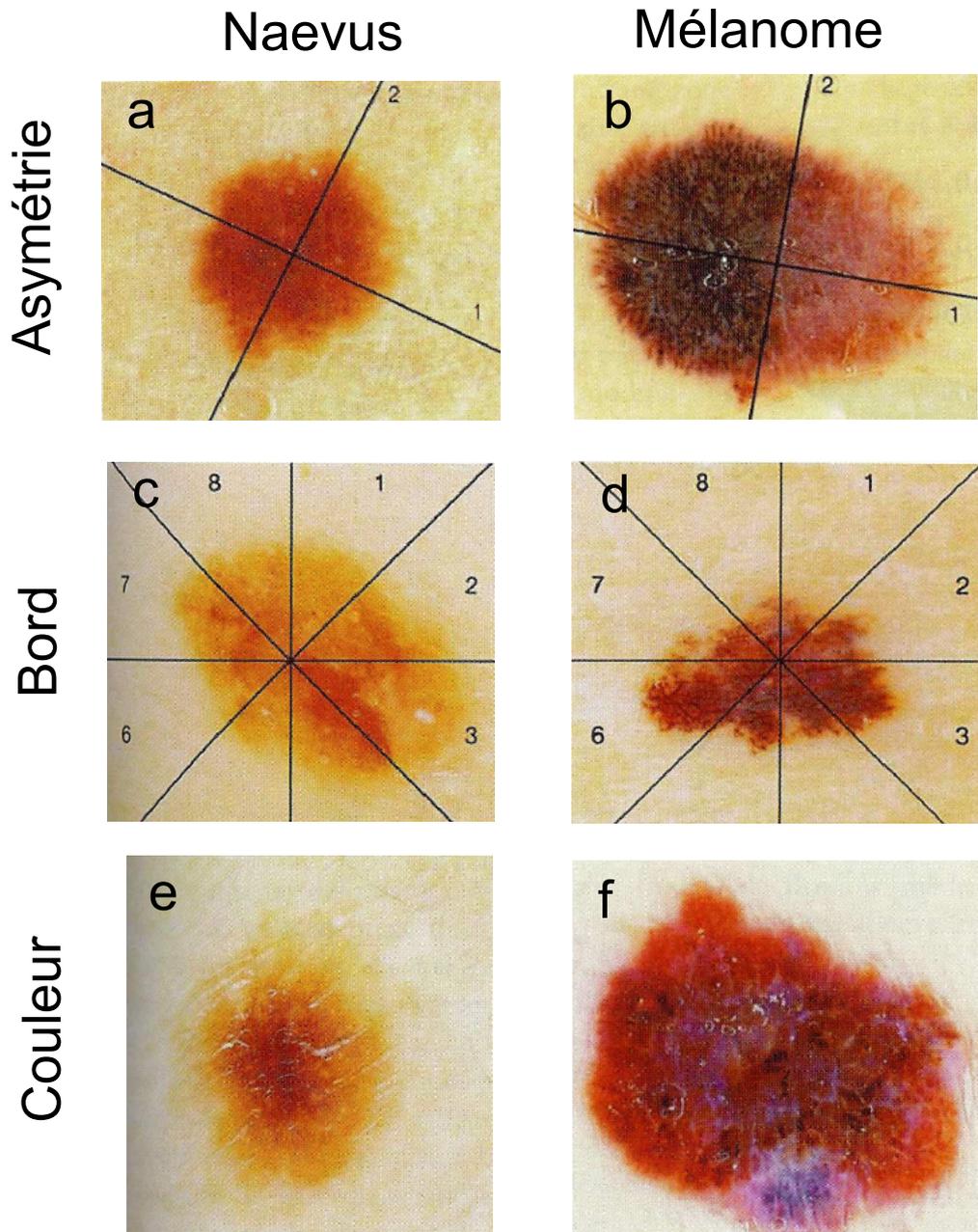


Figure 1.8 – Les lésions mélanocytiques bénignes (a,c,e) peuvent être distingués des mélanomes (b,d,f) par leur asymétrie, la forme de leur contour et leur coloration. (a) naevus symétrique, (b) mélanome à extension superficielle asymétrique par rapport à l'axe 2, (c) naevus à bord diffus et régulier, (d) mélanome in situ présentant un bord bine marqué et irrégulier dans les sections 3 à 6, (e) naevus avec 2 couleurs, brun clair et brun foncé, (f) mélanome à extension superficielle avec 6 couleurs, brun clair, brun foncé, bleu-gris, noir, blanc, rouge. En plus de ces critères la taille (> 6mm) et l'évolution de la lésions sont également utilisés pour identifier un mélanome dans la règle ABCDE. Photos par dermoscopie tirées de [68]

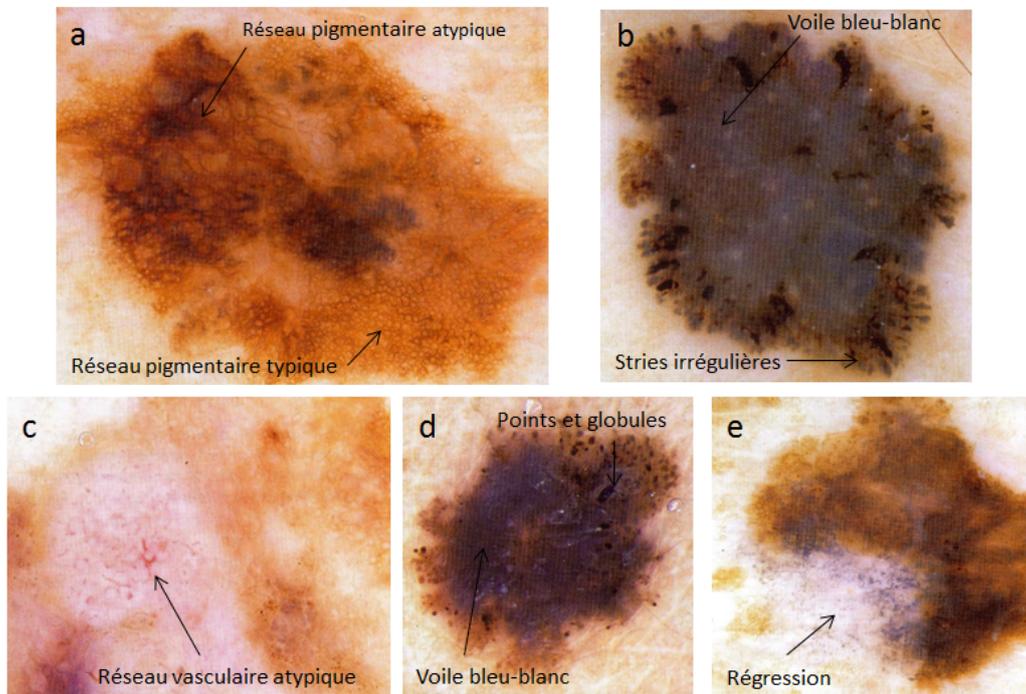


Figure 1.9 – Mélanomes présentant des microstructures caractéristiques permettant de les identifier grâce à la méthode de la liste en 7 points : (a) réseau pigmentaire atypique, et quelques structures de régressions au centre. (b) voile bleu-blanc et stries radiales irrégulières. On peut voir des points et des globules irrégulièrement répartis. (c) réseau vasculaire atypique et irrégulier. On peut voir également des points et des globules irrégulièrement répartis. (d) voile bleu-blanc, points et globules. (e) large structure de régression avec également une répartition irrégulière de points et de globules. Photos tirées de [68].

- un diamètre $> 6\text{mm}$ (D) : dans certains systèmes [83] ce critère est remplacé par la présence de structures différentielles (réseau pigmenté, stries, points, globules et zones homogènes)
- une évolution de la taille, de la surface ou de la couleur de la lésion (E) : ce dernier critère a été récemment proposé et permet la détection de mélanomes plus petits à des stades plus précoces [84].

Des exemples de différences entre mélanomes et naevi sont donnés dans la figure 1.8. Les critères ABCD sont éventuellement quantifiés et moyennés pour obtenir le *Total Dermatoscopy Score* permettant un diagnostic semi-quantitatif, un score inférieur à 4.75 indiquant une lésion bénigne et un score supérieur à 5.45 indiquant la présence probable d'un mélanome [83].

La méthode de la liste en 7 points est basée sur l'analyse des structures présentes dans la lésion, approche initiée par Pehamberger *et al.* en 1987 [85], et prend en compte 3 critères majeurs et 4 mineurs, caractéristiques d'un mélanome [68].

- Critères majeurs : (i) réseau pigmentaire irrégulier, dû à l'invasion des crêtes épidermiques par des mélanocytes malins. (ii) voile blanc-bleu, dû à une hypertrophie des couches

1.1.1 Aspects biologiques et cliniques

Méthode	Sensibilité	Spécificité
règle ABCD	82.6	70
liste de 7 points	83.6	71.5
Méthode de Menzies	85.7	71.1
Analyse de patron	83.7	83.4

Tableau 1.1 – Sensibilité et spécificité moyenne des différents algorithmes de diagnostic différentiel [79].

supérieures de l'épiderme et à la présence de mélanine dans le derme. (iii) présence d'une vascularisation atypique.

- Critères mineurs : (i) irrégularités de pigmentation, en particulier la présence de larges zones sombres irrégulièrement réparties. (ii) présence irrégulière de stries, principalement à la frontière de la lésion où elles forment éventuellement des digitations (pseudopodes). Ces stries représentent des amas confluents de cellules pigmentées au niveau de l'épiderme ou de la jonction dermoépidermique. (iii) répartition inhomogène de points et de globules. (iv) structure des régressions, zones blanches à forme cicatricielle (fibrose) ou bleu-gris.

Comme dans la règle ABCDE, c'est la présence combinée de plusieurs critères qui permet d'établir le diagnostic de mélanome (ici un critère majeur et un critère mineur ou trois critères mineurs au minimum) [68]. Finalement dans le cas des lésions présentes sur la face, la paume des mains et la plante des pieds, des critères spécifiques doivent être utilisés à cause de la géométrie particulière de l'épiderme à ces endroits [6]. On détaille dans le chapitre 4 certains de ces critères.

La méthode de Menzies est une variante basée sur l'analyse du patron global de la lésion et de ses microstructures établie pour améliorer les résultats des cliniciens peu expérimentés [86]. Elle consiste en

- 2 critères négatifs (on ne les trouve jamais dans un mélanome) : symétrie de la lésion, présence d'une seule couleur indiquant que les mélanocytes sont regroupés au niveau d'une même couche.
- 9 critères positifs (au moins un doit être présent pour diagnostiquer un mélanome) : voile bleu-blanc, points bruns multiples, 5 ou 6 couleurs, pseudopodes irrégulièrement répartis, rayonnement pigmentaire radial, dépigmentation cicatricielle, globules ou points noirs à la périphérie, plusieurs points bleus ou gris, réseau pigmentaire élargi.

Enfin la méthode classique d'analyse des patrons regroupe de nombreux critères morphologiques portant sur le patron global de la lésion (réticulaire, globulaire, pavimenteux, homogène, en éclats d'étoile, parallèle, à composantes multiples) et sur les microstructures (stries, points, voile bleu-blanc, régressions, dépigmentation, taches d'encre, patron vasculaire) [87]. Les performances des algorithmes cités ici sont reportés dans le tableau 1.1.

1.1.3.3 Outils de diagnostic : dermoscopie

La dermoscopie, ou microscopie de surface, est une technique de microscopie non invasive permettant d'observer les couches superficielles de la peau. La peau est éclairée par une lumière incidente qui est diffusée par les inhomogénéités des tissus et par la jonction dermoépidermique, et absorbée par les pigments, notamment par la mélanine. L'image observée à travers un dispositif grossissant correspond donc à une projection des différentes structures pigmentées de l'épiderme et du derme (figure 1.10). Les premiers dermoscopes développés par Johan Kolhaus en 1663 servaient principalement à observer les capillaires dermiques [88]. La technique fut améliorée par Unna en 1893 [89] en introduisant un film d'huile entre le dispositif et la surface de la peau, limitant ainsi les réflexions dues à la différence d'indice optique entre l'air et le stratum corneum ($n = 1.36$). La dermoscopie fut pour la première fois employée à la description des tumeurs mélanocytaire par Saphier en 1921, qui donna le nom à la technique [1]. Il fut en particulier le premier à décrire les agrégats de cellules pigmentaires visibles dans les naevi et les mélanomes [90]. A partir de 1971 de nombreuses études cliniques mettent en évidence l'avantage de l'utilisation de la dermoscopie pour l'amélioration du diagnostic différentiel entre lésions bénignes et mélanomes [91, 92]. Cette technique est aujourd'hui une pratique courante en dermatologie [94] et reste toujours en amélioration aujourd'hui. Ainsi l'utilisation d'une lumière incidente polarisée a été récemment introduite dans la conception de certains dermoscopes. Cette polarisation est perdue par la lumière diffusée par le tissu mais conservée par la lumière réfléchiée à l'interface air/peau, il est ainsi possible de filtrer presque totalement la lumière réfléchiée en plaçant un second polariseur au niveau du dispositif d'observation pour obtenir une meilleure image. Une étude de Kitzler *et al.* [80] montre que l'utilisation de la dermoscopie permet une amélioration des résultats des méthodes de diagnostic de 49% par rapport à un examen à l'oeil nu (figure 1.11). Mais les développements récents les plus importants, automatisation du diagnostic et télédermo-

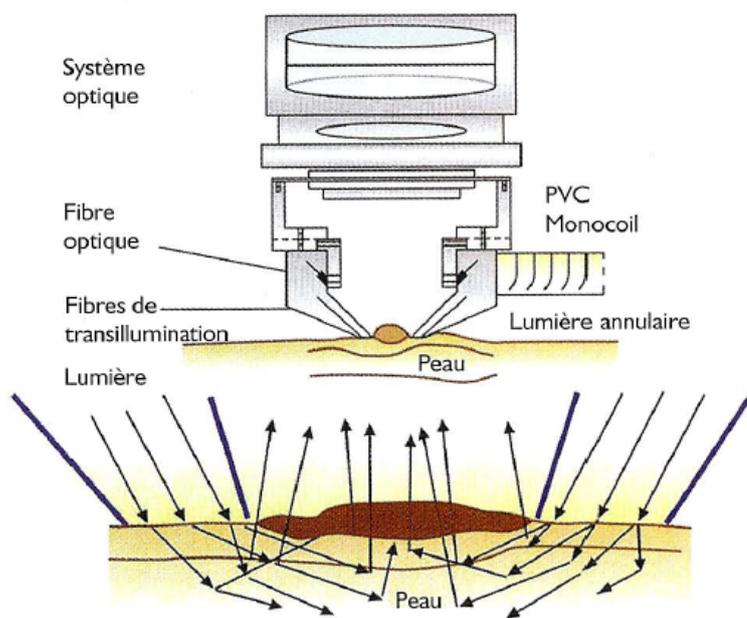


Figure 1.10 – Principe de fonctionnement d'un dermoscope moderne. La peau est éclairée par une source de lumière intense et la lumière diffusée et réfléchiée est observée à travers un dispositif grossissant. L'utilisation d'un film liquide entre le dispositif et le stratum corneum ou de lumière polarisée permet de réduire la contribution des réflexions à l'interface air/peau. Image tirée de [93]

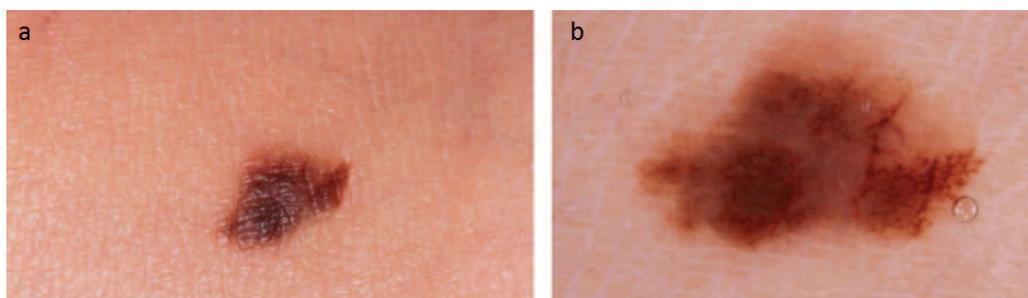


Figure 1.11 – (a) vue à l’œil nu d’un mélanome à extension superficielle. Une grande partie du rayonnement est réfléchi par la surface de la peau. (b) vue de la même lésion à travers un dermoscope. Les structures de la lésion sont visibles en profondeur. La bulle sur le bord droit de la lésion est une bulle d’air piégée dans le film de liquide placé à la surface de la peau pour diminuer les réflexions dues à la différence d’indice entre l’air et le stratum corneum. Image tirée de [106].

scopie, sont surtout basés sur les technologies numériques (caméra CCD) et les possibilités offertes par internet [95, 96].

D’autres méthodes d’imagerie *in vivo* peuvent également être utilisées lors du diagnostic pour apporter des informations complémentaires [97, 98] :

- L’imagerie multispectrale utilise des longueurs d’ondes entre 400 et 1000nm et permet de mieux distinguer la distribution de collagène, de la mélanine et la forme du réseau vasculaire [99].
- La microscopie confocale *in vivo* utilise un éclairage laser focalisé sur un point du tissu et permet de visualiser de manière isolée une couche à une profondeur donnée (et potentiellement de reconstruire une image 3D). Un bon contraste est obtenu grâce à la fluorescence de la mélanine à des longueurs d’onde entre 400 et 700nm [100]. L’utilisation de longueurs d’onde plus longues permet de visualiser le tissu profondément (derme) mais s’accompagne d’une dégradation de la résolution (typiquement $1\mu\text{m}$ pour une longueur d’onde de $1\mu\text{m}$). Des études récentes suggèrent que l’utilisation de cette technique permet d’améliorer significativement la sensibilité du diagnostic du mélanome [101].
- L’imagerie par ultrason est basée sur la propagation d’ondes mécaniques (typiquement 20MHz) dans le tissu qui sont réfléchies, diffractées et absorbées par les inhomogénéités du milieu (par exemple la jonction dermoépidermique) [102]. Cette technique a été proposée en particulier pour déterminer l’indice de Breslow d’un mélanome avant excision afin de mieux déterminer les marges à prendre en compte [103]. Avec cette technique les mélanomes apparaissent en général plus sombres que le tissu environnant à cause d’une déficience en collagène. Il n’est pas encore clair si cette technique peut être employé pour le diagnostic différentiel entre naevus et mélanome [102, 104]. L’élastographie, mesurant les propriétés élastiques des tissus, est peut être la technique la plus prometteuse. Cette technique a récemment été employée par Hinz *et al.* [105] pour le diagnostic du mélanome, les mélanomes précoces se révélant plus rigide que les lésions bénignes.

L'automatisation du diagnostic différentiel fait actuellement l'objet de nombreuses études, couplant notamment la dermoscopie à des logiciels d'analyse d'image et d'apprentissage statistique [96, 107–109]. Hoffmann *et al.* [107] ont par exemple utilisé un réseau de neurones artificiels classant les lésions pigmentées à partir de photos de dermoscopie après apprentissage sur une base d'images issues de 13 centres de dermatologie. Le DermoGenius-Ultra, un dermoscope développé par LINOS Photonics, permet quant à lui de calculer automatiquement les critères ABCD et a permis cliniquement une légère augmentation de sensibilité [108]. Ces techniques permettent notamment de réduire la subjectivité des analyses et d'assurer la reproductibilité des résultats. De récentes études ont également montré que les résultats du diagnostic automatique en matière de spécificité et de sensibilités égalaient dans certains cas ceux des dermatologues professionnels [107, 108, 110] mais variaient encore fortement [111]. Le diagnostic automatique peut se révéler extrêmement utiles lorsqu'une analyse massive et répétée d'images est nécessaire, comme dans les cas de naevi congénitaux. Feit *et al.* utilisent ainsi une comparaison de photographies totales du corps pour détecter des lésions en évolution ou l'apparition de nouvelles lésions [112].

Notons cependant que la majeure partie des critères utilisés dans les méthodes de diagnostic automatique sont inspirés des algorithmes classiques mais ne fournissent pas d'explication quant à l'origine des structures observées.

1.2 Modèles mathématiques en oncologie

Afin de développer des méthodes de diagnostic plus précises il est fondamental de mieux comprendre les mécanismes contrôlant l'évolution des tumeurs de la peau pour tirer le maximum d'information des structures observées par les différentes techniques d'imagerie.

La biologie moléculaire et cellulaire a apporté des progrès considérables en oncologie grâce à une masse de données sur les constituants moléculaires et cellulaires impliqués dans la genèse et la progression du cancer [113–115]. Plus de 200 gènes intervenant dans ces processus ont été identifiés [116] et la prise en charge du mélanome métastatique connaît d'importantes améliorations grâce au développement de traitements ciblés et d'immunothérapies issues de ces recherches : le Vemurafenib cible ainsi une mutation de la protéine RAS présente dans 50% des mélanomes [117] et l'Ipilimumab stimule l'action des lymphocytes T en interagissant avec CTLA-4, une molécule jouant un rôle central dans la régulation du système immunitaire [118]. Dès 1889 Stephen Paget avait cependant noté que la genèse et l'évolution d'une tumeur était fortement contrôlée par des interactions complexes avec son microenvironnement [23]. Ces interactions interviennent à l'échelle moléculaire (adhésion membranaire) jusqu'à celle du tissu (inhomogénéité de diffusion des nutriments) et sur des durées allant de la seconde (voies de transduction des signaux cellulaires) au mois (croissance tumorale) [119]. De tels systèmes complexes peuvent avoir des comportements non intuitifs même si leurs constituants sont connus. Ainsi le relatif échec clinique de promoteurs de l'adhésion cellulaire, pourtant prometteurs pour limiter le potentiel d'invasion et de métastase des cellules cancéreuses, a été imputé à une mauvaise compréhension des relations complexes entre les protéases et la progression tumorale

[120]. Lowenstein et Castro [121] remarquent ainsi que la plupart des essais cliniques de phase III sont des échecs dus à un manque de robustesse des résultats précliniques lorsqu'ils sont reproduits dans des environnements variés et indiquent un besoin actuel en modèles mathématique prédictifs. Pour prédire le comportement de ces systèmes, les données obtenues par des approches réductionnistes devraient en effet être complétés par un travail de modélisation afin d'identifier leurs comportements émergents.

Une recherche sur PubMed montre que le nombre d'articles en oncologie faisant référence à une modélisation mathématique est passé de 2.4% en 1991 à 8.6% en 2011², traduisant une prise de conscience de l'importance de ces outils pour la prévention, le diagnostic et le traitement du cancer. Suivant le type d'organe affecté, suivant la phase de progression et les questions étudiées, des modèles très variés ont été utilisés [119, 122, 123]. Nous décrivons brièvement différents modèles continus, stochastiques, discrets et hybrides développés dans le cadre des tumeurs solides avasculaires et nous nous arrêtons plus longuement sur les modèles multiphasés que nous utilisons dans une grande partie de ce travail.

1.2.1 Aperçu historique

1.2.1.1 Modèles continus

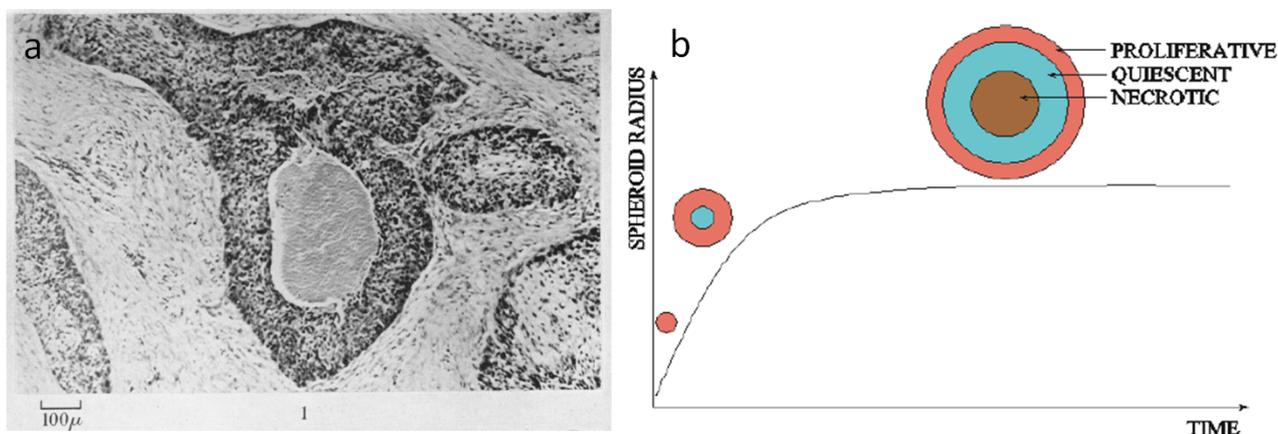


Figure 1.12 – (a) Section d'un carcinome des bronches avec un cœur nécrotique (zone blanche) entouré d'une couche de cellules cancéreuses (couche sombre) de $100\mu\text{m}$ d'épaisseur. Image tirée de [124]. (b) Croissance d'une tumeur sphéroïde avasculaire selon le modèle de Greenspan [125]. Image tirée de [126].

Bilan de masse global et notion d'état dormant Les premiers modèles développés sur les tumeurs solides se sont principalement intéressés à la dynamique de leur croissance [124, 125, 127–130]. Mayneord note dès 1932 [131] que durant une longue période le diamètre d'une tumeur

2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Le nombre d'articles en oncologie a été déterminé en utilisant les mots clés 'cancer' et 'tumeur'. Le nombre d'articles faisant référence à une modélisation mathématique a été déterminé en ajoutant les mots clés 'modeling' et 'mathematical model'. Recherche réalisée le 29 juin 2012.

Chapitre 1. Cancers de la peau

semble augmenter linéairement avec le temps, en contradiction apparente avec l'idée d'une prolifération exponentielle des cellules cancéreuses. Pour expliquer ce phénomène il propose le premier un modèle où la croissance cellulaire est confinée dans la partie périphérique de la tumeur. Ce modèle est complété en 1955 par Thomlinson et Gray [124] qui expliquent la présence d'un coeur nécrotique dans des carcinomes des bronches par un gradient de concentration d'oxygène entre la périphérie et le centre de ces tumeurs cylindriques. En l'absence de coeur nécrotique (taux d'oxygène suffisant pour assurer la survie des cellules) et en supposant un taux de consommation d'oxygène δ_n constant, leur modèle donne la concentration en oxygène $n(r)$ à une distance r du centre

$$n(r) = n_0 - \frac{\delta_n}{4D_n}(R^2 - r^2), \quad (1.1)$$

avec n_0 la concentration à la surface, D_n le coefficient de diffusion de l'oxygène et R le rayon de la tumeur. Pour un rayon $R > R_{crit} = \sqrt{4D_n c_0 / \delta_n} \approx 200 \mu\text{m}$ la concentration tombe à zéro au centre de la tumeur et un coeur nécrotique apparait (voir la figure 1.12). Ce modèle de croissance limité par diffusion fut encore développé par Burton [127] puis Greenspan en 1972 [125]. En introduisant l'existence d'une couche de cellules quiescentes (taux de prolifération nul), causé par la présence d'inhibiteurs de croissance et de déchets cellulaires, le modèle de ce dernier parvient à expliquer la saturation de la croissance de la plupart des tumeurs lorsque leur taille atteint le millimètre (état dormant). En notant R le rayon de la tumeur, n la concentration en nutriments et m la concentration en inhibiteurs, le modèle de Greenspan s'écrit [125]

$$\begin{aligned} 3R^2 \frac{dR}{dt} &= \Gamma(R^3 - R_g^3) - \delta R_i^2, \\ \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} r^2 \frac{\partial}{\partial r} n &= \frac{\delta_n}{D_n} H(r - R_i) H(R - r), \\ \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} r^2 \frac{\partial}{\partial r} m &= \frac{\gamma_i}{D_i} H(R_i - r), \end{aligned}$$

avec Γ le taux de prolifération cellulaire, R_i le rayon du coeur nécrotique, R_g le rayon extérieur de la zone quiescente, δ le taux de mort cellulaire dans le coeur nécrotique, γ_i le taux de production d'inhibiteurs par les cellules, D_i le coefficient de diffusion des inhibiteurs, H la fonction de Heaviside et les conditions aux limites $m(R) = 0$, $m(R_g) = \beta_i$ (seuil d'inhibition de la prolifération), $n(R) = n_0$, $n(R_i) = n_i$ (seuil de mort cellulaire). La première équation traduit la variation de volume de la tumeur, avec une couche proliférante en croissance et un coeur nécrotique en contraction, et les deux dernières les concentrations d'équilibre en oxygène et en inhibiteur dans la tumeur. L'annulation du membre de droite de la première équation donne le rayon stationnaire de la tumeur (figure 1.12). Notons que cet état stationnaire est dynamique, la croissance de cellules dans la couche externe et leur mort dans le coeur nécrotique entraînant un flux de cellules vers le centre du sphéroïde. La notion d'état dormant a été caractérisé expérimentalement par Folkman et Hochberg en 1973 [132]. En cultivant des sphéroïdes de cellules de mélanome dans un gel d'agar saturé en nutriments ils découvrent que

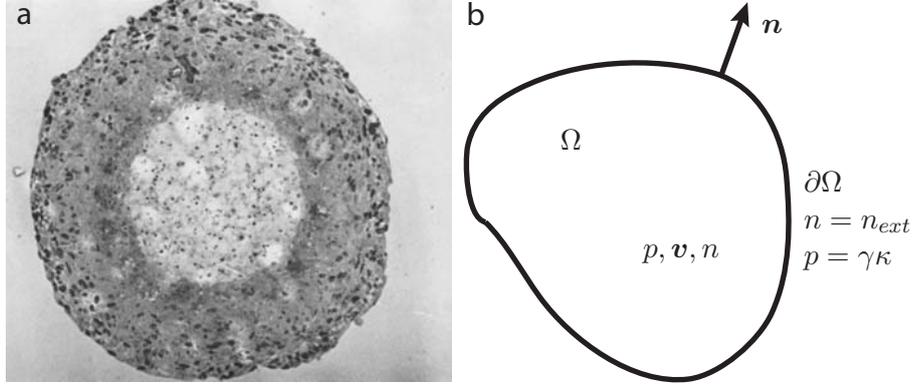


Figure 1.13 – (a) Coupe d'un sphéroïde de cellules tumorales cultivées in vitro ayant atteint un diamètre dormant de 1mm en 20 jours. On peut observer la présence d'un coeur nécrotique. Image tirée de [132]. (b) modèle de croissance hydrodynamique.

les colonies atteignent un diamètre maximal de 3 – 4mm et que dans cet état stationnaire les cellules marqués à la surface migrent vers le centre nécrotique validant ainsi le modèle de Greenspan (figure 1.13). Sutherland *et al.* trouvent également en 1971 que la prolifération des cellules diminue progressivement vers l'intérieur des sphéroïdes [133].

Modèles hydrodynamiques homogènes Basé sur ces observations et les travaux précurseurs de Greenspan de nombreux modèles hydrodynamiques de croissance de tumeur avasculaire ont été développés [134–137] permettant de comprendre la dynamique interne de la tumeur. Suivant Lowengrub *et al.* [123] nous donnons ici un cadre théorique typique de ces modèles. Notons Ω le volume de la tumeur (éventuellement divisé en plusieurs régions Ω_i [125, 134]) et $\partial\Omega$ sa frontière avec le tissu environnant (figure 1.13). En supposant une densité cellulaire uniforme et l'équilibre de diffusion sur Ω l'évolution de la tumeur est donnée par

$$\mathbf{v} = -K\nabla p, \quad p = \gamma\kappa \text{ sur } \partial\Omega, \quad (1.2)$$

$$\nabla \cdot \mathbf{v} = \Gamma, \quad V = \mathbf{n} \cdot \mathbf{v} \text{ sur } \partial\Omega, \quad (1.3)$$

$$D_n \Delta n + S = 0, \quad n = n_{ext} \text{ sur } \partial\Omega, \quad (1.4)$$

avec \mathbf{v} la vitesse des cellules tumorales, K la mobilité cellulaire, p la pression hydrostatique, γ la tension de surface de l'interface due à la différence d'adhésion entre cellules tumorales avec leurs homologues et avec l'environnement extérieur, κ la courbure moyenne de l'interface $\partial\Omega$, Γ la variation locale de volume de cellules due à la prolifération et la mort cellulaire³, V la vitesse normale de l'interface, \mathbf{n} la normale extérieure à l'interface, n la concentration en nutriment, S

3. Dans le cas d'une croissance limitée par diffusion il est souvent choisis $\Gamma = an - \delta$ [123]. Cette croissance non uniforme incluant un terme d'apoptose δ uniforme dans la tumeur a été introduit par McElwain et Morris en 1978 [138] suite aux expériences de Sutherland et Durand [139] montrant qu'un état dormant pouvait être atteint sans apparition d'une zone nécrotique centrale.

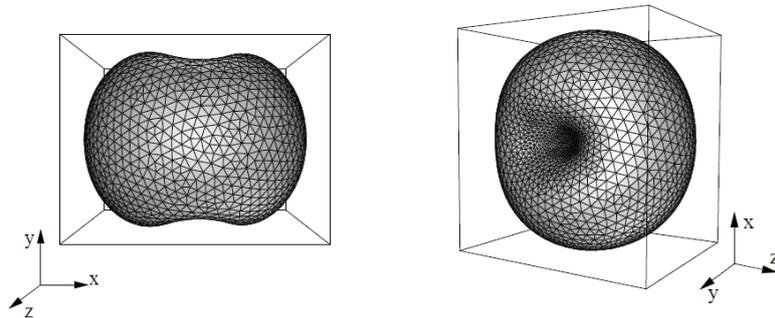


Figure 1.14 – Destabilisation d'un sphéroïde dans le modèle de Li *et al.* [148].

la consommation en nutriments par les cellules tumorales⁴ et n_{ext} la concentration en nutriments à la frontière de la tumeur. La vitesse des cellules ici donnée par la loi de Darcy (equation 1.2) est représentée dans certains modèles par une loi de Stokes [141] ($-\nu\delta\mathbf{v} + \nabla p - (\nu/3)\nabla\Gamma = 0$ avec ν la viscosité du milieu) ou de Darcy-Stokes [142] ($\mathbf{v} - \epsilon\Delta\mathbf{v} = -K\nabla p$ avec ϵ une constante associée à la viscosité du milieu [143]). Ces modèles permettent de rendre compte des différents régimes de croissance des sphéroïdes et de l'apparition d'un état stationnaire à symétrie sphérique lorsque $\int_{\Omega} \Gamma d\Omega = 0$ (compensation entre prolifération et mort cellulaire), associé à un déplacement des cellules depuis la périphérie jusqu'au centre [134, 144, 145].

Instabilités hydrodynamiques La géométrie sphérique limitant la croissance des tumeurs, la stabilité de cette forme est étudiée dès 1976 par Greenspan [134]. Il montre que lorsque le sphéroïde dépasse un rayon critique les effets stabilisant de la tension de surface (adhésion cellulaire) ne compensent plus les effets déstabilisant de la mort cellulaire dans le centre nécrotique et la tumeur se déstabilise, pouvant expliquer ainsi la fragmentation des sphéroïdes observée dans certaines expériences de Sutherland *et al.* [133] et un possible mécanisme d'invasion. Dans le cadre de ces modèles hydrodynamiques, cette instabilité a été depuis retrouvée dans plusieurs géométries par analyse de stabilité linéaire [146, 147] et son régime développé a été récemment étudiée numériquement par Lowengrub *et al.* [136, 148].

Influence des contraintes mécaniques et modèles élastiques En 1997, le groupe de Rakesh Jain au *Massachusetts General Hospital* [149] font croître des sphéroïdes de cellules tumorales dans des gels d'agar de différente rigidité. Les sphéroïdes placés dans les environnements les plus rigides atteignent des états dormant de plus petit diamètre, démontrant ainsi l'effet inhibiteur des contraintes solides sur la croissance. Plusieurs études montrent également par la suite l'existence d'une surpression importante au centre des tumeurs solides [150, 151], pouvant notamment nuire à la pénétration d'agents thérapeutiques. Ce dernier phénomène avait été prédit par Shannon et Rubinsky [152] : en utilisant un modèle d'élasticité linéaire, ils montrent

4. Dans le cas d'une tumeur avasculaire il est souvent choisit $S = -\delta_n n$. Une consommation en oxygène proportionnel à la concentration en oxygène fut introduite par Deakin [140] suite aux expériences de Sutherland et Durand [139] montrant une inconsistance avec le modèle de Greenspan. Une telle relation est bien justifiée lorsque la concentration en oxygène est faible (figure 1.21)

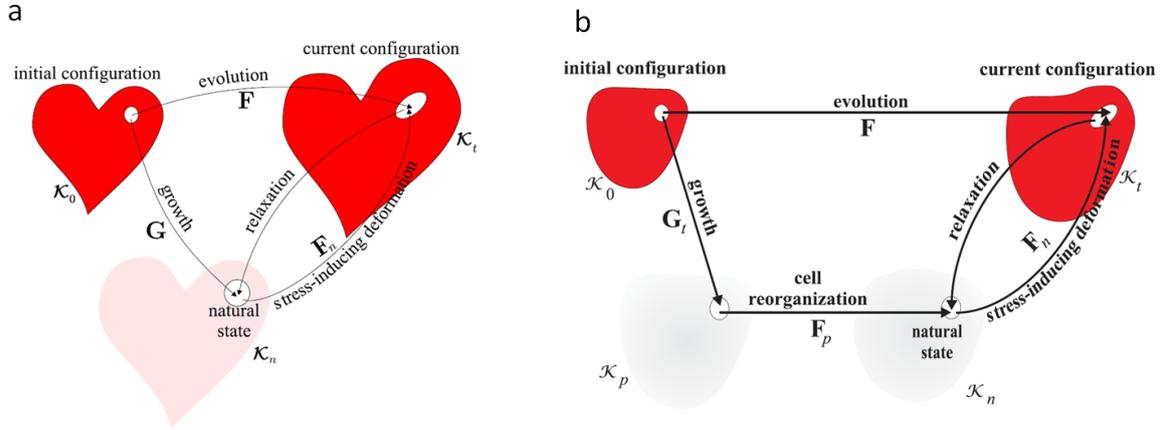


Figure 1.15 – (a) Dans la théorie de croissance élastique de Rodriguez *et al.* [161] le tenseur de déformation \mathbf{F} est décomposé entre un tenseur de croissance pur \mathbf{G} , amenant le système dans un état non stressé mais éventuellement incompatible avec l'intégrité du solide (brisure ou superposition) et avec les conditions aux limites, et un tenseur de déformation élastique \mathbf{F}_n amenant le système dans son état courant. Figure tirée de [163]. (b) Ambrosi et Preziosi [164] ajoutent une étape supplémentaire dans leur modèle pour prendre en compte la réorganisation cellulaire.

que tout processus de croissance non homogène d'une masse tumorale à symétrie sphérique conduit à l'apparition de contraintes mécaniques résiduelles. Les réseaux de fibres formant les squelettes des cellules et les matrices extracellulaires confèrent en effet un comportement élastique aux tissus vivants. Les contraintes mécaniques, générés notamment par les processus de croissance, jouent un rôle important dans leur homéostasie et leur formation. Ces forces sont ressenties par les cellules à travers les molécules d'adhésion décrites dans le paragraphe 1.1.1.4 et influencent notamment le taux de prolifération cellulaire [35] ou la polarisation des divisions cellulaires [153]. Ces observations sont accompagnées par le développement de modèles prenant en compte les effets des contraintes mécaniques sur l'évolution tumorale [123, 154], plusieurs types de rhéologie étant envisagés : poroélasticité [155], viscoélasticité [156] ou élasticité non linéaire [157–160]. La théorie de croissance élastique développée par Rodriguez *et al.* [161] fournit un cadre fécond pour ces derniers modèles [162] : le tenseur de déformation \mathbf{F} ⁵ du solide est décomposé entre un tenseur de croissance \mathbf{G} (variation de volume dû à la croissance et la mort des cellules) et un tenseur élastique \mathbf{F}_n (contraintes mécaniques au cours de la croissance)

$$\mathbf{F} = \mathbf{F}_n \mathbf{G}, \quad (1.5)$$

comme représenté figure 1.15. La croissance peut éventuellement être prise isotrope ($\mathbf{G} = g\mathbf{I}$) et le solide souvent supposé incompressible dans le cas de tissus vivants principalement composés d'eau ($\det(\mathbf{F}_n) = 1$). En supposant l'inertie du système négligeable, l'équilibre mécanique du tissu impose

$$\nabla \cdot \mathbf{T} = 0, \quad \mathbf{T}\mathbf{n} = \mathbf{t}, \quad (1.6)$$

5. Par définition $F_{ij} = \partial x_i / \partial X_j$ avec \mathbf{X} repérant les points du solide dans l'état initial Ω_0 et \mathbf{x} dans l'état courant Ω_t [162].

avec \mathbf{T} le tenseur des contraintes de Cauchy et \mathbf{t} les contraintes éventuellement appliquées sur la frontière de la tumeur. Ambrosi et Mollica [159] introduisent ainsi un modèle élastique avec diffusion de nutriment limitant la croissance et retrouvent qualitativement la dynamique de croissance des sphéroïdes. Un modèle élastique de croissance de mélanome dans l'épiderme est également développé par Dervaux et Ben Amar [160]. Considérant une tumeur à symétrie circulaire et une croissance localisée dans une couche externe d'épaisseur l ils montrent l'existence d'une instabilité de croissance élastique au-delà d'un taux de croissance critique. Cette instabilité conduisant à la brisure de la symétrie circulaire et à l'apparition d'ondulations sur le contour de la tumeur elle fournit un mécanisme possible pour l'apparition des irrégularités de contour et l'aspect asymétrique observés dans les mélanomes.

L'existence de contraintes mécaniques résiduelles est très bien établie dans le cas des artères et jouent un rôle important dans leur bon fonctionnement [165, 166]. Dans le cas des tumeurs cette notion est cependant moins claire, les cellules tumorales proliférant de manière anarchique et la matrice extracellulaire étant constamment dégradée et resynthétisée. Ainsi la définition d'un état de référence dans les modèles purement élastiques est problématique. Pour prendre en compte la réorganisation des liaisons au sein du tissu, Ambrosi et Preziosi [164] ajoutent au cadre théorique précédant une étape de déformation plastique \mathbf{F}_p (figure 1.15)

$$\mathbf{F} = \mathbf{F}_n \mathbf{F}_p \mathbf{G}. \quad (1.7)$$

Dans la limite d'une réorganisation rapide par rapport au processus de croissance ils retrouvent un comportement fluide de la tumeur. Un résultat similaire est obtenu par Ranft *et al.* [167] dans un modèle continu incluant un processus stochastique de division et d'apoptose. Dans ce modèle une masse multicellulaire a un comportement effectif de fluide viscoélastique avec un temps de relaxation fixé par le taux de prolifération cellulaire.

Dans le cas des lésions mélanocytaires confinées dans l'épiderme, les temps de croissance sont longs (mois ou années) par rapport aux divisions cellulaires (heures ou jours), la prolifération tumorale est désorganisée et le tissu ne possède pas de matrice extracellulaire. Tout en gardant à l'esprit l'existence possible d'effets élastiques, les modèles que nous utilisons dans ce travail seront donc basés sur une description fluide des tumeurs.

Modèles stochastiques Dans les systèmes biologiques les fluctuations aléatoires sont également fondamentales pour de nombreux processus (évolution génétique d'une population de cellules, transduction de signal, dynamique de systèmes de petite taille). Wette *et al.* [168, 169] propose ainsi en 1974 un modèle de croissance de tumeur solide basé sur une équation de Fokker-Planck avec un processus stochastique de mitose et d'apoptose. Cette approche est développée par Ranft *et al.* [167] pour déterminer notamment les fluctuations de vitesse et de densité des cellules et le coefficient de diffusion d'une cellule isolée au sein de la tumeur. En analogie avec la théorie de nucléation, Basan *et al.* [137] montrent également en prenant en compte une tension de surface entre cellules saines et cellules cancéreuses que le diamètre dormant est 'thermodynamiquement' instable et que des fluctuations du nombre de cellules dans cet état peuvent permettre à la tumeur de continuer son expansion. Notons cependant que ce

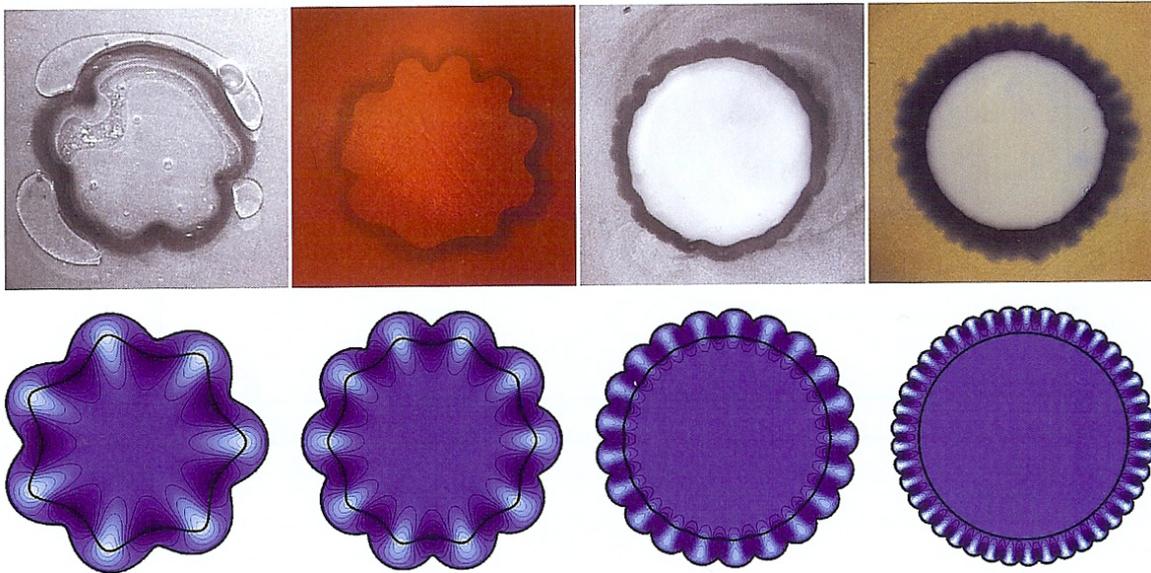


Figure 1.16 – Instabilité établie par Dervaux et Ben Amar [160] lorsque la croissance d’une masse élastique est localisée dans sa partie externe. Expérience de gonflage d’un gel (haut) et prédictions théoriques dans un modèle élastique (bas). Figures tirées de [162].

dernier modèle inclut uniquement une inhibition de la prolifération par contact (proportionnel à la concentration locale en cellules) et ne prend pas en compte l’influence de la concentration de molécule diffusant dans le milieu.

1.2.1.2 Modèles discrets

Il est maintenant bien établi que loin de constituer des ensembles monoclonaux issus d’une cellule renégate [170] les tumeurs sont formées d’une population hétérogène présentant des variations génétiques et épigénétiques [171]. Des essais de transplantation de cellules issues de cancer du sein [172], du cerveau [173] et du colon [174] sur des souris immunodéficientes montrent ainsi qu’une petite partie seulement de cette population possède le potentiel de régénérer une tumeur. De manière similaire aux cellules souches de tissus sains, ces cellules souches cancéreuses peuvent engendrer une variété de cellules différenciées [175]. Afin d’améliorer les méthodes de traitement et de diagnostic une meilleure compréhension de l’influence de cette population hétérogène est également nécessaire [171].

Les modèles discrets décrivent la dynamique de la tumeur au niveau des cellules individuelles, en incluant éventuellement des champs continus tels qu’une concentration en nutriments. Ils permettent ainsi d’étudier l’effet de cette hétérogénéité et également de prendre en compte précisément les interactions et cycles cellulaires. Ces modèles sont revus en détail par Lowengrub *et al.* [123], Drasdo [180] et Roose *et al.* [126] et peuvent être regroupés entre modèles sur grille (automates cellulaires [181, 182], modèles de Potts généralisés [177, 178], méthode de Boltzmann sur grille [183]) et modèles sans grille (de type dynamique moléculaire, les particules pouvant représenter les cellules [184] ou leur membrane discrétisée [185]). Dans le modèle

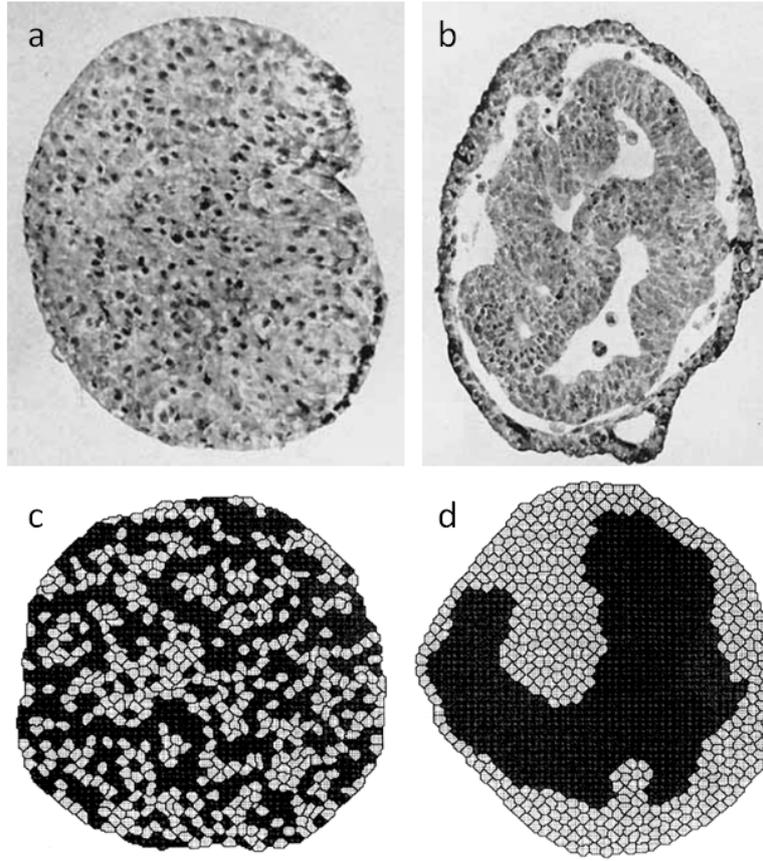


Figure 1.17 – (a,b) Expérience de Townes et Holtfreter [176]. (a) Des cellules d’embryon d’amphibien sont dissociés. (b) L’adhésion des cellules entraîne leur réaggrégation et les différences d’adhésion entre types cellulaires entraîne la réorganisation du tissu (ici cellules épidermales en noir et cellules de la plaque médullaire en blanc). (c,d) Simulation de Graner et Glazier [177] étudiant cette séparation de phase avec un modèle de Potts généralisé.

d’Anderson *et al.* [181, 182] les cellules effectuent une marche aléatoire sur un réseau carré, biaisé par la concentration en matrice extracellulaire (haptotaxie). Elles suivent un programme interne (mitose, vieillissement, apoptose, migration) influencé par la concentration en oxygène et le nombre de cellules voisines et peuvent acquérir des mutations de manière aléatoire. Les auteurs montrent ainsi qu’un microenvironnement défavorable (hypoxique, matrice extracellulaire hétérogène) exerce une forte pression de sélection, favorisant l’expansion des phénotypes les plus agressifs (prolifération importante et faible adhésion entre cellules), et conduit à des morphologies plus invasives. Dans le modèle de Graner et Glazier [177, 178] chaque cellule est un objet étendu représenté par une zone de même spin σ correspondant à l’indice de la cellule ($\sigma = 1..N$). L’évolution du système est donné par une méthode de Monte Carlo en utilisant l’Hamiltonien

$$H = \sum_{(i,j)} J(\tau(\sigma_i), \tau(\sigma_j))(1 - \delta_{\sigma_i, \sigma_j}) + \sum_{\sigma} \lambda_V(\tau(\sigma))(V(\sigma) - V_t(\sigma))^2 + \lambda_S(\tau(\sigma))(S(\sigma) - S_t(\sigma))^2, \quad (1.8)$$

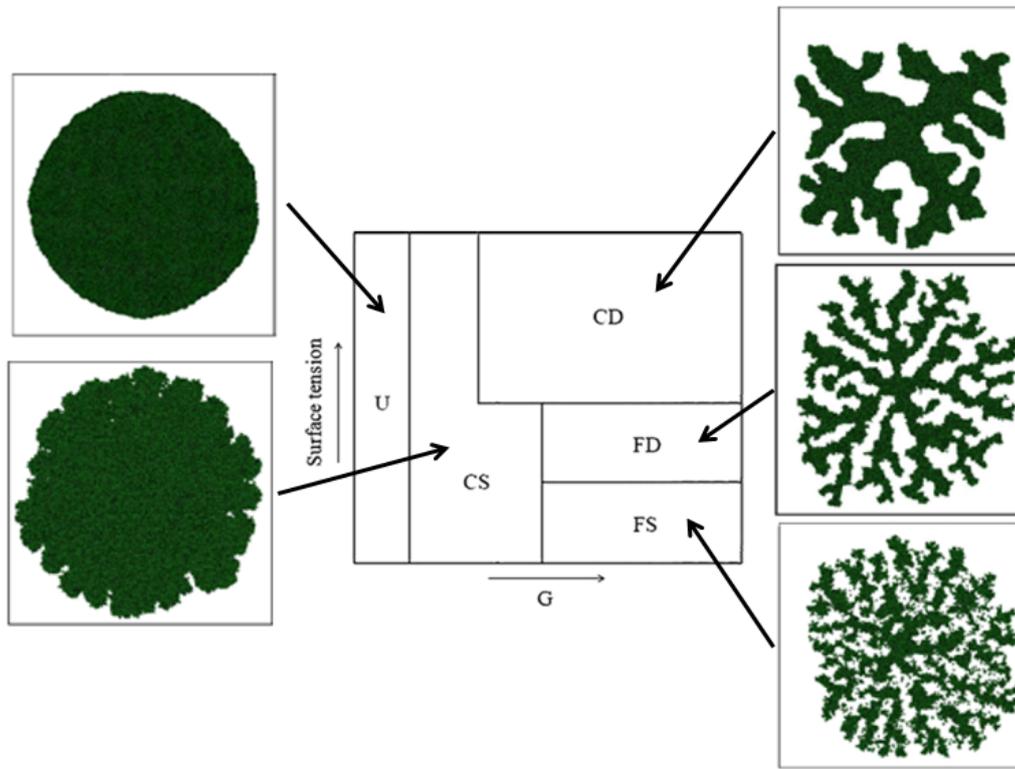


Figure 1.18 – Schéma de diagramme de phase pour le modèle de Graner et Glazier [178] en analogie avec les modèles de solidification directionnelle [179].

avec (i, j) les indices de points voisins sur le réseau, τ identifiant le type de la cellule σ , $J(\tau_1, \tau_2)$ l'énergie d'adhésion entre cellules de type τ_1 et τ_2 , λ_V l'énergie associée à la variation de volume de la cellule, λ_S l'énergie associée à la variation de la surface de la cellule, V_t le volume moyen de la cellule à l'instant t dont l'évolution éventuelle est donnée par la concentration locale en nutriments, la cellule se divisant lorsqu'elle atteint deux fois son volume initial, et S_t la surface moyenne de la cellule pour imposer une forme proche de la sphère. Graner et Glazier [177] ont utilisé ce modèle pour étudier la séparation de phase entre cellules de différent type par le mécanisme d'adhésion différentiel identifié par Townes et Holtfreter [176] (figure 1.17). En se basant sur les similarités de leur modèle avec les modèles de solidification directionnelle [179] ils développent également un diagramme de phase des morphologies de croissance (figure 1.18) avec comme paramètres de contrôle l'adhésion entre cellules (tension de surface) et le rapport entre les taux de prolifération cellulaire et de diffusion de nutriments (G) [178]. Les résultats obtenus par les description discrète [186] et continue pour la croissance de sphéroïdes ont été comparé par Byrne et Drasdo [187]. Ils montrent que le modèle de Drasdo et Hoehme [186], où les cellules sont des particules isotropes, élastiques et adhésives diffusant dans un espace continu⁶, conduit à la même dynamique de croissance que les modèles continus issus des travaux de Greenspan (equations 1.2 et 1.3).

6. Le modèle de Drasdo et Hoehme [186] a été implémenté dans le logiciel CellSys [184].

Les modèles discrets sont cependant limités par leur grand nombre de paramètres et nécessitent le recours quasi-systématique à des simulations numériques, rendant plus difficile la compréhension de la dynamique des systèmes modélisés. Leur grand nombre de variables est également limitant pour la simulation de systèmes de grande taille (tel qu'un mélanome de 6mm de diamètre). Notons cependant le développement récent de modèles hybrides [188] adoptant une description des cellules à la fois discrète (mécanismes intracellulaires, hétérogénéité de la population) et continue (densité cellulaire, mécanique des milieux continus) permettant de joindre l'échelle des molécules et des tissus.

1.2.2 Modèles multiphases

Dans les modèles continus homogènes les termes de source et de puit de matière liés à la prolifération cellulaire (terme Γ dans l'équation 1.3) impliquent l'existence d'une autre phase fournissant ou absorbant cette matière et qui n'est pas modélisée explicitement. Un tissu vivant comprend en effet localement des constituants de différentes natures (cellules de plusieurs types, liquide extracellulaire, matrice extracellulaire, vasculature...). Ces éléments peuvent localement occuper différentes fractions de l'espace et avoir des déplacements différents. Il existe également entre ces différentes phases des échanges de matière (croissance ou mort cellulaire, synthèse ou dégradation de matrice extracellulaire) et des interactions mécaniques (traînée visqueuse, adhésion des cellules sur la matrice extracellulaire). En se plaçant à une échelle plus grande que ces hétérogénéités la théorie des mélanges permet une description continue du système complet (comprenant potentiellement l'ensemble des phases constituant le tissu) sans avoir besoin de définir des interfaces entre les différentes phases.

La théorie des mélanges se développe à partir des travaux précurseurs de Truesdell sur la mécanique des mélanges fluides dans les années 1960 [189, 190]. La théorie est complétée quelques années plus tard notamment par Müller [191] pour donner le cadre thermodynamique moderne des modèles multiphases. Elle connaît d'important succès pour la description des milieux granulaires [192], des mélanges diélectriques [193] ou encore des systèmes météorologiques [194]. En 1998 Please *et al.* [195, 196] introduisent des termes d'échange de masse spécifiques des processus de croissance biologique et appliquent la théorie des mélanges à la croissance des tumeurs pour comprendre notamment la dynamique de la masse cellulaire perdue dans le centre nécrotique des sphéroïdes. Ce modèle a été par la suite développé pour prendre en compte le bilan et l'équilibre complet des forces interphasiques [197, 198], l'inhibition de croissance par les contraintes mécaniques [199] et la présence éventuelle de phases solides et de contraintes résiduelles [200–202].

On introduit maintenant les concepts et le formalisme des modèles multiphases utilisé dans la suite de ce travail.

1.2.2.1 Conservation de la masse

Tous les champs du modèle sont décrits dans une référence Eulérienne et dépendent explicitement d'une variable d'espace $\boldsymbol{x} \in \Omega_t$ et d'une variable de temps t . Le domaine de définition

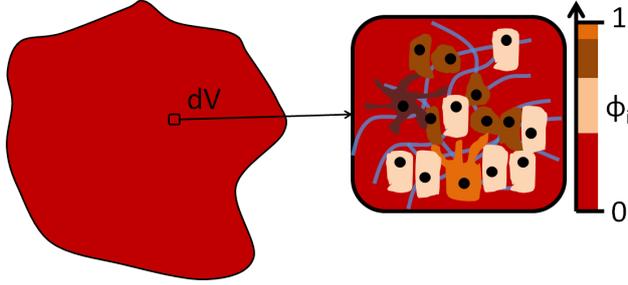


Figure 1.19 – Dans la théorie des mélanges, les différents constituants du tissu sont décrit par leur fraction volumique locale $\phi_i(\mathbf{x}) = dV_i(\mathbf{x})/dV(\mathbf{x})$ et leur vitesse locale \mathbf{v}_i .

Ω_t de la tumeur peut être dépendant du temps (invasion des tissus voisins). On considère autour de chaque point \mathbf{x} un volume $dV(\mathbf{x})$ grand devant la taille des constituants mais petit devant la taille du système. On note $\phi_i(\mathbf{x}) = dV_i(\mathbf{x})/dV(\mathbf{x})$ la fraction volumique occupée par les constituants de la phase i et \mathbf{v}_i leur vitesse moyenne sur $dV(\mathbf{x})$. L'ensemble des phases $i = 1..N$ remplit l'intégralité de l'espace, imposant la relation de saturation du mélange

$$\sum_{i=1}^N \phi_i = 1. \quad (1.9)$$

Les tissus vivants étant principalement constitués d'eau, on suppose la masse volumique des constituants égale à celle de l'eau ρ et l'incompressibilité du mélange s'écrit alors :

$$\nabla \cdot \left(\sum_{i=1}^N \phi_i \mathbf{v}_i \right) = 0. \quad (1.10)$$

Considérons $V \subset \Omega_t$ un volume fixé, la variation de la masse $M_i = \int_{\Omega} \rho \phi_i d\Omega$ de constituants de la phase i contenue dans V est donnée par

$$\frac{dM_i}{dt} = - \oint_{\partial V} \rho \phi_i \mathbf{v}_i \cdot \mathbf{n} dS + \int_V \rho \Gamma_i dV, \quad (1.11)$$

avec \mathbf{n} la normale à la surface ∂V du volume V et $\rho_i \Gamma_i$ un terme d'échange de masse dû aux processus biologiques de croissance, mort, synthèse ou dégradation. Dans certains modèles un terme de diffusion est ajouté pour prendre en compte la motilité des cellules [123]. En appliquant le théorème de Green-Ostrogradski l'équation 1.11 peut être réécrite

$$\int_V \frac{\partial \rho \phi_i}{\partial t} dV = \int_V [-\nabla \cdot (\rho \phi_i \mathbf{v}_i) + \rho \Gamma_i] dV. \quad (1.12)$$

Le volume V étant arbitraire cette relation implique

$$\frac{\partial \phi_i}{\partial t} + \nabla \cdot (\phi_i \mathbf{v}_i) = \Gamma_i, \quad i = 1..N. \quad (1.13)$$

En sommant ces équations pour $i = 1..N$, les hypothèses de saturation et d'incompressibilité (équations 1.9 et 1.10) donnent alors la conservation de la masse dans le système

$$\sum_{i=1}^N \Gamma_i = 0. \quad (1.14)$$

Le tissu contient également des facteurs chimiques en concentration c_j (nutriments, inhibiteurs de croissance) dissous dans le liquide interstitiel et satisfaisant une équation d'advection-réaction-diffusion

$$\frac{\partial c_j}{\partial t} + \nabla \cdot (c_j \mathbf{v}_l) = \nabla \cdot (D_j \nabla c_j) + S_j, \quad j = 1..N', \quad (1.15)$$

avec \mathbf{v}_l la vitesse du liquide interstitiel, D_j le coefficient de diffusion du facteur j et S_j un terme algébrique de consommation (< 0), de production (> 0) ou dégradation (< 0). Lorsque l'évolution du système est lente on pourra supposer l'équilibre de diffusion et négliger le membre de gauche de l'équation 1.15.

1.2.2.2 Equilibre mécanique

Nous considérons ici la situation où la croissance du système est lente par rapport au temps de réorganisation du tissu, chaque phase pouvant être traitée comme un fluide (voir la discussion dans l'avant dernier paragraphe de la section 1.2.1.1). Les interactions entre les constituants du tissus, discutés section 1.1.1.4, peuvent être supposés faiblement non locales et l'énergie libre de chaque phase peut être développée au premier ordre [203]

$$F_i = \int_{\Omega} \left(\psi(\phi_1, ..\phi_N) + \sum_{j=1}^N \frac{\epsilon_{ij}^2}{2} |\nabla \phi_j|^2 \right) d\Omega, \quad (1.16)$$

avec ψ l'énergie libre volumique pour un tissu uniforme et le terme ϵ_{ij} pouvant être interprété comme une tension de surface entre les phases et pénalisant les forts gradients de composition. Pour prendre en compte les effets de chimiotaxie, certains modèles ajoutent également un terme dépendant des concentrations c_j [204] non considéré ici.

Principe variationnel Afin de déterminer la dynamique hors équilibre du système on suit ici l'approche développée par Doi et Onuki [205] basée sur une formulation variationnelle. Pour introduire ce concept considérons d'abord un système décrit par des variables thermodynamiques $\{x_i\}_{i=1}^N$ et une énergie libre F . A l'équilibre thermodynamique $dF/dt = 0 = \sum_{i=1}^N (\partial F/\partial x_i)(dx_i/dt)$. Proche de l'équilibre, lorsque les forces thermodynamiques ($\partial F/\partial x_i$) varient lentement, une approximation quasi-stationnaire permet de montrer qu'il existe une

relation linéaire entre vitesses et forces [206]

$$\frac{dx_i}{dt} = - \sum_{j=1}^N L_{ij} \frac{\partial F}{\partial x_i}. \quad (1.17)$$

En notant (M_{ij}) la matrice inverse de (L_{ij}) ($\sum_{j=1}^N M_{ij} L_{jk} = \delta_{ik}$) cette relation peut être inversée

$$- \frac{\partial F}{\partial x_i} = \sum_{j=1}^N M_{ij} \frac{dx_j}{dt}. \quad (1.18)$$

Cette dernière relation peut être reformulée en utilisant un principe variationnel. On introduit pour cela les fonctions

$$W = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N \frac{dx_i}{dt} M_{ij} \frac{dx_j}{dt}, \quad (1.19)$$

$$\mathcal{R} = \frac{1}{2} W + \frac{dF}{dt} = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N \frac{dx_i}{dt} M_{ij} \frac{dx_j}{dt} + \sum_{i=1}^N \frac{\partial F}{\partial x_i} \frac{dx_i}{dt}, \quad (1.20)$$

et l'équation 1.18 est alors obtenue en minimisant \mathcal{R} par rapport aux vitesses dx_i/dt . La fonction W représente l'énergie dissipée par le système et est généralement appelée fonction de dissipation [205, 207]. Cette méthode variationnelle peut être vue comme une forme du "principe du minimum de dissipation d'énergie" proposé par Onsager [207] qui peut être défini ainsi : la dynamique du système minimise la dissipation d'énergie moins la variation d'entropie⁷. Ce principe variationnel définit un équilibre entre les forces de dissipation visqueuses, obtenues à partir de W , et les forces élastiques, obtenues à partir de dF/dt . Doi et Onuki appliquent ce principe aux modèles multiphasés, les vitesses dx_i/dt correspondant alors aux champs de vitesses \mathbf{v}_i et la dissipation pouvant être écrite

$$W = \sum_{i=1}^N \int_{\Omega} \left[\sum_{j=1}^N \left(\frac{M_{ij}}{2} (\mathbf{v}_i - \mathbf{v}_j)^2 \right) + \nu_i (\nabla \cdot \mathbf{v}_i)^2 \right] d\Omega. \quad (1.21)$$

Le premier terme correspond à la dissipation d'énergie par friction entre les phases, causée par exemple par la trainée visqueuse de cellules se déplaçant relativement à un fluide extracellulaire, avec M_{ij} les constantes de frictions. Le second terme représente la dissipation d'énergie causée par les gradients de vitesses dans chaque phase, avec ν_i la viscosité de phase i . Pour le système biologique étudié ici on verra que le second terme est négligeable devant le premier. En utilisant le principe variationnel de Rayleigh, on peut montrer que la dynamique suramortie du système peut être déterminée en minimisant \mathcal{R} par rapport aux variables \mathbf{v}_i , les termes de bord étant pris nuls à l'infini. La contrainte d'incompressibilité (équation 1.10) est prise en compte

⁷ Les principes variationnels en thermodynamique hors d'équilibre sont un sujet délicate, non universellement applicables, et nous renvoyons le lecteur intéressé aux articles de Onsager [207], de Doi [208] et de Doi et Onuki [205]

en ajoutant un multiplicateur de Lagrange p qui sera identifié à la pression interstitielle. En utilisant l'équation 1.13 le "Rayleighien" peut alors être écrit

$$\begin{aligned} \mathcal{R} = & \sum_{i=1}^N \int_{\Omega} \left[\underbrace{\sum_{j=1}^N \left(\frac{M_{i,j}}{4} (\mathbf{v}_i - \mathbf{v}_j)^2 \right) + \frac{\nu_i}{2} (\nabla \cdot \mathbf{v}_i)^2}_{\text{dissipation}} \right. \\ & \left. + \underbrace{\sum_{j=1}^N \left(\frac{\partial \psi_i}{\partial \phi_j} - \epsilon_{ij}^2 \Delta \phi_j \right) (-\nabla \cdot (\phi_j \mathbf{v}_j) + \Gamma_j)}_{\text{variation d'énergie libre}} - \underbrace{p \nabla \cdot (\phi_i \mathbf{v}_i)}_{\text{incompressibilité}} \right] d\Omega. \end{aligned} \quad (1.22)$$

Les équations correspondant à l'équilibre des forces dans chaque phase sont obtenues par minimisation de cette fonctionnelle par rapport à \mathbf{v}_i

$$\underbrace{\sum_{j=1}^N M_{i,j} (\mathbf{v}_i - \mathbf{v}_j) + \nu_i \Delta \mathbf{v}_i}_{\text{forces visqueuses}} + \underbrace{\sum_{j=1}^N \phi_j \nabla \left(\frac{\partial \psi_i}{\partial \phi_j} - \epsilon_{ij}^2 \Delta \phi_j \right)}_{\text{Contraintes mécaniques}} + \underbrace{\phi_i \nabla p}_{\text{Pression hydrostatique}} = 0. \quad (1.23)$$

Le liquide interstitiel peut être considéré inviscide [204, 209] et l'équilibre des forces dans cette phase liquide l se simplifie

$$\sum_{j=1}^N M_{l,j} (\mathbf{v}_l - \mathbf{v}_j) + \phi_l \nabla p = 0. \quad (1.24)$$

Comme remarqué par Ambrosi et Preziosi [210] la contrainte d'incompressibilité (équation 1.10) n'est pas suffisante pour déterminer toutes les variables du système et une hypothèse supplémentaire sur les vitesses est nécessaire. Une possibilité consiste à supposer nulle la vitesse totale du mélange [123, 211] :

$$\mathbf{v} = \sum_{i=1}^N \phi_i \mathbf{v}_i = \mathbf{0}. \quad (1.25)$$

Cette solution satisfait la contrainte d'incompressibilité et est physiquement justifiable pour un mélange très visqueux lorsque les forces extérieures sur le volume et la surface du système sont négligées. La vitesse du liquide interstitiel est alors donné par

$$\mathbf{v}_l = \frac{-1}{\phi_l} \sum_{i \neq l} \phi_i \mathbf{v}_i. \quad (1.26)$$

1.2.2.3 Mélange à deux phases

Pour plus de simplicité et dans l'objectif d'adapter ce modèle à la croissance tumorale dans l'épiderme on considérait dans ce travail le cas d'un mélange à deux phases avec deux types de facteurs chimiques : une phase cellulaire, repérée par l'indice c , correspondant aux mélanocytes et une phase liquide, repérée par l'indice l , correspondant au fluide interstitiel, des nutriments en concentration n et des facteurs inhibiteurs de croissance en concentration m . La phase liquide

1.1.2 Modèles mathématiques en oncologie

contient éventuellement d'autres phases cellulaires qui ne sont pas décrites explicitement ici. Un modèle plus détaillé comprenant également une phase pour les kératinocytes et une phase pour la membrane basale a été développé par Ciarletta *et al.* [212]. On verra cependant que de nombreux mécanismes de morphogénèse peuvent être compris avec le modèle plus simple considéré ici. Grâce à la contrainte d'incompressibilité $\phi_c + \phi_l = 1$ l'énergie libre de la phase cellule peut être écrite comme fonction uniquement de ϕ_c sans perte de généralité. En choisissant un taux de friction proportionnel au nombre de cellules $M_{c,l} = M_{l,c} = \tau\phi_c$ l'équilibre mécanique des deux phases s'écrit

$$\tau\phi_c(\mathbf{v}_c - \mathbf{v}_l) + \phi_c \nabla \left(\frac{\partial\psi}{\partial\phi_c} - \epsilon^2 \Delta\phi_c \right) - \mu\phi_c \Delta\mathbf{v}_c + \phi_c \nabla p = 0, \quad (1.27)$$

$$\tau\phi_c(\mathbf{v}_l - \mathbf{v}_c) + (1 - \phi_c) \nabla p = 0. \quad (1.28)$$

où μ est la viscosité de la phase cellule définie dans l'équation 1.21. En utilisant l'équation 1.26 et en éliminant la pression p entre les équations 1.27 et 1.28, les équations donnant l'évolution de la fraction volumique cellulaire ϕ_c et de la concentration en nutriments n et en inhibiteurs m sont alors

$$\frac{\partial\phi_c}{\partial t} + \nabla \cdot (\phi_c \mathbf{v}_c) = \Gamma_c, \quad (1.29)$$

$$\mathbf{v}_c = K(\phi_c) \nabla (-\Sigma(\phi_c) + \epsilon^2 \Delta\phi_c) + \mu K(\phi_c) \Delta\mathbf{v}_c, \quad (1.30)$$

$$\frac{\partial n}{\partial t} + \nabla \cdot (n \mathbf{v}_l) = \nabla \cdot (D_n \nabla n) + S_n, \quad (1.31)$$

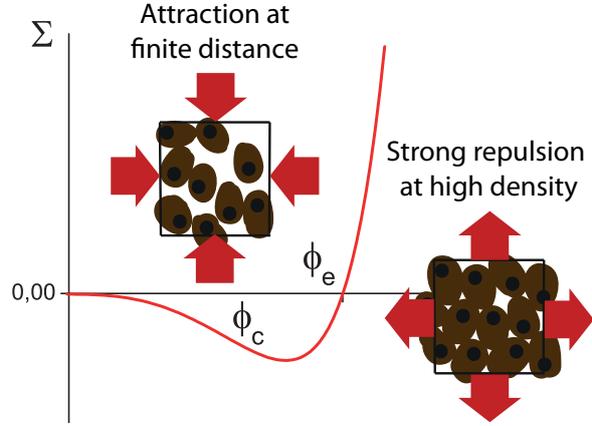
$$\frac{\partial m}{\partial t} + \nabla \cdot (m \mathbf{v}_l) = \nabla \cdot (D_m \nabla m) + S_m, \quad (1.32)$$

avec $\Sigma(\phi_c) = \partial\psi/\partial\phi_c$ la pression exercée par les cellules et $K(\phi_c) = (1 - \phi_c)^2/\tau$. La fraction volumique du liquide interstitiel ϕ_l est donné par la contrainte de saturation du mélange, $\phi_l = 1 - \phi_c$, et sa vitesse par l'équation 1.26, $\mathbf{v}_l = -(\phi_c/\phi_l)\mathbf{v}_c$. Les expressions du terme de pression Σ et des termes d'échange Γ_c , S_n et S_m sont discutés dans les sections 1.2.2.4 et 1.2.2.5. Dans le cas des tumeurs cutanées les vitesses de croissance sont faibles, typiquement 0.3mm par mois, et le terme de gauche des équations 1.31 et 1.32 sera pris égal à zéro dans la suite (équilibre de diffusion).

1.2.2.4 Interactions mécaniques

Suivant Byrne et Preziosi [209] on fait ici les hypothèses suivantes sur les interactions cellulaires : (i) des cellules en contact adhèrent entre elles, (ii) pour être rapprochées au-delà d'une distance seuil elles doivent être compressées, et (iii) les pressions rencontrées dans les tissus biologiques ne permettent pas de compresser un amas de cellules au point qu'elles occupent l'intégralité du volume, fermant totalement l'espace extracellulaire. On en déduit alors le comportement de la fonction Σ : (i) à faible densité cellulaire ($\phi_c < \phi_e$) étirer la phase cellulaire du

Figure 1.20 – Représentation qualitative de la pression Σ exercé par les cellules en fonction de leur fraction volumique ϕ_e . La cohérence physique du modèle impose $\Sigma < 0$ à basse densité (adhésion entre cellules), $\Sigma(0) = 0$ et $\Sigma > 0$ à haute densité (répulsion stérique). On note ϕ_e la fraction volumique d'équilibre ($\Sigma(\phi_e) = 0$) et ϕ^* le minimum de la pression Σ .



tissu demande un travail positif ($\Sigma < 0$), à très faible densité cellulaire ($\phi_c \rightarrow 0$) les amas de cellules connectées ne percolent pas à travers le volume et la phase cellulaire peut être étirée sans travail ($\Sigma \rightarrow 0$), (ii) au-delà d'une fraction volumique seuil ($\phi_c > \phi_e$) compresser la phase cellulaire demande un travail positif ($\Sigma > 0$), et (iii) pour atteindre des hautes fractions volumiques ($\phi_c \rightarrow 1$) la phase cellulaire doit être fortement compressée ($\Sigma \rightarrow +\infty$). Ces considérations définissent une fraction volumique d'équilibre ϕ_e telle que la phase cellulaire est à l'équilibre mécanique ($\Sigma(\phi_e) = 0$). L'attractivité des cellules à basse densité impose également l'existence d'une région où la dérivée de la pression (notée $\Sigma_\phi = d\Sigma/d\phi_c$) est négative. Cette région sera considérée unique et le minimum de Σ noté ϕ^* . Une pression Σ satisfaisant ces hypothèses est représentée qualitativement figure 1.20. L'équation 1.30 donnant les déplacements de la phase cellulaire peut être réécrite

$$\mathbf{v}_c = -K(\phi_c)\Sigma_\phi(\phi_c)\nabla\phi_c + K(\phi_c)\nabla(\epsilon^2\Delta\phi_c) + \mu K(\phi_c)\Delta\mathbf{v}_c. \quad (1.33)$$

Le premier terme du membre de droite peut être assimilé à un terme de diffusion⁸. Dans la région où $\Sigma_\phi(\phi_c) < 0$ le coefficient de diffusion est négatif conduisant potentiellement à une séparation de phase entre une région riche en cellules et une région composée uniquement de fluide interstitiel (décomposition spinodale). Le terme ϵ empêche cependant l'apparition d'une discontinuité dans la solution et fixe l'épaisseur non nulle de la zone de transition en ces régions [213]. Ces effets sont discuté en détails dans le chapitre 3.

1.2.2.5 Echange entre les constituants

Les champs ϕ_c , n et m sont couplés par des termes d'échange de masse $\Gamma_c(\phi_c, n, m)$ et de consommation ou de synthèse $S_n(\phi_c, n, m)$, $S_m(\phi_c, n, m)$. En se basant sur des observations expérimentales sur le mélanome nous donnons maintenant des expressions possibles pour ces

8. En prenant $\epsilon = 0$, $\mu = 0$ et $\Gamma_c = 0$ les équations 1.29 et 1.30 peuvent être réécrite sous la forme d'une équation de diffusion non linéaire

$$\frac{\partial\phi_c}{\partial t} = \nabla \cdot (K(\phi_c)\Sigma'(\phi_c)\nabla\phi_c)$$

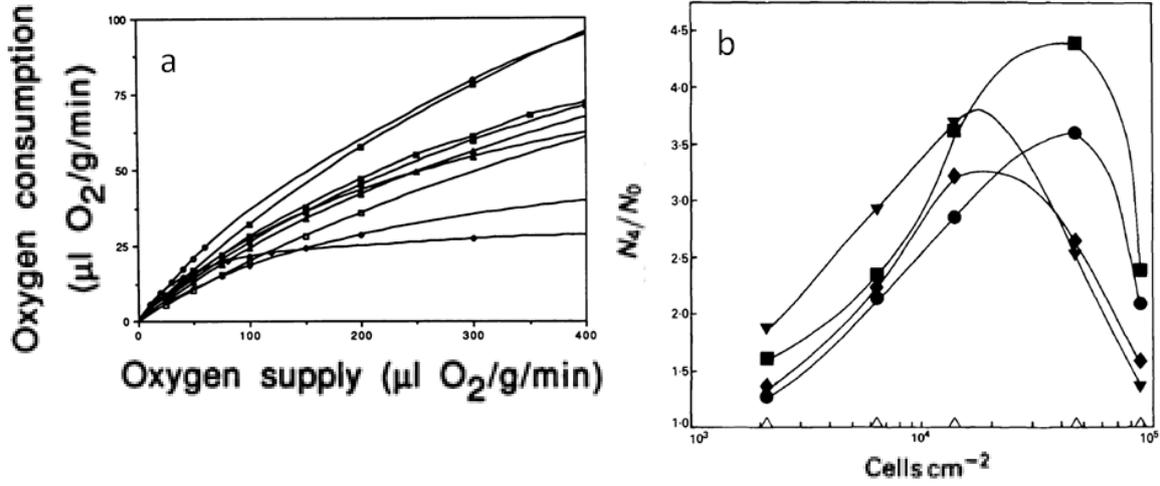


Figure 1.21 – (a) Consommation en oxygène par des xénogreffes de tumeurs humaines sur souris en fonction de leur alimentation en oxygène. La seconde courbe en partant du haut correspond à un mélanome. Le taux de consommation de glucose en fonction du taux d'alimentation en glucose présente les mêmes variations. Figure tirée de [214]. (b) Taux de prolifération de cellules de mélanome en fonction de leur densité lors de la mise en culture. N_0 et N_4 représente respectivement le nombre de cellules à l'instant initial et après 4 jours de culture. Les différentes courbes correspondent à différents nutriments dans le milieu de culture : 2.5%FBS (cercle), 10%FBS (carré), CM170 (triangle) et CMMRC-5 (losange). Le sérum de veau foetal (*Fetal Bovine Serum* - FBS) est le sérum le plus utilisé pour la culture *in vitro* de cellules eucaryotes. Les milieux CM170 et CMMRC-5 ont été préconditionnés par un contact avec respectivement des cellules de mélanome confluentes et des fibroblastes. Nous renvoyons à l'article de Ellem et Kay pour plus de précisions [215].

termes de couplage, en discutant séparément croissance contrôlée par des nutriments, par des facteurs d'inhibition ou par de l'inhibition de contact.

Influence des nutriments sur la prolifération Le maintien du métabolisme cellulaire nécessite un certain nombre de nutriments vitaux, notamment l'oxygène, sans lesquels les cellules ne peuvent rester en vie. L'inhibition de la croissance par manque de nutriments a été le premier mécanisme proposé pour décrire la dynamique de croissance des tumeurs avasculaires [124]. Le modèle de Greenspan [125] suppose l'existence d'une concentration seuil n_{seuil} , les cellules proliférant à un taux constant $\Gamma_0 > 0$ pour une concentration en nutriments $n \geq n_{\text{seuil}}$ et mourant à un taux constant δ pour $n < n_{\text{seuil}}$. Les expériences de Sutherland et Durand [139] montrent cependant un taux non nul d'apoptose dans les zones riches en nutriments et que l'arrêt de l'expansion d'une tumeur n'est pas toujours accompagné de l'apparition d'un coeur nécrotique. Des essais de culture *in vitro* de cellules de mélanome montrent également que le taux de prolifération augmente, plus ou moins linéairement, avec la concentration en sérum [215]. Un choix simple compatible avec ces observations est donné par

$$\Gamma_c = \gamma_c \left(\frac{n}{n_e} - \delta_c \right) \phi_c, \quad (1.34)$$

avec $\gamma_c = 0.2 - 0.67 \text{ jour}^{-1}$ [215–217] et $\delta_c = 0.05 - 1.65$ [216, 217] les taux de prolifération et d’apoptose dans la phase cellulaire et n_e une concentration en nutriment typique de l’organe considéré, dans l’épiderme la pression partielle en oxygène étant par exemple $n_e = 25 - 78 \text{ mmHg}$ [45]. La création de masse est naturellement proportionnelle au nombre de cellules, en l’absence d’inhibition de contact Γ_c est donc proportionnel à ϕ_c .

Consommation des nutriments Greenspan introduit initialement une consommation en nutriments uniquement proportionnelle à la quantité de cellules $S_n = -\delta_n \phi_c$. Cette forme est également incompatible avec les résultats des expériences de Sutherland et Durand [139]. En étudiant des xénogreffes de différents tissus, dont des mélanomes, Kallinowski *et al.* [214] montrent que la consommation en nutriments varie en réalité linéairement avec leur concentration, pour des concentrations faibles, puis sature à une valeur plateau (figure 1.21). L’environnement de l’épiderme étant très hypoxique [45, 46] nous supposons nous trouver dans le régime linéaire et posons

$$S_n = -\delta_n \phi_c n, \quad (1.35)$$

avec $\delta_n = 1190 - 3030 \text{ jour}^{-1}$ [45, 218].

Influence des contraintes mécaniques sur la prolifération La prolifération initialement exponentielle de cellules de mélanomes mises en cultures dans un milieu saturé en nutriments sature lorsque les cellules arrivent à confluence. Ellem et Kay [215] montrent ainsi que le taux de prolifération atteint un maximum autour d’une certaine densité puis décroît rapidement (figure 1.21). Les expériences de Helmlinger *et al.* [149] et de Puliafito *et al.* [35] montrent qu’on retrouve ce phénomène dans les tumeurs avasculaires et que cette inhibition de la prolifération cellulaire est en grande partie médiée par les contraintes mécaniques ressenties par les cellules. Pour une croissance limitée par l’inhibition de contact nous avons donc

$$\Gamma_c = \gamma_c (\Sigma(\phi_c) - \Sigma(\phi_{inhib})) \phi_c. \quad (1.36)$$

Cette prolifération s’annule lorsque $\phi_c = \phi_{inhib}$ (en choisissant une fonction telle que $\gamma_c(0) = 0$), représentant la fraction volumique homéostatique (l’apoptose compensant exactement les divisions).

Inhibiteurs de croissance Finalement la prolifération cellulaire peut également dépendre de la concentration de certains inhibiteurs de croissance, de cytokines ou de déchets cellulaires toxiques. Tout comme dans le modèle de Greenspan [125] nous supposons que ces inhibiteurs sont produits par les cellules à un taux constant δ_m . Ainsi

$$S_m = \delta_m \phi_c. \quad (1.37)$$

1.1.2 Modèles mathématiques en oncologie

Dans le cas d'une croissance limitée par la présence d'inhibiteurs, on prendra comme pour les nutriments une dépendance linéaire de la prolifération cellulaire

$$\Gamma_c = \gamma_c \left(1 - \frac{m}{m_e}\right) \phi_c, \quad (1.38)$$

avec m_e la concentration en inhibiteur telle que la prolifération nette des cellules s'annule.

1.3 Paramètres biophysiques

Paramètre	Valeur	Référence
Epaisseur de l'épiderme h dans les zones non glabres	100 μ m	[1, 5]
Epaisseur de l'épiderme h dans les zones glabres	1mm	[1, 5]
Temps de migration des kératinocytes depuis l'assise basale	30 jours	[5]
Fraction volumique cellulaire ϕ_e dans l'épiderme sain	0.57 – 0.87	[219, 220]
Fraction volumique cellulaire ϕ_e dans un carcinome basocellulaire	0.23	[58]
Taux de prolifération γ de cellules de mélanomes	0.2 – 0.67 jour ⁻¹	[215–217]
Taux de consommation en oxygène δ_n de la peau saine	1190 – 3030 jour ⁻¹	[45, 218]
Coefficient de diffusion de l'oxygène parallèle aux couche épidermiques D_n^{\parallel}	39.7 mm ² . jour ⁻¹	[221]
Coefficient de diffusion de l'oxygène perpendiculaire aux couches D_n^z	18.5 – 26.6 mm ² . jour ⁻¹	[45]
Pression partielle en oxygène dans la couche cornée n_{SC}	10 ⁴ Pa	[45]
Pression partielle en oxygène dans la couche basale n_{basal}	3.33 \times 10 ³ Pa	[45]
Surpression typique χ générée par les interactions cellule-cellule	130 – 3700 Pa	[219, 222, 223]
Viscosité d'une phase cellule μ	300 – 10 ³ Pa.s	[224]
Friction entre les phases cellules et liquides τ	10 ³ – 1.2 \times 10 ⁴ mm ⁻² Pa. jour	[220, 225]
Taux d'apoptose des cellules mélanomales en l'absence de nutriments δ	0.05 – 1.65	[216, 217]

Tableau 1.2 – Paramètres biophysiques de la peau et des tumeurs solides issus ou déduits de la littérature. Notons que les conditions de mesure de certains de ces paramètres sont éloignés des conditions in vivo dans la peau humaine et ces valeurs doivent être prises comme des ordres de grandeur plus que comme des mesures précises.

Chapitre 2

Irrégularités de contour

La régularité et la symétrie du contour d'une lésion est un critère morphologique important pour le diagnostic différentiel des mélanomes et des naevi, utilisé par exemple dans la règle ABCDE. Qu'un mélanome apparaisse *de novo* ou sur un naevus préexistant il existe donc un mécanisme permettant de briser la symétrie circulaire de la lésion lors de son évolution. On s'intéresse dans ce chapitre à relier l'évolution et la morphologie d'une tumeur confinée dans l'épiderme aux propriétés des cellules et du microenvironnement qui composent le tissu, en s'arrêtant particulièrement sur la possibilité du développement d'une instabilité sur le contour d'une tumeur initialement circulaire.

Afin de prendre en compte la complexité du tissu on se place dans le cadre de la théorie des mélanges et on considère un modèle avec deux phases fluides. Dans la partie 2.1 on prend en compte la géométrie mince de l'épiderme pour développer un modèle à deux dimensions dans une limite de lubrification. Dans la partie 2.2 on introduit une méthode d'analyse de stabilité linéaire basée sur une analyse WKB permettant d'étudier les instabilités de contour dans ce type de modèle multiphase. Les résultats analytiques obtenus sont comparés aux observations cliniques dans la partie 2.3.

2.1 Modèle en couche mince

2.1.1 Modèle à deux phases

Considérons un modèle à deux phases prenant en compte les deux principaux constituants d'un mélanome confiné dans l'épiderme, le fluide interstitiel (indice l) et les cellules cancéreuses (indice c). Les kératinocytes présents dans le système sont supposés dispersés dans la phase fluide interstitielle et leur influence est négligée dans ce modèle simple. L'épiderme est représenté par une couche mince comprise entre la membrane basale ($z = 0$) et la couche cornée ($z = h$). Cette couche est supposée plane dans ce chapitre, les effets de la géométrie de la membrane basale étant étudiés dans le chapitre 4. L'échelle typique des ondulations de la membrane basale ($\sim 100\mu\text{m}$) par rapport à la taille du patron global de la lésion ($\sim 5\text{mm}$), objet du présent chapitre, et la géométrie relativement plane de l'épiderme dans les régions non glabres justifient cette hypothèse. Le taux de prolifération cellulaire Γ_c est régulée par la fraction volumique cellulaire ϕ_c , par la concentration en nutriments n et par la concentration en inhibiteur de croissance m . Les cellules consomment les nutriments à un taux constant δ_n et produisent les

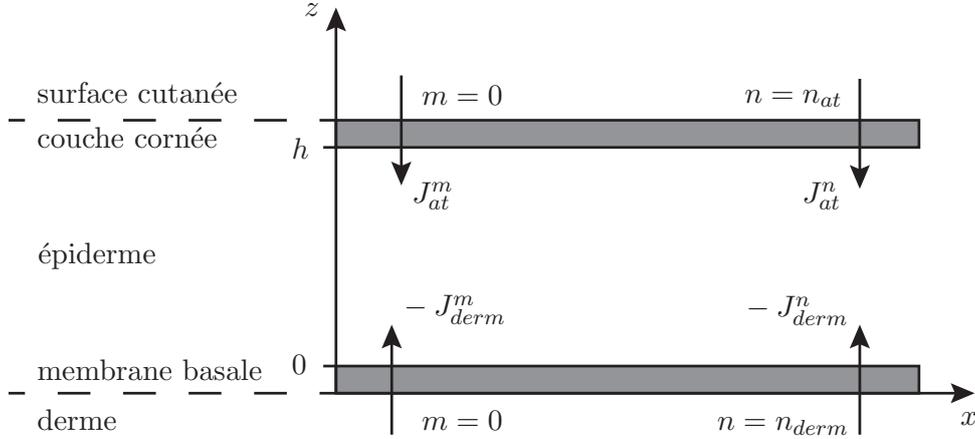


Figure 2.1 – L'épiderme est représenté par une couche plane d'épaisseur $h \sim 0.1 - 1\text{mm}$ [75, 226] confinée entre une membrane basale ($z = 0$) et une couche cornée ($z = h$). La concentration en nutriments et inhibiteurs dans le derme ($z < 0$) et à la surface de la peau $z > h$ sont supposés fixés. Les flux de nutriments et d'inhibiteurs J_{at} et J_{derm} aux limites du système dépendent de la concentration en $z = 0$ et $z = h$ (équations 2.1 et 2.2).

inhibiteurs à un taux constant δ_m . Ces molécules diffusent dans le liquide interstitiel, à travers la membrane basale et à travers la couche cornée. L'équilibre de diffusion est considéré atteint en raison de la faible vitesse de croissance du système (~ 0.3 mm par mois typiquement). Les concentrations dans le derme (n_{derm} et $m_{derm} = 0$) et à la surface de la peau (n_{at} et $m_{at} = 0$) sont supposées constantes et les flux à travers la membrane basale (J_{derm}^n et J_{derm}^m) et à travers la couche cornée (J_{at}^n et J_{at}^m) sont donnés par un équilibre de diffusion (figure 2.1) avec les flux aux interfaces

$$D_n^z \frac{\partial n}{\partial z} = J_{at}^n = \alpha_{at}^n (n_{at} - n), \quad \text{en } z = h, \quad (2.1)$$

$$D_n^z \frac{\partial n}{\partial z} = J_{derm}^n = \alpha_{derm}^n (n - n_{derm}), \quad \text{en } z = 0, \quad (2.2)$$

avec α_{at}^n et α_{derm}^n les coefficients de perméabilité de la couche cornée et de la membrane basale respectivement, des conditions aux limites équivalentes étant supposées pour la concentration en inhibiteurs m en remplaçant l'indice n par m dans les équations 2.1 et 2.2. L'évolution de ce modèle à deux phases est donné par les équations 1.29, 1.30, 1.31 et 1.32, obtenues section 1.2.2 et rappelées ici

$$\frac{\partial \phi_c}{\partial t} + \nabla \cdot (\phi_c \mathbf{v}_c) = \Gamma_c(\phi_c, n, m), \quad (2.3)$$

$$\mathbf{v}_c = -K(\phi_c) \nabla \Sigma(\phi_c) + \mu K(\phi_c) \Delta \mathbf{v}_c, \quad (2.4)$$

$$0 = \nabla \cdot (D_n \nabla n) - \delta_n \phi_c n, \quad (2.5)$$

$$0 = \nabla \cdot (D_m \nabla m) + \delta_m \phi_c, \quad (2.6)$$

avec $K(\phi_c) = (1 - \phi_c)/\tau$. Les coefficients de diffusion parallèles aux couches épidermiques (D_n^{\parallel} et D_m^{\parallel}) peuvent être différentes des coefficients de diffusion perpendiculaires (D_n^z et D_m^z) en raison de la structure stratifiée de ce tissu. Uniquement les cas sans décomposition spinodale sont étudiés ici et le terme stabilisant en ϵ a été négligé dans l'équation 1.30 (section 1.2.2.4). La séparation de phase dans ce modèle à deux phases est étudiée en détail au chapitre 3.

L'influence du tissu épidermique environnant sur les contraintes mécaniques au bord de la tumeur et sur les concentrations n et m n'est pas modélisée ici et on choisit les conditions aux limites suivantes sur le bord latéral de la tumeur :

$$\phi_c = \phi_e, \quad (2.7)$$

$$n = n_e + a(z - h/2) \quad (2.8)$$

$$m = 0, \quad (2.9)$$

$$V_f = \mathbf{v}_c \cdot \mathbf{n} \quad (2.10)$$

avec $n_e = (\alpha_{at}^n n_{at} + \alpha_{derm}^n n_{derm}) / (\alpha_{at}^n + \alpha_{derm}^n)$ la concentration moyenne en nutriments dans l'épiderme, a une constante¹, \mathbf{n} la normale au bord et V_f la vitesse du bord. L'équation 2.7 correspond à la condition d'équilibre mécanique du bord de la tumeur, les équations 2.8 et 2.9 à l'absence de consommation du milieu extérieur en négligeant la présence d'une couche limite au voisinage du bord de la tumeur et l'équation 2.10 à la continuité des vitesses. Les effets d'une compression de la tumeur par le milieu environnant peut être éventuellement pris en compte en imposant $\phi_c = \phi_{e,compress} > \phi_e$ au bord.

2.1.2 Approximation de lubrification

L'épaisseur de l'épiderme $h \sim 0.1 - 1\text{mm}$ [75, 226] est faible par rapport au diamètre typique d'une tumeur $L \sim 5\text{mm}$. L'évolution du système peut donc être décrite par un modèle 2D grâce à une approximation de lubrification en utilisant les échelles $x = \hat{x}L$, $y = \hat{y}L$, $z = \hat{z}h$, $v_{c,x,y} = \hat{v}_{c,x,y}V_{\parallel}$, $v_{c,z} = \hat{v}_{c,z}V_z$, dans la limite $h/L \ll 1$ et $V_z/V_{\parallel} \ll 1$. Au premier ordre en h/L l'équation 2.4 peut ainsi être écrite

$$\hat{v}_{c,x} = \frac{(1 - \phi_c)\chi}{\tau LV_{\parallel}} \frac{\partial \hat{\Sigma}}{\partial \hat{x}} + \frac{(1 - \phi_c)\phi_c\mu}{\tau h^2} \frac{\partial^2 \hat{v}_{c,x}}{\partial \hat{z}^2}, \quad (2.11)$$

$$\hat{v}_{c,y} = \underbrace{\frac{(1 - \phi_c)\chi}{\tau LV_{\parallel}}}_{\theta_1} \frac{\partial \hat{\Sigma}}{\partial \hat{y}} + \underbrace{\frac{(1 - \phi_c)\mu}{\tau h^2}}_{\theta_2} \frac{\partial^2 \hat{v}_{c,y}}{\partial \hat{z}^2}, \quad (2.12)$$

$$\hat{v}_{c,z} = \underbrace{\frac{(1 - \phi_c)\chi}{\tau h V_z}}_{\theta_3} \frac{\partial \hat{\Sigma}}{\partial \hat{z}} + \underbrace{\frac{(1 - \phi_c)\mu}{\tau h^2}}_{\theta_4} \frac{\partial^2 \hat{v}_{c,z}}{\partial \hat{z}^2}, \quad (2.13)$$

1. L'équation 2.1 donne $a = \alpha_{at}^n (n_{at} - n_e) / (D_n^z + \alpha_{at}^n h/2)$

Chapitre 2. Irrégularités de contour

avec χ une valeur typique de la pression $\Sigma = \chi \hat{\Sigma}$ exercée par les cellules. Les différents termes peuvent être comparés en utilisant les estimations des paramètres biologiques reportés dans le tableau 1.2 :

$$\theta_3 = \frac{(1 - \phi_c)\chi}{\tau h V_z} = 33.3 - 1.43 \times 10^4 \gg 1, \quad (2.14)$$

$$\theta_3/\theta_4 = \frac{\chi h}{\mu V_z} = 3.83 \times 10^5 - 1.56 \times 10^9 \gg 1, \quad (2.15)$$

$$\theta_1/\theta_2 = \frac{\chi h^2}{\mu L V_{\parallel}} = 3.46 - 4.1 \times 10^5 \gg 1 \quad (2.16)$$

Les équations 2.11, 2.12 et 2.13 peuvent donc être réécrites

$$\mathbf{v}_{c,\parallel} = K(\phi_c) \nabla_{\parallel} \Sigma(\phi_c), \quad (2.17)$$

$$\frac{\partial \Sigma}{\partial z} = 0, \quad (2.18)$$

en notant $\mathbf{x}_{\parallel} = \mathbf{x} - (\mathbf{x} \cdot \mathbf{e}_z) \mathbf{e}_z$ la projection sur le plan (x, y) . La pression Σ ne dépendant que de la fraction volumique cellulaire ϕ_c , l'équation 2.18 implique $\partial \phi_c / \partial z = 0$: au premier ordre la fraction volumique cellulaire est constante dans l'épaisseur.

Afin d'obtenir un modèle 2D intégrons les équations 2.3, 2.5 et 2.6 entre $z = 0$ et $z = h$ pour obtenir

$$\frac{\partial \phi_c}{\partial t} - \nabla_{\parallel} \cdot (K(\phi_c) \nabla_{\parallel} \Sigma) = \langle \Gamma_c \rangle, \quad (2.19)$$

$$0 = D_n^{\parallel} \Delta_{\parallel} \langle n \rangle - \delta_n \phi_c \langle n \rangle + \frac{D_n^z}{h} \left[\frac{\partial n}{\partial z} \right]_0^h, \quad (2.20)$$

$$0 = D_m^{\parallel} \Delta_{\parallel} \langle m \rangle + \delta_m \phi_c + \frac{D_m^z}{h} \left[\frac{\partial m}{\partial z} \right]_0^h, \quad (2.21)$$

avec

$$\langle (\cdot) \rangle = \frac{1}{h} \int_0^h (\cdot) dz, \quad (2.22)$$

la moyenne dans l'épaisseur de l'épiderme. Afin de déterminer le dernier terme des équations 2.20 et 2.21 cherchons une solution $n(x, y, z)$ à l'équation 2.5 sous la forme

$$n(x, y, z) = n_0(x, y) + (h/L)^2 n_1(x, y, z(L/h)^2) + (h/L)^4 n_2(x, y, z(L/h)^2) + o((h/L)^4). \quad (2.23)$$

avec $n_0 = \langle n \rangle$ au premier ordre en h/L et les termes correctifs, dûs à la diffusion dans l'épaisseur, pouvant présenter des gradients important selon z à cause de la géométrie mince. Avec ce

développement les conditions aux limites sur n sont au premier ordre

$$D_n^z \frac{\partial n}{\partial z}(h) = D_n^z \frac{\partial n_1}{\partial z(L/h)^2}(h) = J_{at}^n = \alpha_{at}^n (n_{at} - n_0) + O((h/L)^2), \quad (2.24)$$

$$D_n^z \frac{\partial n}{\partial z}(0) = D_n^z \frac{\partial n_1}{\partial z(L/h)^2}(0) = J_{derm}^n = \alpha_{derm}^n (n_0 - n_{derm}) + O((h/L)^2). \quad (2.25)$$

L'équation 2D pour les nutriments peut ainsi être réécrite

$$D_n^{\parallel} \Delta_{\parallel} \langle n \rangle - \delta_n \phi_c \langle n \rangle + D_{b,n} (n_e - \langle n \rangle) = 0, \quad (2.26)$$

avec $D_{b,n} = (\alpha_{at}^n + \alpha_{derm}^n)/h$. Par un raisonnement équivalent l'équation 2D pour les inhibiteurs est écrite

$$D_m^{\parallel} \Delta_{\parallel} \langle m \rangle + \delta_m \phi_c - D_{b,m} \langle m \rangle = 0, \quad (2.27)$$

avec $D_{b,m} = (\alpha_{at}^m + \alpha_{derm}^m)/h$.

Ces équations comprennent des termes d'ordre L/h ($D_{b,n}$, $D_{b,m}$) et d'ordre 1 (les autres termes), les termes d'ordre $O(h/L)$ ayant été négligés. Lorsque l'épaisseur du système tend vers zéro $D_{b,n}$ et $D_{b,m}$ divergent imposant des concentrations constantes $n = n_e$ et $m = 0$. Pour des systèmes très minces les inhomogénéités de prolifération cellulaires sont donc régulées uniquement par inhibition de contact et l'évolution de la tumeur est donnée par

$$\frac{\partial \phi_c}{\partial t} - \nabla_{\parallel} \cdot (K(\phi_c) \nabla_{\parallel} \Sigma) = \Gamma_c(\phi_c) \quad (2.28)$$

2.1.3 Equations sans dimensions

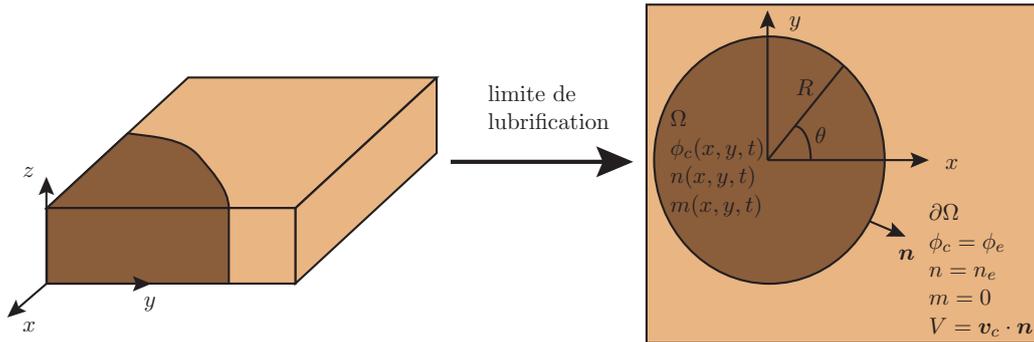


Figure 2.2 – Modèle à deux dimensions de la croissance du mélanome dans l'épiderme, obtenu en prenant la limite de lubrification d'un modèle à trois dimensions prenant en compte l'épaisseur de l'épiderme et les échanges diffusifs avec le derme et la surface cutanée.

Pour effectuer les calculs analytiques et les simulations numériques définissons les quantités sans dimensions $\bar{x} = \sqrt{\tau \gamma_c / \chi} x$, $\bar{t} = \gamma_c t$, $\bar{m} = (\tau \gamma_c D_m^{\parallel} / (\delta_m \chi)) m$, $\bar{n} = n_e^{-1} n$, $\bar{\Sigma} = \chi^{-1} \Sigma$, $\bar{K}(\phi_c) = \tau K(\phi_c)$, $\bar{\Gamma} = (\gamma_c h)^{-1} \Gamma_c$. On rappelle que γ_c est un ordre de grandeur de la prolifération

cellulaire et χ un ordre de grandeur de la pression Σ exercée par les cellules. Pour alléger les notations nous omettons dans la suite de ce chapitre les symboles de moyenne ($\langle\langle\cdot\rangle\rangle$), les tildes ($\tilde{(\cdot)}$), les barres ($\bar{(\cdot)}$), les indices de la phase cellule ($(\cdot)_c$) et les indices parallèles ($(\cdot)_\parallel$). En prenant en compte les conditions aux limites (équations 2.7, 2.8 et 2.9), les équations sans dimensions sont alors

$$\frac{\partial\phi}{\partial t} + \nabla \cdot (\phi\mathbf{v}) = \Gamma(\phi, n, m), \quad \phi(\mathbf{x}_b) = \phi_e, \quad (2.29)$$

$$\mathbf{v} = -K(\phi)\nabla\Sigma, \quad \mathbf{n} \cdot d\mathbf{x}_b/dt = \mathbf{n} \cdot \mathbf{v}(\mathbf{x}_b) = V_f, \quad (2.30)$$

$$0 = \Delta n - \beta_1\phi_c n + \beta_2(1 - n), \quad n(\mathbf{x}_b) = 1, \quad (2.31)$$

$$0 = \Delta m + \phi_c - \alpha m, \quad m(\mathbf{x}_b) = 0, \quad (2.32)$$

avec \mathbf{n} la normale extérieure au bord latéral de la tumeur au point \mathbf{x}_b et où toutes les quantités sont sans dimension et ne dépendent que des variables x , y et t . Les paramètres contrôlant l'évolution du système sont les fonctions Γ et Σ , et les constantes $\alpha = D_{b,m}\chi/(\tau\gamma D_m^\parallel)$, $\beta_1 = \chi\delta_n/(\tau\gamma D_n^\parallel)$, $\beta_2 = \chi D_{b,n}/(\tau\gamma\delta_n)$.

2.2 Résultats

Considérons la croissance d'une tumeur initialement circulaire et de rayon R_0 . Afin de comprendre les mécanismes d'apparition de l'asymétrie et des irrégularités de contour observés chez les mélanomes en phase de croissance horizontale, nous cherchons ici l'existence et les conditions d'apparition d'une instabilité de contour brisant cette symétrie circulaire.

Pour plus de clarté les trois différents mécanismes de régulation de la prolifération cellulaire décrits dans la section 1.2.2.5 sont considérés séparément. Pour les simulations numériques les fonctions Γ correspondantes sont décrites dans le tableau 2.1 et la fonction Σ donnée par

$$\Sigma(\phi) = \frac{(\phi - \phi_e)\phi^3}{1 - \phi}. \quad (2.33)$$

Cette forme similaire² à celle choisie par Byrne et Preziosi [199] satisfait les observations phénoménologiques faites précédemment : (i) la pression Σ s'annule en l'absence de cellules, (ii) les cellules s'attirent et adhèrent lorsqu'elles sont proches provoquant une pression négative pour des densités faibles ($\phi < \phi_e$), et (iii) lorsque des cellules sont trop proches elles subissent une force répulsive provoquant une pression positive pour des densités plus importantes ($\phi > \phi_e$) qui diverge lorsque les cellules occupent tout l'espace disponible ($\phi \rightarrow 1$). Notons que si des expressions littérales des fonctions Σ et Γ sont utilisées pour les simulations numériques, la plupart de résultats analytiques sont valables pour des fonctions générales satisfaisant les contraintes décrites dans la section 1.2.2.

2. L'exposant 3 est arbitraire et uniquement utilisé pour les besoins de la simulation.

Regime	limite	n	m	Γ
Inhibition de Contact (IC)	$\beta_2 \rightarrow +\infty, \alpha \rightarrow +\infty$	$= 1$	$= 0$	$(\phi_{inhib} - \phi)\phi^3$
Diffusion d'Inhibiteurs (DI)	$\alpha \rightarrow +\infty$	$= 1$		$(1 - \delta m)\phi$
Diffusion de Nutriments (DN)	$\beta_2 \rightarrow +\infty$		$= 0$	$(n - \delta)\phi$

Tableau 2.1 – Les trois différents mécanismes de régulation de la prolifération cellulaire et les fonctions Γ correspondantes : inhibition de contact dépendant de la fraction volumique cellulaire (IC), facteurs libérés par les cellules, diffusant dans le milieu et inhibant la prolifération cellulaire (DI), et diffusion de nutriments vitaux depuis le derme, la surface de la peau (oxygène) et l'épiderme adjacent (DN). Les trois types de régulation sont discutés section 1.2.2.5.

2.2.1 Instabilité de contour sur un front plan

Dans un premier temps considérons le cas d'un front plan initialement invariant selon y , correspondant au cas limite d'une tumeur de grand rayon $R_0 \rightarrow +\infty$. Dans les trois régimes considérés, la simulation numérique du modèle en 1D donne une croissance selon x avec un bord à $x = L(t)$ se déplaçant à vitesse constante U :

$$L(t) = L_0 + Ut. \quad (2.34)$$

Dans le référentiel mobile associé au bord de la tumeur $z = x - L(t)$, les profils $\phi(z, t)$, $n(z, t)$ et $m(z, t)$ sont indépendants du temps, indiquant un comportement d'onde progressive. Apparaissant après un court régime transitoire, ce régime asymptotique est indépendant des conditions initiales et toutes les propriétés de la solution, notamment sa vitesse U , sont fixées par les paramètres du modèle. Les simulations numériques dans les 3 régimes sont présentés sur les figures 2.3 et 2.4. Notons qu'un régime en onde planes progressives a également été observé numériquement par Ciarletta *et al.* [212] dans un modèle plus complexe de croissance du mélanome comprenant 4 phases. On posera dans la suite $L_0 = -\infty$. Avant d'étudier les propriétés de ces ondes planes progressives et de discuter leur stabilité on résume les équations du problème dans chacun des régimes.

Régime d'inhibition de contact Une solution en onde progressive ($\phi_0(z)$) dans le régime (IC) satisfait l'équation

$$-U\phi_0' - (\phi_0 K(\phi_0) \Sigma_\phi(\phi_0) \phi_0')' = \Gamma(\phi_0), \quad (2.35)$$

où $(\cdot)' = d(\cdot)/dz$, $\Sigma_\phi = d\Sigma/d\phi$ et où la prolifération nette $\Gamma(\phi_0)$ est positive pour $\phi_0 < \phi_{inhib}$, négative pour $\phi_0 > \phi_{inhib}$ et s'annule pour $\phi_0 = 0$ et $\phi_0 = \phi_{inhib}$. Pour les simulations numériques on a choisi ainsi $\Gamma(\phi_0) = (\phi_{inhib} - \phi_0)\phi_0^3$.

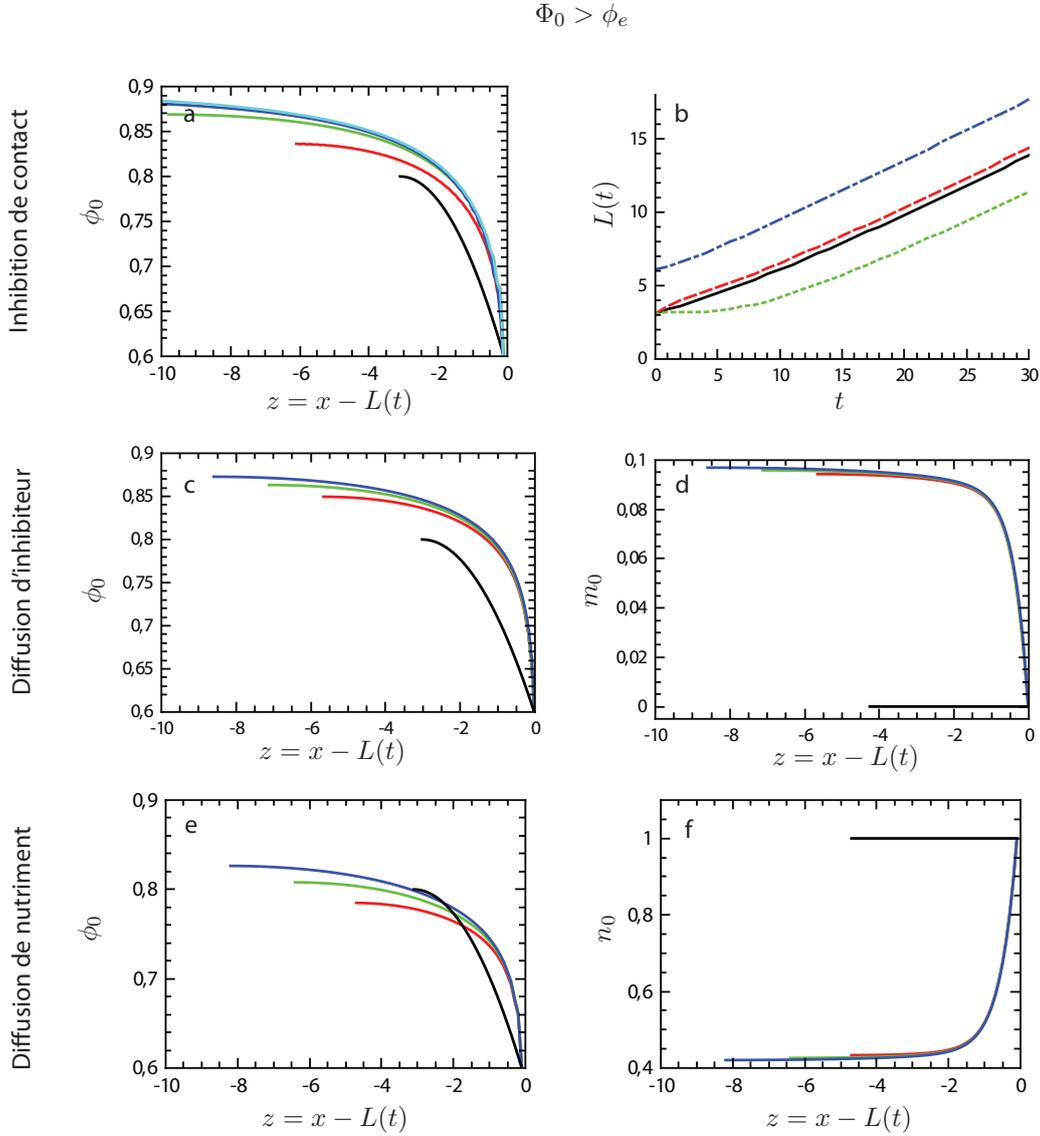


Figure 2.3 – Solutions numériques des équations 2.29, 2.30, 2.31 et 2.32 en 1D pour $\Phi_0 > \phi_e$ représentées dans le référentiel mobile associé au bord de la tumeur, avec Φ_0 la fraction volumique cellulaire au centre de la tumeur (section 2.2.1.1) et ϕ_e celle au bord. On observe un régime d’onde progressive à vitesse constante indépendante des conditions dans les trois régimes considérés : (a,b) régime d’inhibition de contact (IC), (c,d) régime diffusion d’inhibiteurs (DI) et (e,f) régime diffusion de nutriments. (a) Fraction volumique cellulaire ϕ_0 obtenue par simulation numérique des équations 2.29 et 2.30. $t = 0$ (noir), $t = 10$ (rouge), $t = 20$ (vert), $t = 30$ (bleu foncé), $t = 40$ (bleu clair). Les paramètres du modèle sont $\phi_e = 0.6$, $\phi_{inhib} = 0.5$. (b) Evolution de la frontière de la tumeur $L(t)$ dans le régime (IC). La croissance à vitesse constante est indépendante des conditions initiales, ici $\phi_{ini}(x) = (\phi_a - (\phi_a - \phi_e)(x/R_0)^2)$ avec $R_0 = 3$ et $\phi_a = 0.3$ (pointillés verts), $\phi_a = 0.8$ (ligne continue noire), $\phi_a = 0.95$ (pointillés rouges), et $R_0 = 6$ et $\phi_a = 0.8$ (pointillés bleus). (c,d) Fraction volumique cellulaire ϕ_0 (c) et concentration en inhibiteur m_0 (d) obtenus par simulation numérique des équations 2.29, 2.30 et 2.32. $t = 0$ (noir), $t = 5$ (rouge), $t = 10$ (vert), $t = 15$ (bleu). Les paramètres du modèle sont $\phi_e = 0.6$, $\delta = 10$, $\alpha = 5$. (e,f) Fraction volumique cellulaire ϕ_0 (e) et concentration en nutriments n_0 (f) obtenus par simulation numérique des équations 2.29, 2.30 et 2.31. $t = 0$ (noir), $t = 5$ (rouge), $t = 10$ (vert), $t = 15$ (bleu). Les paramètres du modèle sont $\phi_e = 0.6$, $\delta = 0.4$, $\beta_1 = 4$, $\beta_2 = 1.33$.

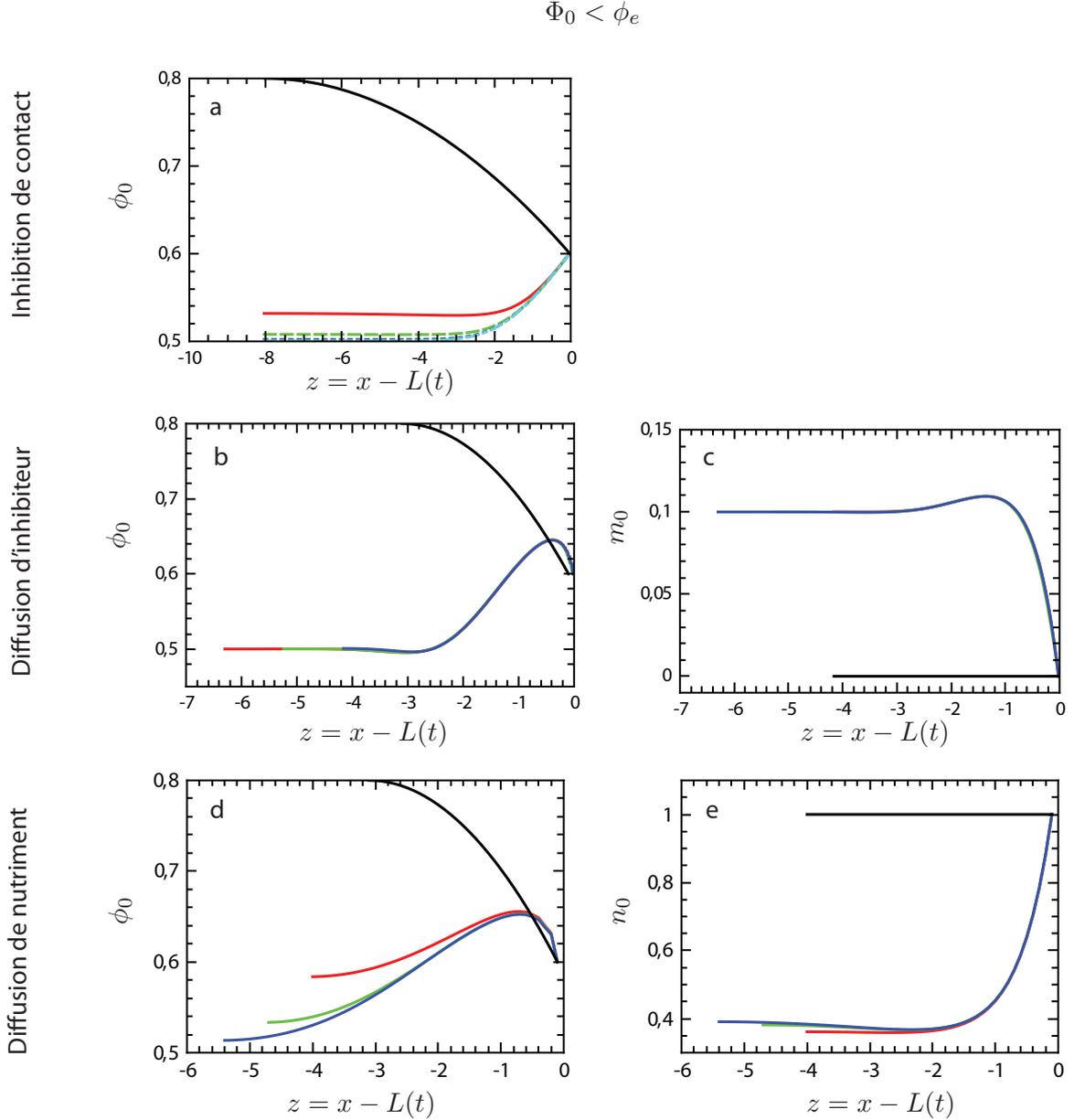


Figure 2.4 – Solutions numériques des équations 2.29, 2.30, 2.31 et 2.32 en 1D pour $\Phi_0 < \phi_e$ représentées dans le référentiel mobile associé au bord de la tumeur, avec Φ_0 la fraction volumique cellulaire au centre de la tumeur (section 2.2.1.1) et ϕ_e celle au bord. On observe un régime d'onde progressive à vitesse constante indépendante des conditions dans les trois régimes considérés : (a) régime d'inhibition de contact (IC), (b,c) régime diffusion d'inhibiteurs (DI) et (d,e) régime diffusion de nutriments. (a) Fraction volumique cellulaire ϕ_0 obtenue par simulation numérique des équations 2.29 et 2.30. $t = 0$ (noir), $t = 10$ (rouge), $t = 20$ (vert), $t = 30$ (bleu foncé), $t = 40$ (bleu clair). Les paramètres du modèle sont $\phi_e = 0.6$, $\phi_{inhib} = 0.9$. (b,c) Fraction volumique cellulaire ϕ_0 (b) et concentration en inhibiteur m_0 (c) obtenus par simulation numérique des équations 2.29, 2.30 et 2.32. $t = 0$ (noir), $t = 5$ (rouge), $t = 10$ (vert), $t = 15$ (bleu). Les paramètres du modèle sont $\phi_e = 0.6$, $\delta = 10$, $\alpha = 9$. (d,e) Fraction volumique cellulaire ϕ_0 (d) et concentration en nutriments n_0 (e) obtenus par simulation numérique des équations 2.29, 2.30 et 2.31. $t = 0$ (noir), $t = 5$ (rouge), $t = 10$ (vert), $t = 15$ (bleu). Les paramètres du modèle sont $\phi_e = 0.6$, $\delta = 0.4$, $\beta_1 = 4$, $\beta_2 = 2.4$.

Chapitre 2. Irrégularités de contour

Régime diffusion d'inhibiteurs Dans le régime (DI) une solution progressive $(\phi_0(z), m_0(z))$ satisfait les équations

$$-U\phi_0' - (\phi_0 K(\phi_0) \Sigma_\phi(\phi_0) \phi_0')' = \Gamma(\phi_0, m_0), \quad (2.36)$$

$$0 = m_0'' + \phi_0 - \alpha m_0, \quad (2.37)$$

avec une prolifération nette $\Gamma(\phi_0, n_0)$ négative lorsque la concentration en nutriments est basse ($n_0 < \delta$) et proportionnelle à la densité cellulaire lorsque celle-ci est faible ($n_0 \ll \delta$). Dans les simulations numériques $\Gamma = (n_0 - \delta)\phi_0$.

Régime diffusion de nutriments Une solution en onde progressive $(\phi_0(z), n_0(z))$ dans le régime (DN) satisfait les équations

$$-U\phi_0' - (\phi_0 K(\phi_0) \Sigma_\phi(\phi_0) \phi_0')' = \Gamma(\phi_0, n_0), \quad (2.38)$$

$$0 = n_0'' - \beta_1 \phi_0 n_0 + \beta_2 (1 - n_0), \quad (2.39)$$

avec une prolifération nette $\Gamma(\phi_0, n_0)$ négative lorsque la concentration en nutriments est basse, $n_0 < \delta$, et proportionnelle à la densité cellulaire ϕ_0 . Dans les simulations numériques $\phi_0 = (n_0 - \delta)\phi_0$.

2.2.1.1 Propriétés des ondes progressives planes

Régime d'inhibition de contact Dans le régime (IC) la dynamique dépend de la fraction volumique cellulaire au bord de la tumeur ϕ_e par rapport au seuil d'inhibition de contact ϕ_{inhib} au delà de laquelle la prolifération cellulaire nette devient négative (tableau 2.1). Pour $\phi_{inhib} > \phi_e$ les cellules prolifèrent près du bord, la tumeur croît à vitesse constante $U > 0$ et $\phi_0(z)$ est une fonction décroissante de z (résultats numériques donnés par le graphe (a) de la figure 2.4). Une analyse asymptotique de l'équation 2.35 en $z \rightarrow -\infty$ donne

$$\Gamma(\Phi_0) = 0, \quad (2.40)$$

soit une fraction volumique cellulaire dans le centre de la tumeur $\Phi_0 = \phi_{inhib}$, correspondant à un coeur quiescent où les apoptoses compensent exactement les mitoses. La prolifération cellulaire est elle concentrée à la périphérie de la tumeur dans une région de taille typique l_p . L'analyse asymptotique donne une deuxième solution pour la concentration au centre $\Phi_0 = 0$. Cette solution n'est cependant jamais observée car une solution $\phi_0 = 0$ uniforme est instable par rapport à de petites perturbations de ϕ^3 . Pour $\phi_{inhib} < \phi_e$ les cellules meurent près du bord (trop forte inhibition de la prolifération), la tumeur décroît à vitesse constante $U < 0$ et $\phi(z)$ est une fonction croissante de z (résultats numériques donnés par le graphe (a) de la figure 2.3). L'analyse asymptotique donne également $\Phi_0 = \phi_{inhib}$ au centre de la tumeur. Cette

3. La dynamique de cette instabilité est cependant complexe, et problématique dans la formulation du modèle présenté ici, car la solution $\phi \ll 1$ se situe dans la région instable du potentiel Σ engendrant une décomposition spinodale. Nous invitons le lecteur à se rendre au chapitre 3 pour plus de détails.

solution peut être interprétée comme une régression tumorale, due à une attaque immunitaire⁴ par des lymphocytes T [227] ou une contrainte mécanique appliquée au bord de la tumeur⁵ par exemple.

Régime diffusion d'inhibiteurs Dans le régime (DI) l'analyse asymptotique des équations 2.36 et 2.37 dans la limite $z \rightarrow -\infty$ donne la fraction volumique Φ_0 et la concentration en inhibiteurs M_0 au centre de la tumeur

$$\Gamma(\Phi_0, M_0) = 0, \quad \Phi_0 - \alpha M_0 = 0. \quad (2.41)$$

En rappelant que la prolifération nette s'annule pour une concentration seuil en inhibiteurs $M_0 = 1/\delta$ (tableau 2.1), on en déduit que la fraction volumique cellulaire au centre de la tumeur est donnée par le rapport du taux d'évacuation et du taux d'inhibition des facteurs inhibants $\Phi_0 = \alpha/\delta$. Comme précédemment $\Phi_0 = 0$ est également une solution à l'équation 2.41 mais n'est jamais observée. Lorsque $1 > \Phi_0 > \phi_e$ les simulations numériques indiquent que $\phi_0(z)$ est une fonction décroissante de z (graphe (c) de la figure 2.4) et lorsque $\Phi_0 < \phi_e$, cette fonction atteint un maximum près du bord de la tumeur (graphe (b) de la figure 2.3). Contrairement au régime précédant la vitesse de croissance de la tumeur est positive pour toutes les valeurs de Φ_0 . En présence d'une importante concentration en inhibiteur de croissance on s'attend cependant à une régression tumorale et ce résultat contre-intuitif est dû au fait d'avoir négligé la couche limite de diffusion à la périphérie de la tumeur en imposant la condition $m = 0$ au bord de la tumeur. L'équation 2.37 peut être facilement intégrée pour donner la distribution de concentration en inhibiteurs dans la tumeur

$$m_0(z) = \frac{1}{\sqrt{\alpha}} \int_z^0 \phi_0 \sinh(\sqrt{\alpha}(z - z')) dz' - \frac{\Phi_0}{\alpha} \sinh(\sqrt{\alpha}z). \quad (2.42)$$

La prolifération cellulaire est confinée dans la partie périphérique de la tumeur où la concentration en inhibiteurs n'est pas trop élevée. La taille typique de cette région l_p peut être estimée par la longueur typique de décroissance de m au voisinage du bord $z = 0$, un ordre de grandeur étant donné par

$$l_p \sim 1/\sqrt{\alpha}. \quad (2.43)$$

Régime diffusion de nutriments Dans le régime (DN) les équations 2.38 et 2.39 donnent dans la limite $z \rightarrow -\infty$ la fraction volumique Φ_0 et la concentration en nutriments N_0 au centre de la tumeur

$$\Gamma(\Phi_0, N_0) = 0, \quad \beta_1 \Phi_0 N_0 + \beta_2(1 - N_0) = 0. \quad (2.44)$$

4. Une réponse immunitaire peut être modélisée par une augmentation uniforme du taux de mort cellulaire diminuant effectivement ϕ_{inhib} .

5. Supposer une pression $\Sigma > 0$ au bord de la tumeur revient effectivement à augmenter la fraction volumique cellulaire au bord pour garantir l'équilibre mécanique de la frontière.

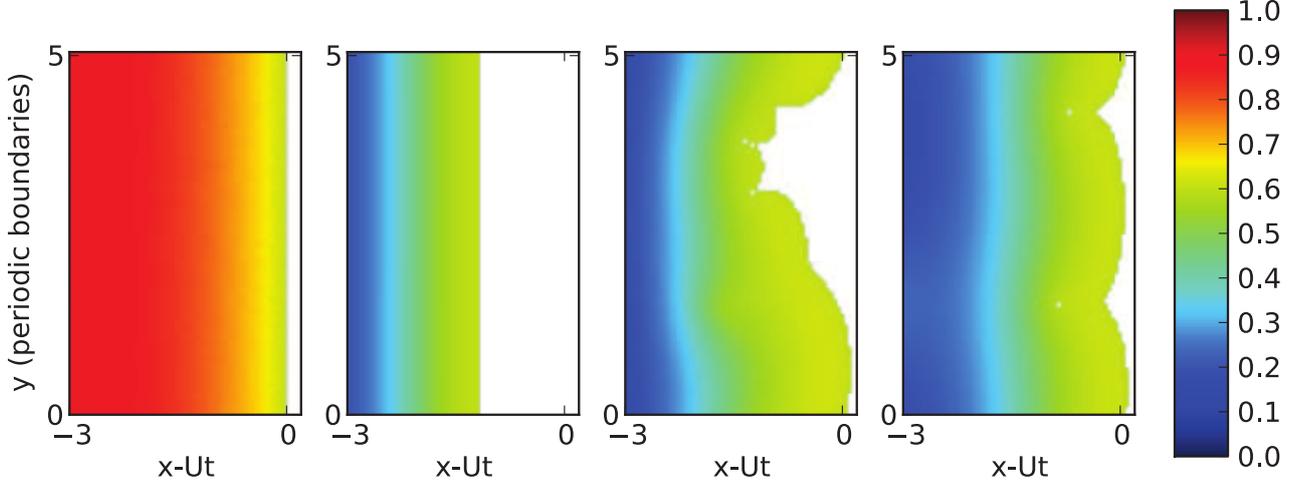


Figure 2.5 – Profil de la fraction volumique cellulaire ϕ dans le régime (DN) pendant une instabilité de contour se développant sur un front plan se propageant selon x et initialement invariant selon y . Les ondulations de contour associées à cette instabilité ont une longueur d’onde typique Λ finie et leur amplitude sature à temps long. Les paramètres de la simulation sont $\beta_1 = 4$, $\beta_2 = 0$, $\phi_e = 0.6$, $\delta = 0.4$, and $t = 0, 10, 20, 80$ de gauche à droite.

On rappelle que la prolifération nette $\Gamma(\Phi_0, N_0)$ s’annule pour une concentration seuil en nutriments $N_0 = \delta$ (tableau 2.1). L’équation 2.44 donne alors $\Phi_0 = (\beta_2/\beta_1)(\delta^{-1} - 1)$. Comme dans le régime (DI) la solution $\phi_0(z)$ est monotone si $\Phi_0 > \phi_e$ (graphe (e) de la figure 2.4) et présente un maximum en $z = z_m < 0$ à proximité du bord de la tumeur si $\Phi_0 < \phi_e$ (graphe (d) de la figure 2.3). En utilisant une approximation WKB [228] une solution approchée pour la concentration en nutriments peut être trouvée sous la forme $n_0 = \exp[S(z)]$ avec $|S'(z)| \gg 1$. En introduisant cette solution dans l’équation 2.39 on trouve

$$N_0(z) \approx \beta_2 \int_z^0 \frac{\sinh(S(z) - S(z'))}{S'(z')} dz' + \frac{\beta_2}{2(\beta_1\phi_e + \beta_2)} e^{S(z)} + \left(1 - \frac{\beta_2}{2(\beta_1\phi_e + \beta_2)}\right) e^{-S(z)}, \quad (2.45)$$

avec $S(z) = \int_z^0 \sqrt{\beta_1\phi_0 + \beta_2} dz'$. Cette solution permet notamment de donner la longueur caractéristique de pénétration des nutriments dans la tumeur, correspondant également à la taille typique de la région proliférante

$$l_p \sim \frac{\sqrt{\beta_1\phi_e + \beta_2}}{\beta_1\phi_e}. \quad (2.46)$$

2.2.1.2 Formulation de l’analyse de stabilité linéaire

Intéressons-nous maintenant à la dynamique des équations 2.29, 2.30, 2.31 et 2.32 en 2D avec une condition initiale $\phi(x, y, t = 0) = \phi_{ini}(x)$ invariante selon y , la frontière de la tumeur étant repérée par ses coordonnées $(L(t, y), y)$. L’évolution de ce problème à frontière libre est dans un premier temps suivie numériquement (les méthodes numériques sont décrites dans l’annexe). Pour une certaine gamme de paramètres une instabilité de contour apparaît dans

les simulations lorsqu'une petite perturbation permet la brisure de symétrie de translation selon y . Cette instabilité représentée par la figure 2.5 croît, sature à une taille finie et conduit à des ondulations de contour présentant une longueur d'onde typique finie. Nous cherchons maintenant les conditions d'apparition de cette instabilité.

Sans perturbation l'évolution du système à temps long est le régime d'onde plane progressive $\phi_0(x - Ut)$, $m_0(x - Ut)$, $n_0(x - Ut)$, $L_0 = Ut$ étudié dans le cas 1D de la section précédente. Introduisons maintenant une perturbation infinitésimale de la frontière de la tumeur de longueur d'onde $\Lambda = 2\pi/\kappa$. Cette perturbation du régime d'onde plane progressive peut être écrite

$$L(t, y) = L_0(t) + \epsilon \cos(\kappa y) e^{\lambda t}, \quad (2.47)$$

$$\phi(x, y, t) = \phi_0(z) + \epsilon f(z) \cos(\kappa y) e^{\lambda t}, \quad (2.48)$$

$$m(x, y, t) = m_0(z) + \epsilon p(z) \cos(\kappa y) e^{\lambda t}, \quad (2.49)$$

$$n(x, y, t) = n_0(z) + \epsilon g(z) \cos(\kappa y) e^{\lambda t}, \quad (2.50)$$

avec $\epsilon \ll 1$ et $z = x - Ut$. Si il existe une telle solution telle que $\lambda > 0$ alors le front est instable pour des perturbations de longueur d'onde Λ . En introduisant ces solutions dans les équations 2.29, 2.30, 2.31 et 2.32 on trouve à l'ordre ϵ les équations donnant l'évolution de la perturbation

$$\lambda f - U f' + \kappa^2 \phi_0 K \Sigma_\phi f - (\phi_0 K \Sigma_\phi f)'' - \Gamma_\phi f = \Gamma_n g + \Gamma_m p, \quad (2.51)$$

$$-\kappa^2 p + p'' + \alpha p = -f, \quad (2.52)$$

$$-\kappa^2 g + g'' - \beta_1 \phi_0 g - \beta_2 g = \beta_1 n_0 f, \quad (2.53)$$

avec $\Gamma_{(\cdot)} = \partial\Gamma/\partial(\cdot)$. Les conditions aux limites à la frontière de la tumeur ($z = 0$) sont également données par les équations 2.29, 2.30, 2.31 et 2.32 à l'ordre ϵ

$$f(0) = -\phi'_0(0), \quad (2.54)$$

$$K(\phi) \Sigma_\phi (f'(0) + \phi''_0) = -\lambda, \quad (2.55)$$

$$p(0) = -m'_0(0), \quad (2.56)$$

$$g(0) = -n'_0(0). \quad (2.57)$$

La perturbation étant infinitésimale les fonctions f , p et g doivent également être bornées en $z \rightarrow -\infty$.

2.2.1.3 Limite des grandes longueurs d'onde

Pour $\lambda = \kappa = 0$ une solution satisfaisant les conditions aux limites et les équations du problème est donnée par

$$f_0(z) = -\phi'_0(z), \quad g_0(z) = -n'_0(z), \quad p(z) = -m'_0(z) \quad (2.58)$$

Chapitre 2. Irrégularités de contour

et représente une simple translation de la solution plane selon x . Le comportement aux grandes longueurs d'onde ($\kappa \ll 1$) peut être étudié en considérant le développement asymptotique

$$\lambda = \lambda_1 \kappa^2 + O(\kappa^4), \quad (2.59)$$

$$f(z) = f_0(z) + f_1(z) \kappa^2 + O(\kappa^4), \quad (2.60)$$

$$g(z) = g_0(z) + g_1(z) \kappa^2 + O(\kappa^4), \quad (2.61)$$

$$p(z) = p_0(z) + p_1(z) \kappa^2 + O(\kappa^4). \quad (2.62)$$

$$(2.63)$$

A l'ordre κ^2 les équations 2.51, 2.52 et 2.53 donnent

$$-\lambda_1 \phi'_0 - \phi_0 K \Sigma_\phi \phi'_0 - (\phi_0 K \Sigma_\phi f_1)'' - \Gamma_\phi f_1 = \Gamma_n g_1 + \Gamma_m p_1, \quad (2.64)$$

$$m'_0 + p''_1 + \alpha p_1 = -f_1, \quad (2.65)$$

$$n'_0 + g''_1 - \beta_1 \phi_0 g_1 - \beta_2 g_1 = \beta_1 n_0 f_1, \quad (2.66)$$

avec les conditions aux limites $f_1(0) = p_1(0) = g_1(0) = 0$ et

$$K \Sigma_\phi f'_1 = -\lambda_1. \quad (2.67)$$

En intégrant l'équation 2.64 entre $z = -\infty$ et $z = 0$ on obtient

$$\lambda_1 = \frac{1}{\Phi_0} \left[\int_{\Phi_0}^{\phi_e} (K \phi)_\phi \Sigma d\phi + \int_{-\infty}^0 (\Gamma_\phi f_1 + \Gamma_n g_1 + \Gamma_m p_1) dz \right], \quad (2.68)$$

en utilisant l'intégration par parties suivante

$$-\int_{-\infty}^0 \phi_0 K \Sigma_\phi \phi'_0 dz = -\int_{\Phi_0}^{\phi_e} \phi_0 K \Sigma_\phi d\phi = \int_{\Phi_0}^{\phi_e} (\phi_0 K)_\phi \Sigma d\phi.$$

Le dernier terme de l'équation 2.68 peut être déterminé dans certains cas particuliers de modèle de prolifération.

Le régime limité par la diffusion de nutriments (DN) a été étudié par Ciarletta *et al.* [212] en l'absence de diffusion verticale ($\beta_2 = 0$) et dans la limite où la mort cellulaire est négligeable (Γ donné dans la table 2.1 en prenant $\delta \ll 1$). Sous ces hypothèses l'intégration de l'équation 2.66 donne

$$-1 = \int_{-\infty}^0 (n_0 f_1 + \phi_0 g_1) dz = \int_{-\infty}^0 (\Gamma_\phi f_1 + \Gamma_n g_1) dz$$

et l'équation 2.68 peut être réécrite à l'ordre dominant en δ

$$\lambda_1 = \frac{1}{\Phi_0} \left[\int_{\Phi_0}^{\phi_e} (K \phi)_\phi \Sigma d\phi - 1 \right]. \quad (2.69)$$

Si $\Phi_0 < \phi_e$, $\Sigma \leq 0$ dans le domaine d'intégration assurant $\lambda_1 < 0$. Si $\Phi_0 > \phi_e$, $\Sigma \geq 0$ dans l'intégrande assurant également $\lambda_1 < 0$. Sous ces hypothèses les instabilités de grande longueur

d'onde ne peuvent donc pas se développer sur le contour de la tumeur. L'expression de λ_1 obtenue ici diffère de celle obtenue par Ciarletta *et al.* [212] car on a supposé ici que la diffusion des nutriments était beaucoup plus rapide que la croissance de la tumeur.

2.2.1.4 Limite des courtes longueurs d'onde

L'équation 2.51 peut être réécrite en posant le changement de fonction

$$\hat{f} = \exp\left(-\int_z^0 \frac{U}{2G} dz'\right) Gf, \quad (2.70)$$

avec $G = \phi_0 K \Sigma_\phi$

$$\hat{f}'' - (\kappa^2 + \zeta_\lambda(z)) \hat{f} = (\Gamma_m p + \Gamma_n g) e^{-\int_z^0 U/(2G) dz'}, \quad (2.71)$$

$$\zeta_\lambda = \frac{UG'}{2G^2} + \frac{1}{4} \left(\frac{U}{G}\right)^2 - \frac{\Gamma_\phi - \lambda}{G}. \quad (2.72)$$

Dans la limite des courtes longueurs d'onde ($\kappa \gg 1$) la condition aux limites sur les vitesses (équation 2.55) impose le comportement $\lambda = o(\kappa^2)$. Cherchons une solution approchée à l'équation 2.71 sous la forme $\hat{f} = q_0 \exp(S(z))$ avec $|S'(z)| \gg 1$ en utilisant une approximation WKB. A l'ordre dominant en κ

$$\hat{f}(z) = -\phi'_0(0) \exp(\kappa z), \quad (2.73)$$

la condition de convergence en $-\infty$ imposant l'unicité de la solution. L'équation 2.55 donne alors à l'ordre dominant

$$\lambda = -U\kappa. \quad (2.74)$$

Pour une tumeur en croissance $U > 0$ et $\lambda < 0$ pour $\kappa \gg 1$, les instabilités de petite longueur d'onde ne peuvent donc pas se développer sur les tumeurs en croissance, et ce quel que soit le type de régulation de la prolifération cellulaire envisagé. Au contraire, pour une tumeur en régression $U < 0$ et $\lambda > 0$ pour $\kappa \gg 1$ indiquant que le contour de ces tumeur sont toujours instables dans le domaine des petites longueurs d'ondes. Comme discuté dans la section 2.2.1.1 une telle régression tumorale peut être provoquée par une attaque immunitaire ou par un traitement médical entraînant une augmentation du taux d'apoptose δ . Les régressions sont typiquement associées à un contour avec un aspect cicatriciel qui pourrait être interprété comme l'expression d'une instabilité de contour à courte longueur d'onde. Notons cependant que notre modèle macroscopique n'est valide que sur des échelles grandes devant celle de la cellule, typiquement $6 - 20 \mu\text{m}$ pour des cellules de mélanome [67], des effets microscopiques pouvant éventuellement stabiliser les très courtes longueurs d'onde.

2.2.1.5 Instabilité à longueur d'onde finie

Les instabilités observées numériquement sont caractérisées par l'apparition d'une ondulation de longueur d'onde finie, suggérant que le contour devient souvent instable pour une valeur κ finie. Cette observation est confortée par les analyses précédentes : le domaine des courtes

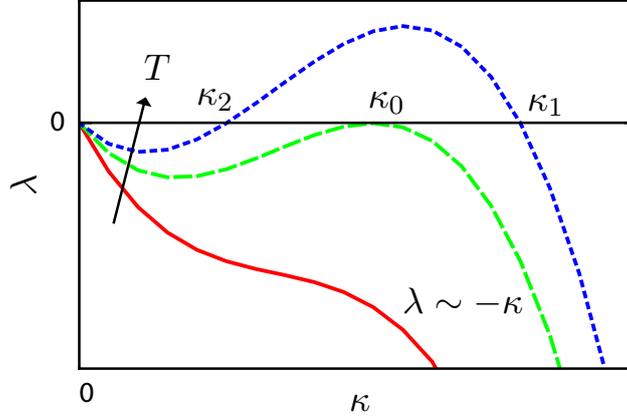


Figure 2.6 – Valeur propre λ en fonction du nombre d’onde de la perturbation κ . Les résultats analytiques des sections 2.2.1.3 et 2.2.1.4 donnent le comportement de λ pour les grandes longueurs d’onde ($\kappa \ll 1$), $\lambda \sim \lambda_1 \kappa^2$, et les courtes longueurs d’onde ($\kappa \gg 1$), $\lambda \sim -U\kappa$. Une analyse WKB de l’équation 2.51 montre l’existence d’un paramètre de contrôle T , ainsi que de deux racines $\kappa_1 < \kappa_2$ de la fonction $\lambda(\kappa)$ pour $T > 1$, convergeant vers une racine double κ_0 pour $T \rightarrow 1^+$ et disparaissant pour $T < 1$. Les lignes continues, en tirets et pointillées indiquent la forme probable de la fonction $\lambda(\kappa)$ pour respectivement $T < 1$ (front stable), $T = 1$ (limite de stabilité) et $T > 1$ (front instable).

longueurs d’onde est toujours stable pour les tumeurs en croissance et il n’a pas été possible d’identifier un régime où le domaine des grandes longueurs d’onde est instable. En anticipant, dans le cas plus réaliste de la croissance radiale les longueurs d’onde sont bornées par la taille du contour de la tumeur et la limite $\kappa \ll 1$ n’a pas de signification physique.

Limite de stabilité et analogie avec l’équation de Schrödinger Pour une tumeur en croissance la limite de stabilité du front plan est alors donnée formellement par

$$\lambda = d\lambda/d\kappa = 0, \quad (2.75)$$

comme représenté sur la figure 2.6. Pour comprendre la dynamique de l’instabilité, les racine de la fonction $\lambda(\kappa)$ peuvent être recherchées en résolvant l’équation 2.71 pour $\lambda = 0$:

$$\hat{f}'' - (\kappa^2 + \zeta_0(z))\hat{f} = (\Gamma_m p + \Gamma_n g)e^{-\int_z^0 U/(2G)dz'} \approx 0, \quad (2.76)$$

$$\zeta_0 = \frac{UG'}{2G^2} + \frac{1}{4} \left(\frac{U}{G} \right)^2 - \frac{\Gamma_\phi}{G}. \quad (2.77)$$

Les simulations numériques montrent que la fonction ζ_0 prend des valeurs grandes devant les termes Γ_n et Γ_m du membre de droite de l’équation 2.71. Les expériences d’Ellem et Kay [215] étudient la variation du taux de prolifération de cellules de mélanomes avec la concentration en nutriments et permettent ainsi d’estimer $\Gamma_n \approx 0.3$ et les simulations numériques montrent que ζ_0 varie typiquement entre -3 et 7 (figure 2.7). Le membre de droite de l’équation 2.71 peut donc être négligé, cette approximation étant exacte dans le régime de régulation par inhibition

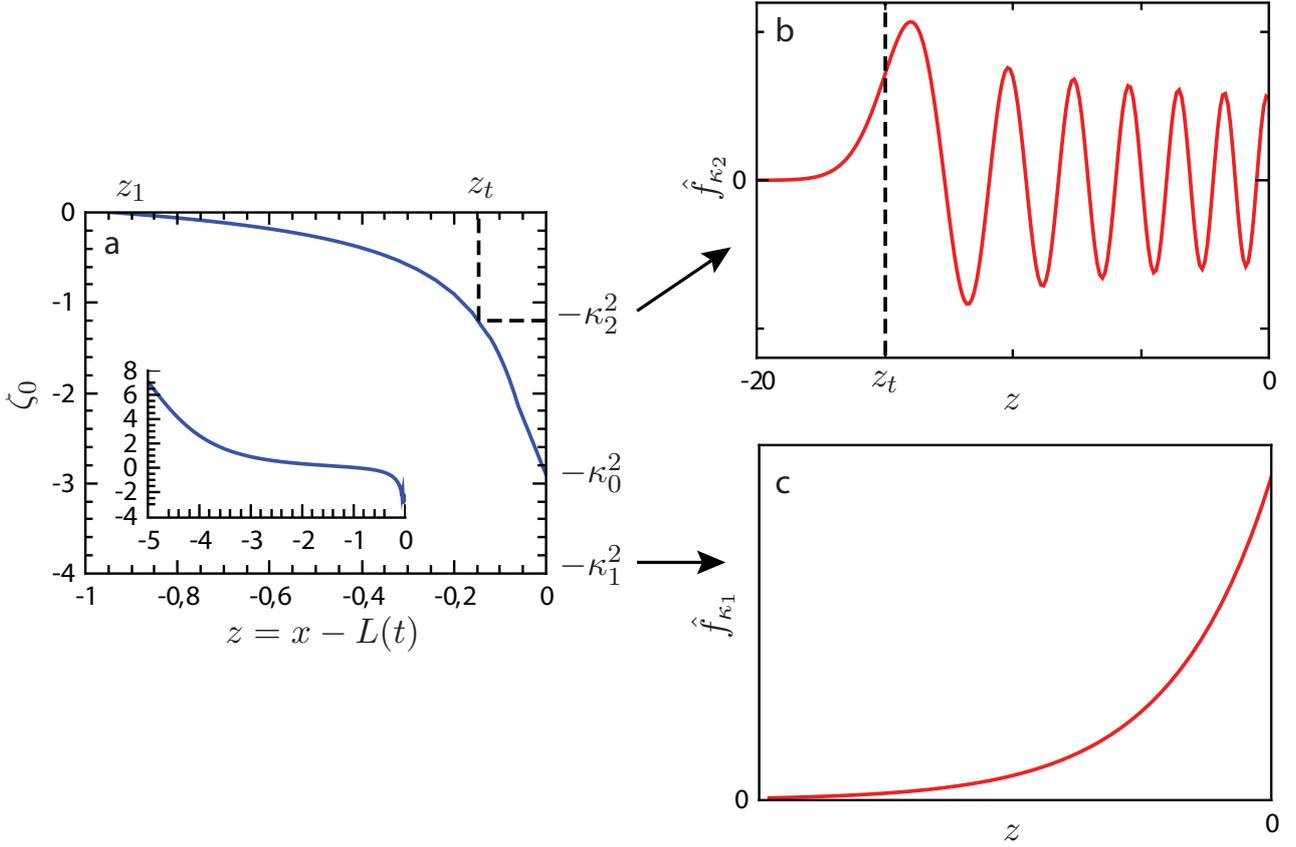


Figure 2.7 – (a) Fonction ζ_0 (équation 2.77) obtenue numériquement par une simulation 1D dans le régime (DN). ζ_0 est négative au voisinage de 0 et s’annule en z_1 . L’encart montre le comportement de la fonction ζ_0 loin du bord. En utilisant une analogie avec la mécanique quantique, ζ_0 (ligne bleue) peut être vu comme un potentiel et l’équation 2.76 comme une équation de Schrödinger pouvant être traitée par une analyse WKB. Les conditions aux limites imposés sur les solutions donnent l’existence de deux solutions \hat{f} pour un paramètre de contrôle $T > 1$ (ligne rouge). (c) La première solution \hat{f}_{κ_1} correspond à une énergie $\kappa_1 > \kappa_0 = \sqrt{-\zeta_0(0)}$ inférieure au minimum du potentiel ζ_0 et décroît exponentiellement. (b) La seconde solution \hat{f}_{κ_2} a une énergie supérieur $\kappa_2 < \kappa_0$ et oscille jusqu’à un point tournant situé à z_t défini par $\zeta_0(z_t) = -\kappa_2^2$ pour décroître ensuite exponentiellement. Ces deux solutions convergent vers κ_0 pour $T \rightarrow 1^+$ et disparaissent lorsque $T < 1$. Les paramètres des simulations utilisées pour déterminer le potentiel ζ_0 sont $\phi_e = 0.6$, $\delta = 0.4$, $\beta_1 = 4$. and $\beta_2 = 1.33$.

Chapitre 2. Irrégularités de contour

de contact où $\Gamma_n = \Gamma_m = 0$.

Une analogie avec la mécanique quantique permet une meilleure compréhension de la résolution de cette équation qui va suivre. L'équation 2.76 peut être vue comme une équation de Schrödinger pour une particule de fonction d'onde stationnaire $f(z)$ d'énergie $-\kappa^2$ dans un potentiel ζ_0 . La forme de ce potentiel est donnée numériquement sur la figure 2.7. Au voisinage du bord de la tumeur $\zeta_0(z)$ est une fonction décroissante négative en $z = 0$ et s'annulant en un point $z = z_1$. Nous utilisons une approximation WKB pour trouver une solution approchée sous la forme $\hat{f} = A \exp(S(z))$ avec $|S(z)| \gg 1$. Cette méthode permet une très bonne approximation de la solution même dans le cas où les énergies ($-\kappa^2$ et ζ_0) sont de l'ordre de l'unité [228]. Il s'agit notamment d'une méthode standard en mécanique quantique pour déterminer les valeurs propres (κ) et fonctions propres (\hat{f}) de l'équation de Schrödinger (équation 2.76). De manière similaire, cette méthode est utilisée ici pour déterminer si il existe des solutions pour $\lambda = 0$ et quelles sont les longueurs d'onde κ associées.

Conditions aux limites Réécrivons tout d'abord d'une autre manière les conditions aux limites pour \hat{f} en $z = 0$. L'équation 2.76 appliquée en $z = 0$ donne

$$-U\phi'_0 - (K(\phi)\Sigma_\phi\phi_0\phi''_0 + K(\phi)\Sigma_\phi\phi_0'^2 + (K(\phi)\Sigma_\phi)_\phi\phi_0\phi_0'^2) = \Gamma \quad (2.78)$$

En utilisant la définition de la vitesse du front $-U = K(\phi)\Sigma_\phi\phi'_0$ cette expression peut être simplifiée

$$\frac{\phi''_0}{\phi'_0} = \frac{\Gamma}{U\phi_0} - \frac{(K(\phi)\Sigma_\phi)_\phi\phi'_0}{K(\phi)\Sigma_\phi}. \quad (2.79)$$

Rappelons la définition de \hat{f}

$$\hat{f} = \exp\left(-\int_z^0 U/(2G)dz'\right)Gf. \quad (2.80)$$

La différentiation de cette expression donne

$$\frac{\hat{f}'}{\hat{f}} = \frac{U}{2G} + \frac{G'}{G} + \frac{f'}{f}. \quad (2.81)$$

En utilisant la définition de G , de la vitesse du front et l'équation 2.55 pour $\lambda = 0$ les termes du membre de droite peuvent être réécrits

$$\frac{U}{2G} = \frac{-\phi'_0}{2\phi_0}, \quad \frac{G'}{G} = \frac{\phi'_0}{\phi_0} + \frac{(K(\phi)\Sigma_\phi)_\phi\phi'_0}{K(\phi)\Sigma_\phi}, \quad \frac{f'}{f} = \frac{\phi''_0}{\phi'_0}. \quad (2.82)$$

En utilisant les équations 2.79 et 2.81 les conditions aux limites pour \hat{f} sont finalement données par

$$\frac{\hat{f}'}{\hat{f}} = \frac{\phi'_0}{2\phi_0} + \frac{\Gamma}{U\phi_0}. \quad (2.83)$$

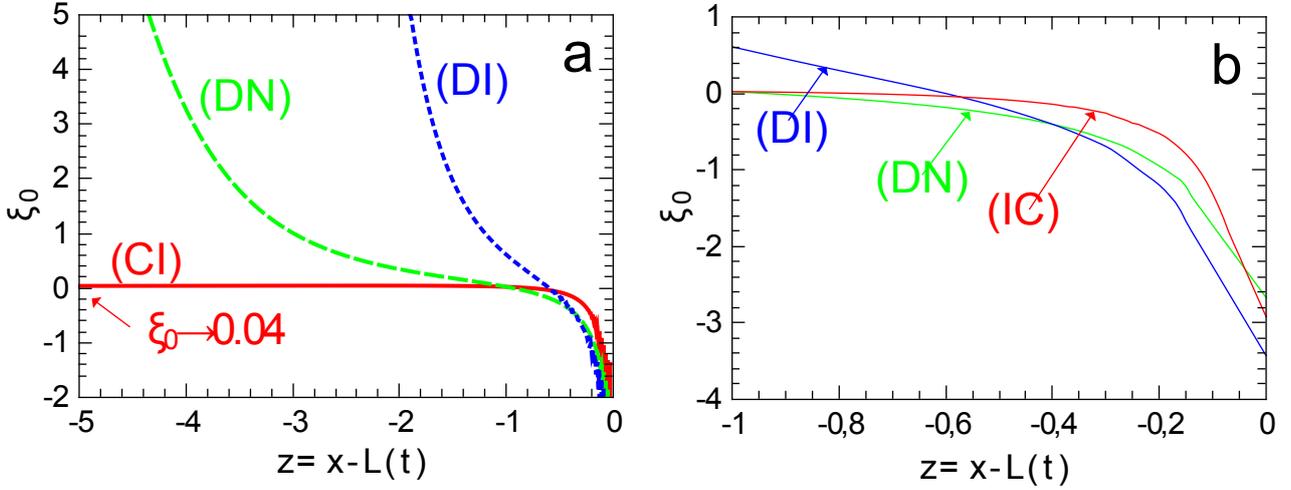


Figure 2.8 – Fonction $\zeta_0(z)$ (potentiel) dans le régime (IC) (ligne rouge continue, $\phi_{inhib} = 0.9$), dans le régime (DN) (ligne verte en tirés, $\delta = 0.4$, $\beta_1 = 4$, $\beta_2 = 1.32$) et dans le régime (DI) (ligne bleue pointillée, $\delta = 10$, $\alpha = 5$). La fonction ζ_0 est positive au centre de la tumeur ($z \rightarrow -\infty$, a) et négatif près du bord de la tumeur ($z = 0$, b)

Racines de $\lambda(\kappa)$ Comme pour l'équation de Schrödinger en mécanique quantique, les conditions aux limites et la condition de convergence en $z \rightarrow -\infty$ réduisent l'ensemble des solutions trouvées par la méthode WKB. En cherchant des solutions approchées sous la forme $\hat{f} = A^+ \exp(S(z)) + A^- \exp(-S(z))$, la phase $S(z)$ est imposée par le premier ordre de l'approximation WKB

$$S'(z)^2 = \kappa^2 + \zeta_0(z). \quad (2.84)$$

Si $\kappa^2 > \kappa_0^2 = -\zeta_0(0)$ (énergie plus basse que celle du puit de potentiel), $S'^2 > 0$ pour tout $z \leq 0$ et la solution non divergente en $-\infty$ est

$$\hat{f}(z) = \hat{f}(0) \exp\left(-\int_z^0 \sqrt{\kappa^2 + \zeta_0(z')} dz'\right). \quad (2.85)$$

Cette fonction doit satisfaire la condition aux limites donnée par l'équation 2.83

$$\sqrt{\kappa^2 + \zeta_0(0)} = \frac{\phi'_0}{2\phi_e} + \frac{\Gamma}{U\phi_e} = -\frac{\phi'_0}{2\phi_e} (T - 1). \quad (2.86)$$

Pour un paramètre $T = -2\Gamma/(U\phi'_0) > 1$ cette relation donne une première racine

$$\kappa_1^2 = \kappa_0^2 + \left(\frac{\phi'_0}{2\phi_e} (T - 1)\right)^2. \quad (2.87)$$

La fonction propre \hat{f}_1 associée à κ_1 a une énergie $-\kappa_1^2$ plus basse que le minimum du potentiel $-\kappa_0^2$ et décroît exponentiellement sur une longueur typique donnée par $\phi'_0/(2\phi_0)(T - 1)$ (figure 2.7). Cette longueur donne une estimation de la longueur de pénétration de l'instabilité dans

Chapitre 2. Irrégularités de contour

la tumeur.

Si $\kappa^2 > \kappa_0^2 = -\zeta_0(0)$ (énergie plus grande que celle du puit de potentiel), il existe un point tournant $z_1 < z_t$ tel que $S'^2 < 0$ pour $z_t < z$ et $S'^2 > 0$ pour $z < z_t$. Dans le domaine $z_t < z < 0$ la fonction \hat{f} est oscillante

$$\hat{f}(z) = \hat{f}(0) \frac{\sin(S(z) + \psi_\kappa)}{\sin(S(0) + \psi_\kappa)}. \quad (2.88)$$

avec $S(z) = \int_{z_t}^z \sqrt{-\kappa^2 - \zeta(z')} dz'$ et ψ_κ une phase permettant à cette fonction de se raccorder au niveau du point tournant z_t à une fonction convergente en $-\infty$. Au voisinage du point tournant z_t l'équation 2.71 peut être réécrite en utilisant le développement $\kappa^2 + \zeta(z) = -a(z - z_t)$ et résolue en terme de fonctions d'Airy, la convergence de la fonction imposant alors $\psi_\kappa = \pi/4$. Cette fonction doit également satisfaire la condition aux limites donnée par l'équation 2.83

$$\sqrt{-\kappa^2 - \zeta(0)} \cotan \left(\int_{z_t}^0 \sqrt{-\kappa^2 - \zeta(z)} dz + \frac{\pi}{4} \right) = -\frac{\phi'_0}{2\phi_0} (T - 1). \quad (2.89)$$

La fonction de gauche est positive et s'annule pour $\kappa^2 \rightarrow -\zeta_0(0)$ (impliquant $z_t \rightarrow 0$). On en déduit que si $T > 1$ il existe au moins une seconde racine κ_2 solution de l'équation 2.89. Pour $T = 1$ cette seconde solution coïncide avec la solution précédente donnée par l'équation 2.87. La fonction propre \hat{f}_2 associée à κ_2 correspond à une particule d'énergie supérieure au puits du potentiel ζ_0 . Elle oscille jusqu'au point tournant à $z = z_t$ et décroît ensuite de manière exponentielle.

Le paramètre T peut être réécrit dans les unités physiques

$$T = \frac{2\Gamma K(\phi_e) \Sigma_\phi(\phi_e)}{V_f^2}. \quad (2.90)$$

Il a été montré ici que pour $T > 1$ il existe deux solutions $\kappa_1 > \kappa_2$ à l'équation $\lambda(\kappa) = 0$, correspondant aux deux racines représentées sur la figure 2.6. Au seuil d'instabilité $T = 1$ ces deux racines convergent vers une racine double κ_0 , associé à des ondulations du contour de longueur d'onde $\Lambda_0 = 2\pi/\kappa_0$. Ces solutions disparaissent pour $T < 1$ indiquant une stabilisation du front. Cette analyse de stabilité linéaire n'est valable qu'au voisinage du seuil d'instabilité. Cependant pour $T > 1$ on s'attend à ce que les non-linéarités introduisent une saturation de l'amplitude des ondulations du front à une taille finie, introduisant éventuellement des corrections dans la longueur d'onde des ondulations Λ_0 suivant un schéma classique des instabilités non linéaires. On note en particulier le spectre $\lambda(\kappa)$, représenté sur la figure 2.6, est similaire à celui de l'instabilité de Rayleigh-Bénard pour laquelle l'amplitude des perturbations sature à une taille finie [229].

Après avoir montré que le domaine des courtes longueurs d'ondes était toujours stable pour les tumeurs en croissance, on a donc identifié ici le paramètre T contrôlant le développement d'une instabilité de contour de longueur d'onde Λ_0 finie. L'équation 2.87 permet ainsi de relier les paramètres macroscopiques de la tumeur, irrégularité de contour ($T > 0$) et vitesse de croissance (V_f), aux propriétés des cellules tumorales, taux de prolifération (Γ) et adhésion cellulaire ($\Sigma_\phi(\phi_e)$). La croissance d'un front plan devient instable pour $T > 1$, dans le cas

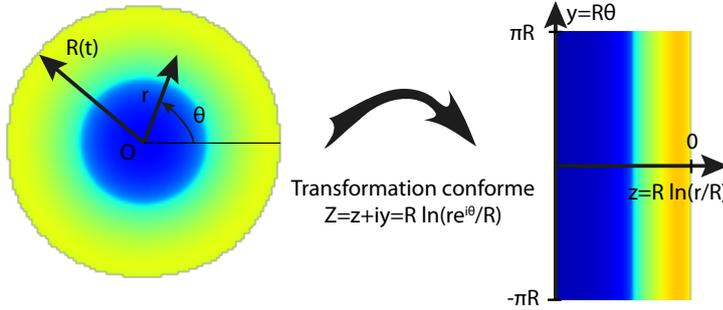


Figure 2.9 – L’application d’une transformation conforme $Z = z + iy = R \ln(re^{i\theta}/R)$ fait correspondre une croissance radiale invariante par rotation à une croissance plane selon un axe z invariante par translation selon y . Cette dernière peut être interprétée comme une croissance selon un axe x avec un centre tumoral en $z = -\infty$ et un bord en $x = L(t)$ observée dans le référentiel mobile $z = x - L(t)$.

d’une forte prolifération cellulaires, d’une forte adhésion cellulaire ou d’une faible vitesse de croissance par exemple. Cette analyse est étendue dans la section suivante au cas plus réaliste d’une tumeur en croissance radiale.

2.2.2 Instabilité de contour en croissance radiale

Considérons maintenant le cas plus réaliste d’une tumeur circulaire de rayon initial R_0 fini. Comme dans le cas du front plan, les simulations numériques indiquent une croissance linéaire du rayon de la tumeur après un court régime transitoire

$$R(t) = R_0 + Ut. \quad (2.91)$$

La taille de la tumeur ne sature donc pas à un rayon dormant comme dans le cas des sphéroïdes (section 1.2) mais est compatible avec la dynamique de croissance des mélanomes observés cliniquement [72, 230]. Les équations 2.29, 2.30, 2.31 et 2.32 deviennent en coordonnées polaires (r, θ)

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} - \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} r \phi K(\phi) \Sigma_\phi \frac{\partial}{\partial r} \phi - \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial \theta} \phi K(\phi) \Sigma_\phi \frac{\partial}{\partial \theta} \phi = \Gamma(\phi, n, m), \quad (2.92)$$

$$\frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} r \frac{\partial n}{\partial r} - \frac{1}{r^2} \frac{\partial^2 n}{\partial \theta^2} - \beta_1 \phi n + \beta_2 (1 - n) = 0, \quad (2.93)$$

$$\frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} r \frac{\partial m}{\partial r} - \frac{1}{r^2} \frac{\partial^2 m}{\partial \theta^2} + \phi - \alpha m = 0. \quad (2.94)$$

Dans l’objectif de se rapprocher de l’analyse précédente, on applique une transformation conforme $z = R \ln(r/R)$, $y = R\theta$ permettant de transformer une croissance radiale invariante par rotation en une croissance plane selon un axe $x = z + Ut$ invariante par translation selon y . Cette transformation est représentée figure 2.9. En cherchant des solutions adiabatiques sous la forme

$\phi_R(t, z, y)$ ⁶ les équations précédentes sont réécrites

$$\begin{aligned} & \frac{\partial \phi_R}{\partial t} - U\left(1 - \frac{z}{R}\right)\phi_R' - e^{-2z/R}(\phi_R K(\phi_R)\Sigma_\phi \phi_R')' \\ & - e^{-2z/R} \frac{\partial}{\partial y} \phi_R K(\phi_R)\Sigma_\phi \frac{\partial}{\partial y} \phi_R = \Gamma, \end{aligned} \quad (2.95)$$

$$e^{-2z/R} n_R'' + e^{-2z/R} \frac{\partial n_R}{\partial y} - \beta_1 \phi_R n_R + \beta_2 (1 - n_R) = 0, \quad (2.96)$$

$$e^{-2z/R} m_R'' + e^{-2z/R} \frac{\partial m_R}{\partial y} + \phi - \alpha m = 0, \quad (2.97)$$

où $(\cdot)' = \partial(\cdot)/\partial z$.

2.2.2.1 Propriété des solutions à symétrie circulaire

Les simulations numériques montrent que des solutions ϕ_0 à symétrie circulaire existent, satisfaisant $\partial\phi_0/\partial t = \partial\phi_0/\partial y = 0$ dans l'équation 2.92. Après un court régime transitoire, un centre quiescent ou nécrotique se forme au centre de la tumeur et les concentrations Φ_0 , M_0 et N_0 convergent rapidement vers une valeur limite finie. Comme pour le problème plan, une analyse asymptotique au centre de la tumeur donne $\Phi_0 = \phi_{inhib}$ dans le régime (CI), $\Phi_0 = \alpha/\delta$ et $M_0 = 1/\delta$ dans le régime (DI) et $\Phi_0 = (\beta_2/\beta_1)(\delta^{-1} - 1)$ et $N_0 = \delta$ dans le régime (DN). Les simulations indiquent que la fonction $\phi_0(r)$ décroît de manière monotone vers le bord de la tumeur lorsque $\Phi_0 > \phi_e$ et qu'elle atteint un maximum en $0 < r_m < R$ lorsque $\Phi_0 < \phi_e$. Dans tous les cas la prolifération est concentrée dans la partie périphérique de la tumeur, d'épaisseur quasi-constante l_p .

2.2.2.2 Analyse de stabilité linéaire sur un front circulaire

Comme pour le front plan, considérons une perturbation infinitésimal $R_b(\theta) = R + \epsilon \cos(\kappa R \theta)$ du contour de la solution à symétrie circulaire ϕ_0, m_0, n_0 . Après application de la transformation conforme cette perturbation est écrite

$$z_b = \epsilon \cos(\kappa y) e^{\lambda t}, \quad (2.98)$$

$$\phi(z, y, t) = \phi_0(z) + \epsilon f(z) \cos(\kappa y) e^{\lambda t}, \quad (2.99)$$

$$m(z, y, t) = m_0(z) + \epsilon p(z) \cos(\kappa y) e^{\lambda t}, \quad (2.100)$$

$$n(z, y, t) = n_0(z) + \epsilon g(z) \cos(\kappa y) e^{\lambda t}, \quad (2.101)$$

où $z_b = R \ln(R_b(\theta)/R)$ avec $R_b(\theta) = R + \epsilon \cos(\kappa R \theta)$ la frontière de la tumeur. A l'ordre ϵ l'équation 2.95 donne l'équation pour $f(z)$

$$\lambda f - U\left(1 - \frac{z}{R}\right)f' - e^{-2z/R}(\phi_0 K(\phi_0)\Sigma_\phi f)'' + \kappa^2 e^{-2z/R} \phi_0 K(\phi_0)\Sigma_\phi f - \Gamma_\phi f = \Gamma_N g + \Gamma_I h, \quad (2.102)$$

6. L'hypothèse de solution adiabatique est traduite ici par $\partial\phi_R/\partial R \ll 1$, de même pour les fonction $n_R(t, z, y)$ et $m_R(t, z, y)$

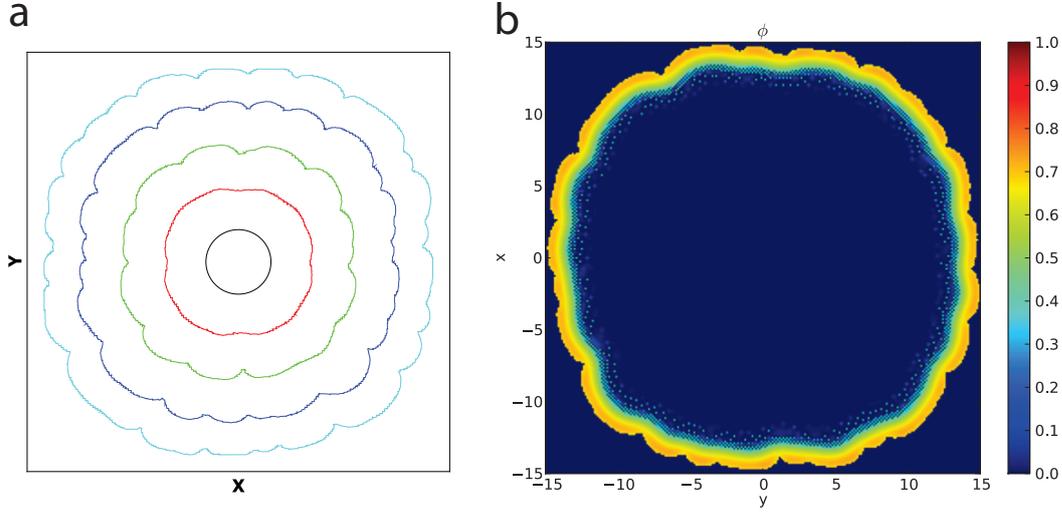


Figure 2.10 – Instabilité de contour se développant sur une tumeur en croissance radiale initialement circulaire, dans le régime (DN). (a) contour de la tumeur à $t = 0$, $t = 10$, $t = 20$, $t = 30$ et $t = 40$, du plus petit au plus grand diamètre. On peut distinguer l'apparition d'une ondulation ayant une longueur d'onde typique bien définie. (b) fraction volumique cellulaire ϕ à $t = 40$. $\beta_1 = 4$, $\beta_2 = 0$, $\phi_e = 0.6$, $\delta = 0.4$.

avec les conditions aux limites à l'ordre ϵ en $z = 0$

$$K(\phi)\Sigma_\phi \left(\phi_0''(0) - \frac{\phi_0'(0)}{R} + f'(0) \right) = -\lambda, \quad (2.103)$$

$$f(0) = -\phi_0'(0). \quad (2.104)$$

L'équation 2.102 peut être mise sous la forme d'une équation de Schrödinger avec le changement de fonction $\hat{f} = G \exp(-\int_z^0 U(1 - z'/R)e^{2z'/R}/(2G)dz')f$ où $G = \phi_0 K(\phi)\Sigma_\phi$

$$\hat{f}'' - (\kappa^2 + \zeta_{\lambda,R}(z))\hat{f} = 0, \quad (2.105)$$

$$\zeta_{\lambda,R}(z) = \frac{U(1 - \frac{z}{R})G'e^{2z/R}}{2G^2} + \frac{U(1 - \frac{2z}{R})e^{2z/R}}{2RG}, \quad (2.106)$$

$$+ \frac{1}{4} \left(\frac{U(1 - \frac{z}{R})e^{2z/R}}{G} \right)^2 - \frac{\Gamma_\phi - \lambda}{G} e^{2z/R}. \quad (2.107)$$

Les termes du membre de droite de l'équation 2.105 ont été négligés suite aux arguments avancés dans la section 2.2.1.4.

Sur un contour fini la longueur d'onde Λ des perturbations est bornée, on ne considère donc pas la limite de très grandes longueurs d'onde κ . Cette limite peut être éventuellement étudiée dans le cas de tumeurs de grand rayon, mais la croissance est alors comparable au cas de la croissance plane considérée dans la partie 2.2.1.

2.2.2.3 Limite des courtes longueurs d'ondes

Comme dans la section 2.2.1.4 la stabilité des solutions à croissance symétrique dans le domaine des courtes longueurs d'ondes peut être obtenue facilement en analysant l'équation 2.105 pour $\kappa \rightarrow +\infty$. Au premier ordre en κ la solution satisfaisant les conditions aux limites est

$$\hat{f}(z) = -\phi'_0(0)\exp(\kappa z) \quad (2.108)$$

et le taux de croissance de la perturbation est donné par l'équation 2.103 prise au premier ordre en κ

$$\lambda = K(\phi)\Sigma_\phi\phi'_0(0)\kappa = -U\kappa \quad (2.109)$$

Comme précédemment le domaine de courtes longueurs d'ondes est toujours stable pour les tumeurs en croissance ($U > 0$) et toujours instable pour les tumeurs en régression ($U < 0$).

2.2.2.4 Instabilité à longueur d'onde finie

Cherchons maintenant les racines de la fonction $\lambda(\kappa)$ en considérant l'équation 2.105 avec $\lambda = 0$. Le cas des tumeurs en régression, à la croissance toujours instable, n'est pas étudié ici et la vitesse du front U est supposé positive. Comme dans le cas de la croissance plane une solution approchée peut être trouvée par la méthode WKB. Notons que la valeur du potentiel au bord de la tumeur $\zeta_{0,R}(0)$ est ici une fonction décroissante du rayon R , large et positive au début de la croissance ($\zeta_{0,R}(z) \sim 1/R$ pour $R \ll 1$) et négative lorsque le rayon est supérieur à un rayon $1/R_c = 2(\gamma - \delta)/U - G'/G - U/(2G)$. Cette valeur au bord peut donc être réécrite

$$\zeta_{0,R}(0) = \frac{U}{2G} \left(\frac{1}{R} - \frac{1}{R_c} \right) \quad (2.110)$$

Comme dans le cas plan il existe potentiellement deux solutions non divergentes au premier ordre du développement WKB

$$\hat{f}(z) = \hat{f}(0) \exp\left(-\int_z^0 \sqrt{\kappa_1^2 + \zeta_{0,R}(z')} dz'\right), \quad \kappa^2 > -\zeta_{0,R}(0), \quad (2.111)$$

$$\hat{f}(z) = \hat{f}(0) \frac{\sin(S(z) + \pi/4)}{\sin(S(0) + \pi/4)}, \quad \kappa^2 < -\zeta_{0,R}(0), \quad (2.112)$$

avec $S(z) = \int_{z_t}^z \sqrt{-\kappa^2 - \zeta_{0,R}(z')} dz'$ et $\zeta_{0,R}(z_t) = 0$ la première annulation du potentiel près du bord de la tumeur (figure 2.7), la deuxième solution n'existant que pour $R > R_c$. Ces solutions doivent satisfaire les conditions aux limites données par les équations 2.103 et 2.104 qui peuvent être réécrites sous la forme

$$\frac{\hat{f}'(0)}{\hat{f}(0)} = -\frac{\phi'_0(0)}{2\phi_0(0)}(T - 1) - \frac{1}{R}, \quad (2.113)$$

avec le paramètre de contrôle $T = -2\Gamma/(U\phi'_0(0))$ (calcul similaire au cas du front plan détaillé dans la section 2.2.1.5). Les deux racines potentielles $\kappa_1 > \kappa_2$ solutions de $\lambda(\kappa) = 0$ sont donc

donnée par

$$\sqrt{\kappa_1^2 + \zeta_{0,R}(0)} = -\frac{\phi'_0}{2\phi_0(0)}(T-1) - \frac{1}{R}, \quad (2.114)$$

$$\sqrt{-\kappa_2^2 - \zeta_{0,R}(0)} \cotan \left(\int_{z_t}^0 \sqrt{-\kappa_2^2 - \zeta_{0,R}(z)} dz + \frac{\pi}{4} \right) = -\frac{\phi'_0}{2\phi_0(0)}(T-1) - \frac{1}{R}. \quad (2.115)$$

Au voisinage du seuil de stabilité $\kappa_1 \rightarrow \kappa_0$ et $\kappa_2 \rightarrow \kappa_0$ (racine double) et les termes de gauche sont positifs (le point tournant z_t tend vers 0 pour $\kappa_2 \rightarrow \kappa_0$). Une condition nécessaire pour l'existence de ces racines est donc

$$\frac{1}{R} < -\frac{\phi'_0}{2\phi_0}(T-1) = \frac{1}{R_e}. \quad (2.116)$$

Pour $T > 1$ il existe ainsi un rayon seuil R_e tel que le front de la tumeur devient potentiellement instable pour $R > R_e$. Montrons maintenant que cette condition est suffisante. Le signe de $\zeta_{0,R}$ est donné par $1/R - 1/R_e$ et

$$\frac{1}{R_c} = 2 \frac{\Gamma}{U\phi_0} - \frac{\phi'_0}{2\phi_0} - \frac{K_\phi \phi'_0}{K} - \frac{\Sigma_{\phi,\phi} \phi'_0}{\Sigma_\phi} > \frac{1}{R_e}. \quad (2.117)$$

Pour $T > 1$ et $R > R_e$ la fonction $\zeta_{0,R}$ est donc négative et les solutions κ_1 et κ_2 , données respectivement par les équations 2.114 et 2.115, existent.

En conclusion, pour $T > 1$ il existe un rayon seuil R_e tel que la croissance radiale est stable pour $R < R_e$ et devient instable lorsque $R > R_e$. Ce rayon seuil devient infini lorsque $T \rightarrow 1^+$ et la croissance est toujours stable pour $T \leq 1$. Pour $T \gg 1$ ce résultat prédit une déstabilisation du bord de la tumeur pour des faibles rayons. Notons cependant que cette analyse n'est valable qu'un fois l'état de croissance stationnaire ϕ_0 atteint, avec le développement d'un coeur quiescent ou nécrotique. Le rayon de la tumeur doit donc être plus grand que la taille l_p de la zone proliférative (section 2.2.1.1) pour pouvoir appliquer ces résultats.

2.2.3 Propriétés de l'instabilité

Pour les tumeurs en croissance la stabilité du contour circulaire est contrôlée par un paramètre T donné en unités physiques :

$$T = \frac{2\Gamma K(\phi_e)\Sigma_\phi(\phi_e)}{V_f^2}, \quad (2.118)$$

des ondulations de longueur d'onde finie Λ apparaissant sur le contour pour $T > 1$. Cette expression montre qu'une forte prolifération cellulaire au bord de la tumeur (Γ) et une forte adhésion cellulaire (Σ) favorisent l'apparition de cette instabilité. Ce résultat est cohérent avec ceux obtenus précédemment pour les modèles à une phase décrits section 1.2.1.1. Byrne et Chaplain [147] trouvent ainsi une instabilité de contour contrôlée par une compétition entre une force d'expansion due à la prolifération cellulaire et une force de cohésion due à l'adhésion

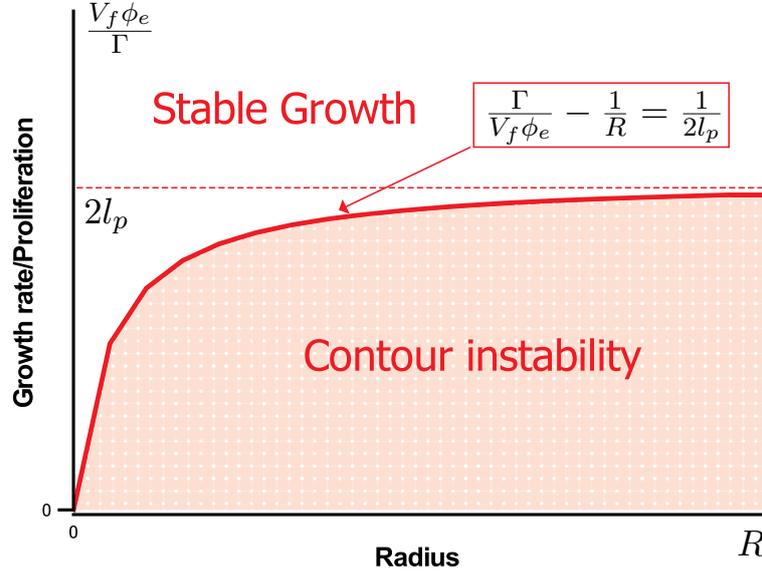


Figure 2.11 – Diagramme de stabilité du contour circulaire d’une tumeur en croissance en fonction de son rayon R , de sa vitesse de croissance V_f et du taux de prolifération cellulaire moyen au bord de la tumeur Γ/ϕ_e . Le contour de tumeurs en régression ($V_f < 0$) est toujours instable.

cellulaire. De la même manière, Cristini *et al.* [204] identifient deux paramètres représentant le rapport entre mitose et apoptose et le rapport entre le taux de prolifération et taux de relaxation, trouvant un bon accord avec la croissance des sphéroïdes de glioblastomes dans les expériences de Fieboes *et al.* [231]. L’expression 2.118 prédit également que les tumeurs à faible vitesse de croissance (V_f) sont plus instables. Une forme plus facile d’interprétation peut être donnée pour le paramètre de contrôle en utilisant la relation d’échelle $\phi'_0(0) \sim -\phi_e/l_p$ avec l_p la taille de la zone de prolifération

$$T \sim \frac{2\Gamma l_p}{V_f \phi_e}. \quad (2.119)$$

Cette forme peut être interprétée comme le rapport entre le taux de création de masse dans la région proliférante (Γl_p) et le taux d’évacuation de cette masse ($V_f \phi_e$). Cette interprétation est notamment cohérente avec le modèle de croissance élastique développé par Dervaux et Ben Amar [162]. En considérant une croissance localisée dans une zone annulaire d’épaisseur l_p à la périphérie d’un disque élastique ils montrent l’existence d’une instabilité de contour contrôlée par le taux de variation de volume g de la zone en croissance. Ce paramètre de contrôle peut être estimé par $\Gamma \tau_c$ avec $\tau_c = l_p/V_f$ le temps caractéristique d’évacuation de la masse créée (relaxation), aboutissant à un paramètre de contrôle $\Gamma l_p/V_f$ très similaire à celui trouvé dans l’équation 2.119.

Pour $T > 1$ la déstabilisation du contour a lieu lorsque le rayon de la tumeur dépasse un

Morphologie	Contour stable	Contour instable (longueur d'onde des ondulations)
Paramètre de contrôle T	< 1	> 1
Rayon de la tumeur R	$< R_e$	$> R_e$ (Λ décroît avec R)
Adhésion cellulaire Σ	faible	forte ($\Lambda \sim l_p$)
Prolifération cellulaire Γ	faible	forte ($\lambda \sim l_p$)
Vitesse de croissance V_f	rapide	lente ($\Lambda \sim l_p$) regression ($\Lambda \ll l_p$)

Tableau 2.2 – Stabilité de la croissance circulaire d'une tumeur dans notre modèle à deux phases. Le phénotype des cellules, interactions mécaniques (Σ) et tau de prolifération Γ par exemple, sont relié aux propriétés macroscopiques de la tumeur, vitesse de croissance V_f , rayon R , taille de la zone proliférative l_p ou encore longueur d'onde des ondulations sur le contour de la tumeur Λ .

rayon seuil R_e , donné en unités physique par

$$R_e = \frac{2K(\phi)\Sigma\phi_e}{V_f(T-1)}. \quad (2.120)$$

En utilisant la même relation d'échelle que précédemment $\phi'_0(0) \sim -\phi_e/l_p$, ce rayon peut être réécrit sous la forme

$$R_e \sim \frac{2l_p}{T-1}. \quad (2.121)$$

Le diagramme de stabilité représenté sur la figure 2.11 montre ainsi l'évolution de la stabilité du contour circulaire avec le rayon R de la tumeur en fonction du paramètre de contrôle T . Un comportement similaire, abaissement du seuil de stabilité avec le rayon de la tumeur, a été également trouvé par Pham *et al.* [232] dans un modèle à une phase.

Près du seuil de l'instabilité la longueur d'onde des perturbations se développant sur le contour est donnée par $\Lambda_0 = 2\pi/\kappa_0 = 2\pi/\sqrt{-\zeta_{0,R}(0)}$. Un ordre de grandeur de $\zeta_{0,R}(0)$ est donné par $(\phi'_0/\phi_0)^2 \sim 1/l_p^2$ et la longueur d'onde sélectionnée est donc comparable à la taille de la zone proliférante l_p

$$\Lambda_0 \sim 2\pi l_p. \quad (2.122)$$

L'expression de $\zeta_{0,R}(0)$ (équation 2.110) indique également que Λ_0 est une fonction décroissante de R avec $\Lambda_0 \gg 1$ pour $R \gtrsim R_c$ et $\Lambda_0 \sim 2\pi l_p$ pour $R \gg R_c$. Cette décroissance de la longueur d'onde des ondulations du contour avec le rayon de la tumeur peut être à nouveau rapproché des résultats obtenus par Dervaux et Ben Amar pour leur modèle de croissance élastique [162].

Finalement la perturbation \hat{f} décroît exponentiellement vers le centre de la tumeur et est ainsi localisée dans une région externe de taille typique l_p ⁷.

7. Le domaine $\zeta_0 < 0$ correspond à la région où le terme Γ_ϕ/G dans l'expression de ζ_0 est négligeable ou négatif, son ordre de grandeur étant donné par l_p . La perturbation \hat{f} décroît exponentiellement en dehors de cette zone.

2.3 Conclusion

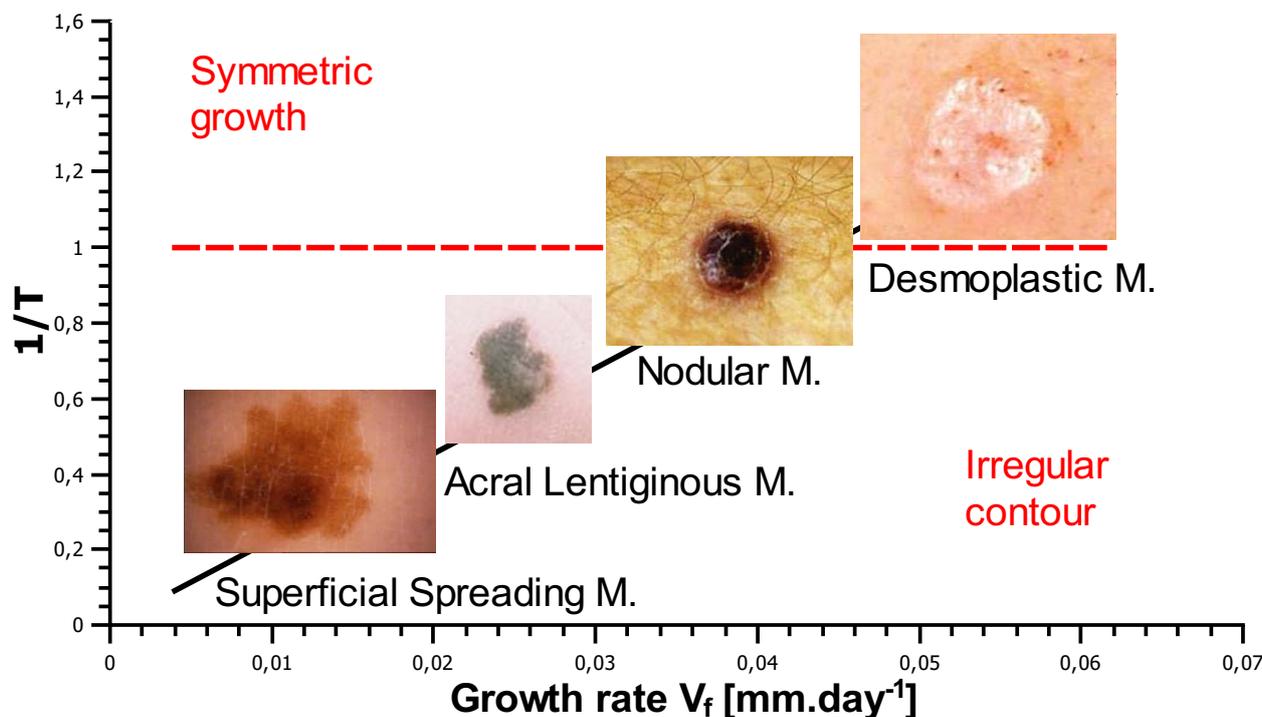


Figure 2.12 – Estimation du paramètre de contrôle T pour des mélanomes à croissance lente (mélanome à extension superficielle et mélanome acral-lentigineux) et des mélanomes à croissance rapide (mélanomes nodulaire et desmoplastiques). Les vitesses de croissance médianes sont tirées de [72] et les paramètres du modèle issus de la littérature sont reportés table 1.2. Cliniquement les mélanomes à croissance rapide avec $T < 1$ sont caractérisés par une croissance symétrique et les mélanomes à croissance lente avec $T > 1$ sont souvent asymétriques. Les images sont issues de la Skin Cancer Foundation et des travaux du Dr. P. Guitera.

On a développé dans ce chapitre un modèle à deux phases fluides en couche mince pour décrire la croissance précoce du mélanome dans l'épiderme. Ce modèle prend en compte trois mécanismes de régulation de la croissance cellulaire : inhibition de contact, inhibition par la diffusion d'une molécule synthétisée par les cellules et inhibition par manque de nutriments. La diffusion horizontale (au sein de l'épiderme) et verticale (avec le derme et la surface cutanée) sont prises en compte pour les deux types de molécules. La géométrie mince de l'épiderme permet d'obtenir un modèle 2D dans une limite de lubrification, donné par les équations 2.29, 2.30, 2.31 et 2.32. La croissance d'une tumeur circulaire est d'abord étudiée numériquement. Après un état transitoire initial on montre ainsi que la vitesse de croissance est constante et que la prolifération cellulaire est localisée dans une couche externe de taille l_p , dont un ordre de grandeur est donné par des arguments d'échelle. On prouve, numériquement et analytiquement, que le contour circulaire d'une telle tumeur peut être instable. En effectuant une analyse de stabilité linéaire avec une méthode WKB, on prouve que le contour des mélanomes en régression

est toujours instable face aux perturbations de courtes longueurs d'onde et on met en évidence l'existence d'un paramètre T contrôlant l'apparition d'ondulations de longueur d'onde finie Λ sur le contour des mélanomes en croissance. En particulier une forte prolifération cellulaire Γ , une forte adhésion cellulaire Σ et une faible vitesse de croissance V_f sont identifiés comme étant des facteurs déstabilisants. Au-delà du seuil de stabilité ($T > 1$) on prouve l'existence d'un rayon seuil R_e tel que le contour est symétrique pour $R < R_e$ et perturbé pour $R > R_e$. En utilisant des arguments d'échelle on montre que la longueur d'onde des ondulations est comparable à la taille de la zone proliférante l_p et que la perturbation est confinée dans la partie externe de la tumeur. Finalement on montre que la longueur d'onde Λ décroît avec le rayon de la tumeur R et converge vers une valeur asymptotique non nulle. Ces résultats sont cohérents et complètent ceux obtenus avec des modèles de croissance à une phase [147, 204, 231, 232] et des modèles de croissance élastiques [162]. Les résultats de cette analyse de stabilité sont valables de manière générale pour toute expression particulière choisie pour les fonctions de prolifération Γ et d'adhésion cellulaire Σ vérifiant les hypothèses biologiques et physiques du modèle. Appliquée ici au cas du mélanome, la méthode développée ici peut être adaptée et ouvre également la voie à l'étude de stabilité d'autres modèles multiphasés. L'étude de stabilité analytique de solutions d'équations aux dérivées partielles n'est en général possible analytiquement que pour des solutions uniformes [233] ou dans la limite des grandes et des petites longueurs d'onde [234]. Dans les cas plus généraux la stabilité est étudiée numériquement [235]. A notre connaissance la méthode développée ici a donc permis la première résolution analytique sur l'ensemble du spectre de la stabilité d'une solution non uniforme pour une équation aux dérivées partielles, et ouvre ainsi la voie à la résolution d'autres problèmes basés sur ce type d'équations.

De manière intéressante le paramètre de contrôle T prédit une importante corrélation entre la vitesse de croissance du mélanome et la stabilité de son contour, les mélanomes à croissance rapide devant être plus stables et les mélanomes en régression devant présenter des ondulations de petite longueur d'onde. Ces résultats sont consistants avec les observations cliniques de Liu *et al.* [72] et d'Argenziano *et al.* [236] sur les mélanomes à croissance rapide et lente respectivement. L'instabilité des mélanomes en régression permet quant à elle de mieux comprendre la forme cicatricielle des zones de régression (section 1.1.3.2). Les données cliniques reportées (tableau 1.2) permettent d'estimer le paramètre de contrôle T pour différentes vitesses de croissance. On trouve $T < 1$ pour les mélanomes à croissance rapide ($V_f > 1.5$ mm par mois pour les mélanomes nodulaires) et $T > 1$ pour les mélanomes à croissance lente ($V_f < 0.4$ mm par mois pour les mélanomes à extension superficielle), en accord avec la morphologie observée pour les différents types de mélanomes (table 2.3 et figure 2.12). Notons que les mélanomes nodulaires et desmoplastiques croissent principalement dans le derme, mais notre modèle parvient à capturer le comportement de ces systèmes. Les données expérimentales reportées à la section 1.1 donnent une estimation de $\Lambda = 0.43 - 2.2$ mm, comparable avec les observations cliniques et compatible avec les hypothèses d'un modèle continu, la taille typique d'une cellule de mélanome étant $6 - 20\mu\text{m}$ [67].

Vitesse de croissance [mm jour ⁻¹]	Paramètre de contrôle T	Rayon critique R_e [mm]
0.004 (median SSM)	11 – 18	0.021 – 0.022
0.011 (SSM)	4 – 6.5	0.065 – 0.073
0.0043 (median LMM)	10 – 17	0.023 – 0.024
0.013 (median ALM)	3.4 – 5.5	0.079 – 0.092
0.016 (median NM)	2.75 – 4.5	0.1 – 0.13
0.049 (NM à croissance rapide)	0.9 – 1.5	> 0.77
0.062 (DM à croissance rapide)	0.71 – 1.2	> 2.2

Tableau 2.3 – Abbreviations : mélanome à extension superficielle (superficial spreading melanoma SSM), lentigo maligna (LMM), mélanome acral-lentigineux (ALM), mélanome nodulaire (NM) and mélanome desmoplastique (DM). Le paramètre T est estimé à partir de l'équation 2.119 dans le régime (DN) et R à partir de l'équation 2.121. Les vitesses de croissance reportées ici sont issus de [72, 236] et les valeurs des paramètres utilisés sont $\gamma = 0.2 \text{ jours}^{-1}$ et $l_p = 0.11 - 0.18\text{mm}$ (tableau 1.2).

Chapitre 3

Séparation de phase

Après s'être intéressé dans le chapitre précédant au patron global des tumeurs mélanocytaires, arrêtons-nous maintenant sur les microstructures présentes au sein de celle-ci. On a en particulier mentionné dans le chapitre 1 que les mélanomes étaient souvent caractérisés par la présence de points ou de globules pigmentés irrégulièrement répartis à l'intérieur de la lésion. On s'intéresse dans ce chapitre au mécanisme de formation de ces microstructures qui possèdent une place importante dans les méthodes de diagnostic différentiel.

Le concept de séparation de phase en biologie est introduit dans la partie 3.1 et on montre dans la partie 3.2 comment ce phénomène apparaît dans le modèle à deux phases considéré précédemment et permet de mieux comprendre la formation des microstructures des tumeurs cutanées.

3.1 Introduction : séparation de phase en biologie

On appelle ici séparation de phase l'organisation spontanée d'un mélange de cellules de types différents en plusieurs régions constituées de cellules de type identique. Ce phénomène est remarquablement illustré par l'expérience de Townes et Holtfreter [176] sur des cellules embryonnaire d'amphibien : des cellules issues de la plaque neurale et de l'épiderme, désagrégées et mélangées *in vitro*, se réorganisent en 20h pour former une masse centrale homogène de cellules médullaires entourée d'un tissu épidermique (figure 1.17). L'hypothèse dite de l'adhésion différentielle explique cette séparation de phase par une analogie avec la séparation de phase classique dans les fluides non miscibles : les cellules se réorganisent de façon à maximiser leur énergie d'adhésion homotypique¹ et hétérotypiques², donnée par le nombre et la nature des molécules d'adhésion exprimées à la surface des cellules. Dans le cas non miscible, les adhésions hétérotypiques sont trop faibles et les cellules de même type ont tendance à s'agréger. Les expériences *in vitro* montrent que la dynamique de ces agrégats est alors similaire à celle trouvée dans la séparation de phase classique : arrondissement des amas irréguliers et coalescence des amas de même type [237]. On notera également qu'il est possible de définir une tension de surface due aux différences d'adhésion cellulaire. L'hypothèse d'adhésion différentielle est aujourd'hui largement acceptée et supportée par des mesures physiques directes de la tension

1. entre cellules de même type
2. entre cellules de type différents

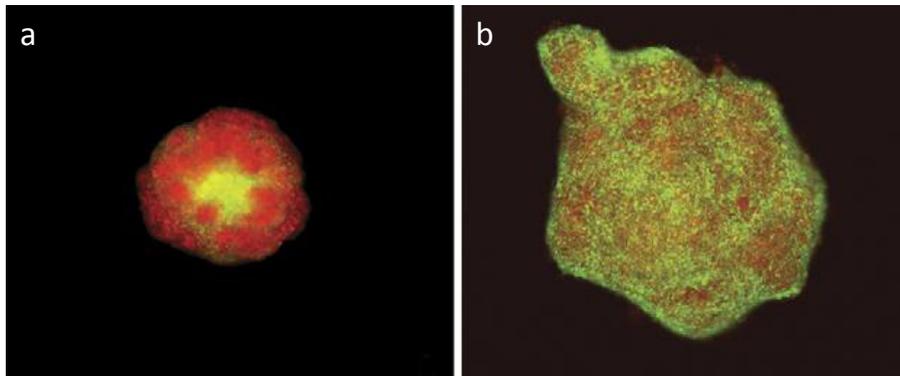


Figure 3.1 – Coculture de fibroblastes (vert) et de cellules de cancer de la prostate (rouge), non invasives (a) et très invasives (b). Après 24h les cellules non invasives se séparent des fibroblastes (a) alors que les cellules invasives restent mélangées (b). Figure tirée de [237].

de surface. On pourra ainsi citer le travail de Foty et Steinberg [238] démontrant *in vitro* la proportionnalité entre le nombre de cadhérines exprimées à la surface des cellules et la tension de surface de l'amas cellulaire. Les auteurs montrent également qu'une séparation de phase peut être provoquée par une faible baisse de l'expression des cadhérines dans une sous population de cellules autrement identiques. De manière générale on utilisera dans ce chapitre le vocabulaire de la séparation de phase des fluides classiques pour décrire les tissus biologiques.

L'importance de la séparation de phase par adhésion différentielle a été soulignée dans des contextes biologiques variés. En embryologie il a ainsi été montré *in vivo* que l'expression des cadhérines variait suivant le type cellulaire considéré, permettant ainsi la ségrégation des tissus et la formation d'une frontière bien définie entre ceux-ci [239, 240]. Dans les organismes développés les différences d'adhésion jouent également un rôle important dans le maintien de l'organisation des tissus et le développement de pathologies [241]. Dans le cadre du cancer de la prostate, la transition vers un état invasif a ainsi récemment été associée à une diminution de la cohésion entre cellules tumorales permettant à la tumeur de devenir miscible dans les tissus environnants [242] (figure 3.1). Cette hypothèse est supportée par les expériences de Winters *et al.* qui montrent *in vitro* une forte corrélation inverse entre la tension de surface d'un sphéroïde de cellules tumorales et son potentiel d'invasion. Finalement mentionnons également l'utilisation de l'adhésion différentielle comme principe constructeur en ingénierie tissulaire. Neagu *et al.* [243] illustrent élégamment cette technique en utilisant une bioimprimante pour fabriquer des structures tubulaires vivantes composées de deux phases cellulaires. Ils parviennent ainsi à obtenir différentes géométries, uniquement en contrôlant les interactions entre cellules et par conséquent leur auto-organisation en deux phases séparées.

Le cas du mélanome est différent du cas du cancer de la prostate cité précédemment. Dans une peau saine les mélanocytes sont naturellement isolés, interagissant de préférence avec les kératinocytes plutôt qu'avec leurs homologues. Comme décrit dans la partie 1.1.2.4 la progression du mélanome est associée à une diminution de l'affinité des mélanocytes avec les kératinocytes et une augmentation de l'affinité avec leurs homologues, correspondant à des changements du niveau d'expression des molécules d'adhésion pour les deux types d'interactions [33]. Ainsi on s'attend à ce que les mélanocytes et les kératinocytes passent d'un état miscible à un état non

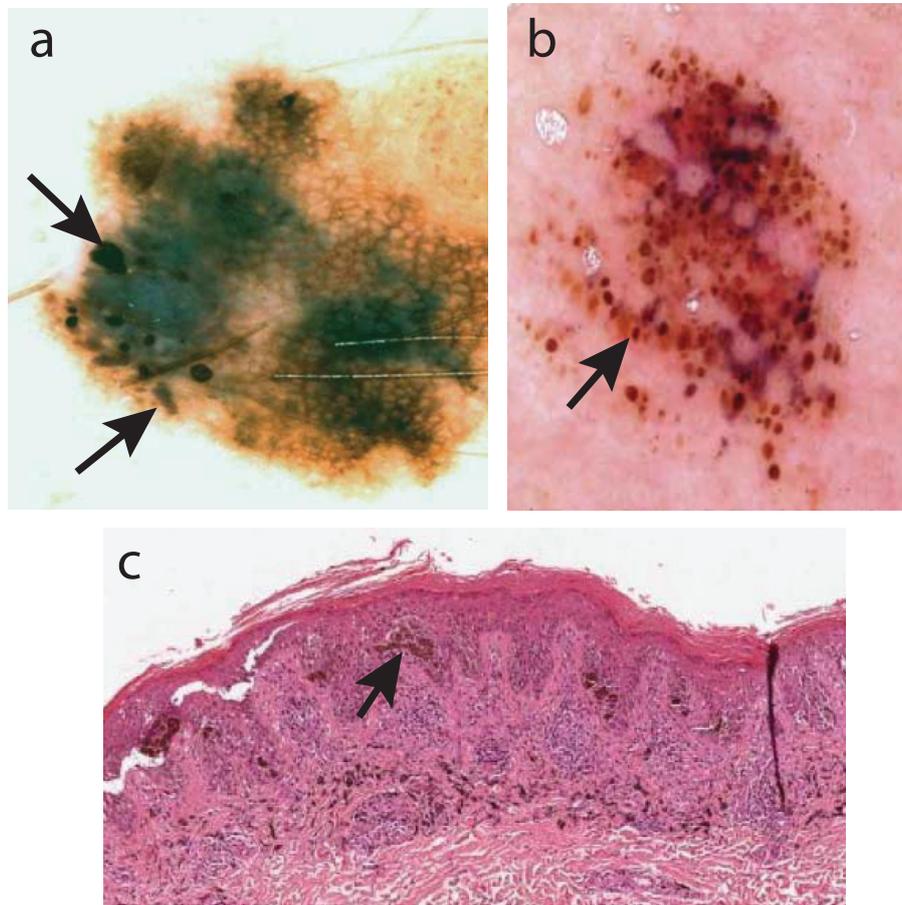


Figure 3.2 – (a) mélanome présentant des globules de différentes tailles et forme, distribués de manière irrégulière. (b) naevus présentant des globules répartis régulièrement. (c) coupe histopathologie d'un naevus montrant la présence d'agrégats de mélanocytes. Les photos (a) et (b) sont tirée de [244] et la photo (c) est donnée par Giovanni Pellacani.

miscible. Intéressons nous maintenant à l'aspect des lésions mélanocytaires reportées dans la littérature médicale. En dermoscopie il est souvent observé, dans les naevi et les mélanomes, des microstructures décrites comme des globules ou des points pigmentés (figure 3.2). La pigmentation, la taille, la forme, et la répartition de ces globules sont des paramètres importants pour identifier un mélanome, ceux-ci étant généralement associés à des globules très pigmentés, convexes, variant significativement en taille et en forme et distribués de manière irrégulière dans la lésion [244]. Associé à ces globules, on peut fréquemment observer dans les coupes histologiques des agrégats de mélanocytes dans le derme et dans l'épiderme inférieur (figure 3.2c), et éventuellement dans l'épiderme supérieur dans le cas du mélanome, les agrégats plus profonds étant généralement plus larges.

Dans le but de comprendre le mécanisme de formation de ces agrégats de mélanocytes, on étudie ici la possibilité d'une séparation de phase dans le modèle à deux phases introduit dans le chapitre 1 et développé dans le chapitre 2.

3.2 Décomposition spinodale dans les modèles multiphasés

Comme dans le chapitre précédant on considère un mélange à deux phases constituées des cellules tumorales (indice c) et d'un fluide interstitiel (indice l), contenant les autres cellules tels les kératinocytes non représentés explicitement ici. On se limite ici à l'étude d'une prolifération régulée par la concentration en nutriments diffusant dans le fluide interstitiel. Rappelons les équations 1.29, 1.30 et 1.31 et obtenues dans le chapitre 1

$$\frac{\partial \phi_c}{\partial t} + \nabla \cdot (\phi_c \mathbf{v}_c) = \Gamma_c(\phi_c, n), \quad (3.1)$$

$$\mathbf{v}_c = -K(\phi_c) \nabla (\Sigma(\phi_c) - \epsilon^2 \Delta \phi_c), \quad (3.2)$$

$$0 = \nabla \cdot (D_n \nabla n) + S_n, \quad (3.3)$$

où on a négligé la viscosité μ de la phase cellulaire. On choisit pour les termes d'échange de matière des expressions simples satisfaisant les observations expérimentales résumées dans le chapitre 1 1.2.2.5

$$\Gamma_c = \gamma_c \phi_c (n/n_e - \delta_c), \quad (3.4)$$

$$S_n = -\delta_n \phi_c n + S(n_e - n), \quad (3.5)$$

avec γ_c le taux typique de prolifération cellulaire, $\gamma_c \delta_c$ le taux de mort cellulaire en l'absence de nutriments, δ_n le taux de consommation de nutriments par les cellules, S le taux de diffusion des nutriments depuis une source qui peut être les capillaires sanguins ou l'atmosphère (modèle en couche mince du chapitre 2), et n_e la concentration typique en nutriments dans cette source. Les valeurs typiques de ces constantes sont données dans le tableau 1.2.

On est particulièrement intéressé ici aux propriétés de la fonction Σ . On rappelle ici que les contraintes biophysiques imposent $\Sigma(0) = 0$ (pas de contrainte en l'absence de cellule), $\Sigma(\phi_c) < 0$ pour $\phi_c \ll 1$ (attraction à faible densité) et $\Sigma(\phi_c) \rightarrow +\infty$ pour $\phi_c \rightarrow 1$ (répulsion entropique). On considère ici une fonction $\Sigma(\phi_c)$ caractérisée par une fraction volumique d'équilibre $\phi_e > 0$ avec $\Sigma(\phi_c < \phi_e) < 0$ et $\Sigma(\phi_c > \phi_e) > 0$ et un minimum unique à $\phi^* < \phi_e$, représentée figure 1.20.

Afin d'analyser les équations et de réaliser les simulations numériques, on définit les quantités sans dimensions

$$\hat{x} = x/l_n, \quad \hat{n} = n/n_e, \quad \hat{t} = t\gamma, \quad (3.6)$$

$$\hat{f} = f/\chi, \quad \hat{K}(\phi_c) = (1 - \phi_c)^2, \quad (3.7)$$

$$D = \chi/(Ml_n^2 \gamma n_e), \quad \hat{\epsilon}^2 = \epsilon^2/(\chi l_n^2), \quad \beta = S/\delta_n, \quad (3.8)$$

avec $l_n = \sqrt{D_n/\delta_n}$ la longueur de pénétration des nutriments. En omettant dans la suite les chapeaux ($\hat{\cdot}$) et les indices de la phase cellulaire ($(\cdot)_c$) les équations du système peuvent être

3.3.2 Décomposition spinodale dans les modèles multiphases

réécrites avec les quantités sans dimensions

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} = D \nabla \cdot (\phi K(\phi) \nabla [\Sigma(\phi) - \epsilon^2 \Delta \phi]) + \phi(n - \delta), \quad (3.9)$$

$$\Delta n - \phi n + \beta(1 - n) = 0. \quad (3.10)$$

On considère dans cette partie un mélange initialement uniforme, avec une fraction volumique ϕ_0 , et on étudie la possibilité d'une séparation de phase analytiquement. L'auto-organisation du système est étudiée numériquement sur un système aux limites périodiques.

3.2.1 Décomposition spinodale sans échange de masse

3.2.1.1 Analyse de stabilité linéaire

En l'absence d'échange de masse entre les phases ($\Gamma_c = 0$) l'équation 3.9 peut être simplifiée en redimensionnant les échelles de temps et d'espace par $\hat{x} = x/\epsilon$ et $\hat{t} = tD/\epsilon$. En omettant à nouveau les chapeaux ($\hat{\cdot}$) on obtient alors l'équation

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} = \nabla \cdot (\phi K(\phi) \nabla [\Sigma(\phi) - \Delta \phi]). \quad (3.11)$$

On considère une perturbation infinitésimale autour d'une solution uniforme $\phi = \phi_0$ sous la forme

$$\phi = \phi_0 + \delta \phi \exp(\lambda t) \cos(kx). \quad (3.12)$$

En remplaçant cette expression dans l'équation 3.11, on obtient à l'ordre $\delta \phi$ le taux de croissance λ de la perturbation

$$\lambda = -D \phi_0 K(\phi_0) [k^2 \Sigma'(\phi_0) + \epsilon^2 k^4]. \quad (3.13)$$

Pour $d\Sigma/d\phi = \Sigma_\phi(\phi) < 0$, correspondant à la région $\phi_0 < \phi^*$, le mélange est donc instable dans le domaine des grandes longueurs d'onde $k < \sqrt{-\Sigma_\phi(\phi_0)}/\epsilon$ et le système est sujet à une décomposition spinodale pour toute valeur des paramètres ϵ et D . L'équation 3.13 est en effet similaire à l'équation phénoménologique pour la séparation de phase décrite par Puri *et al.* [245, 246], avec une mobilité dépendant $M(\phi)$ dépendant du paramètre d'ordre ϕ et correspondant ici à $\phi K(\phi)$. Notons que le paramètre D joue ici un rôle similaire à la température dans les modèles de séparation de phase classiques. Après un régime transitoire, les systèmes décrit par cette équation classique sont composés de domaines auto-similaires caractérisés par une longueur typique $L(t)$ qui augmente avec le temps. Etant donné les similarités avec le modèle multiphase discuté ici, on s'attend à observer les mêmes structures et les mêmes lois de croissance. Cependant notons que contrairement à Puri *et al.* [245] dans notre modèle l'équivalent de la mobilité, $\phi K(\phi)$, s'annule pour $\phi = 0$ dans un domaine autrement instable ($\Sigma_\phi(\phi) < 0$ pour $\phi \ll 1$), quelques différences pourraient donc apparaître. L'évolution du système après décomposition spinodale est étudiée numériquement dans la section suivante.

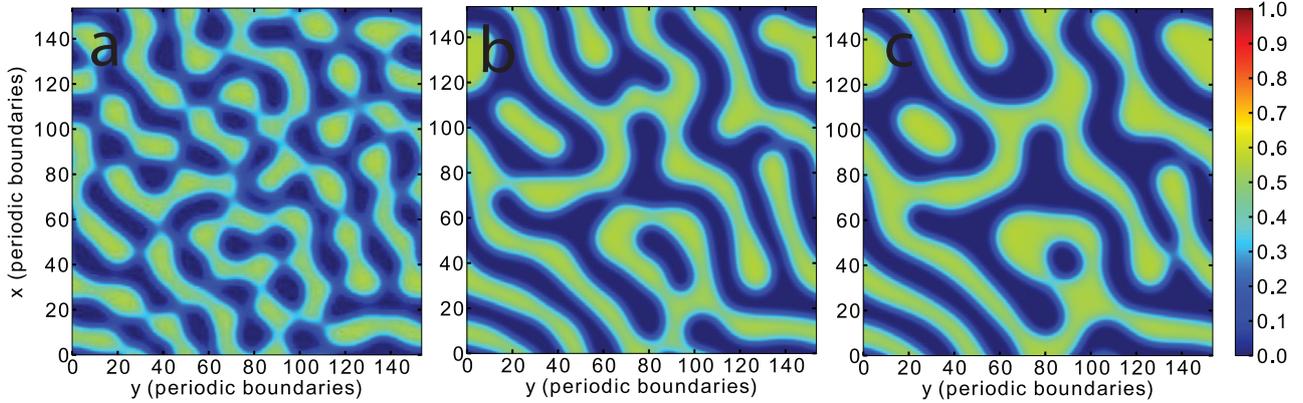


Figure 3.3 – Décomposition spinodale d’un système avec une fraction volumique initiale $\phi_0 = 0.25$ et sans échange de masse ($\Gamma_c = 0$). La simulation est représentée aux temps $t = 1000$ (a), $t = 18000$ (b) et $t = 28000$ (c). L’échelle de couleur représente la fraction volumique cellulaire ϕ . Les paramètres du modèle sont $\phi_e = 0.6$ et toutes les quantités sont sans dimensions.

3.2.1.2 Résultats numériques

Les simulations numériques de l’équation 3.11 sont réalisées dans un système à deux dimensions de taille $L \times L$ avec des conditions aux limites périodiques. La fraction volumique cellulaire est prise initialement homogène $\phi = \phi_0$ avec un bruit blanc d’amplitude $\phi_0/100$ pour permettre aux instabilités de se développer. Les équations sont discrétisées en utilisant un schéma explicite FTCS décrit dans l’annexe. On utilise pour Σ la forme phénoménologique suivante

$$\Sigma(\phi) = \frac{\phi^2(\phi - \phi_e)}{1 - \phi}, \quad (3.14)$$

où on choisit $\phi_e = 0.6$ pour les simulations numériques. L’équivalent de la mobilité $M(\phi) = \phi K(\phi)$ s’annule pour $\phi \rightarrow 0$ assurant que ϕ reste positif. Cependant les approximations numériques introduites par la discrétisation de l’équation 3.11 peuvent conduire à l’apparition de domaines $\phi < 0$. Pour résoudre ce problème on pose $\phi = 0$ lorsque ϕ devient négatif lors de la simulation. Si le pas utilisé pour la discrétisation est suffisamment faible (ici $\Delta x = 0.15$ et $\Delta t = 10^{-4}$) le paramètre d’ordre ϕ peut être considéré conservé (annexe).

La dynamique de la séparation de phase est représentée sur la figure 3.3 pour une condition initiale instable $\phi_0 = 0.25$. Après un régime transitoire, le système est composé de domaines de deux types, l’un vide de cellules tumorales ($\phi = 0$) et l’autre riche en cellules tumorales ($\phi = 0.54 \approx \phi_e$), organisés sous une forme labyrinthique. La frontière entre les domaines a une épaisseur donnée dans les unités physiques par $\sqrt{\epsilon/\chi}$, où on rappelle que χ représente une valeur typique de la pression Σ . Cette frontière est associée à une énergie de surface due au terme en $\nabla\phi$ dans l’expression de l’énergie libre donnée dans l’équation 1.16. L’évolution du système tend vers une minimisation de cette énergie en arrondissant et en fusionnant les domaines. La figure 3.4 montre l’état final typique atteint par le système pour une fraction volumique initiale faible, ici $\phi_0 = 0.15$. Les cellules tumorales forment un agrégat circulaire entouré d’une

3.3.2 Décomposition spinodale dans les modèles multiphases

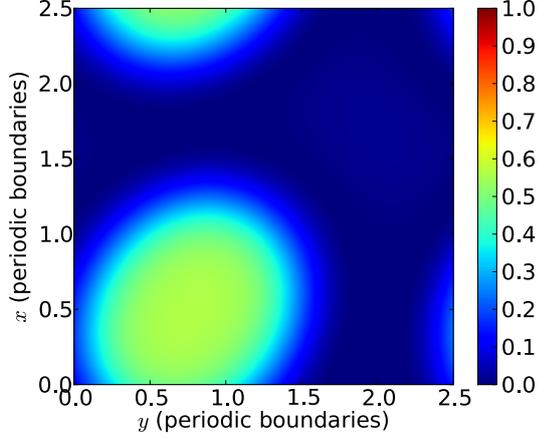


Figure 3.4 – Formation d’un agrégat de cellules tumorales entouré d’un domaine vide de cellules après une décomposition spinodale avec un état initiale homogène $\phi_0 = 0.15$ et sans échange de masse ($\Gamma_c = 0$). La simulation est représentée au temps $t = 201$ et pour les paramètres $\phi_e = 1$. L’échelle de couleur correspond à la fraction volumique cellulaire ϕ .

zone vide de cellules, état minimisant l’énergie du système. Sachant que le nombre de cellules dans le système est conservée ($\Gamma_c = 0$), la théorie de la décomposition spinodale classique prédit la géométrie du système en fonction de ϕ_0 [245, 247] : agrégats isolés de cellules pour $\phi_0 \ll 1$ et domaines vides isolés pour $\phi_0 \approx \phi^*$. Il existe de plus une fraction volumique critique, correspondant approximativement à $\phi_0/2$, tel que les domaines riches en cellules occupent la moitié de l’espace. Pour une fraction volumique inférieure (respectivement supérieure) à cette valeur critique des domaines labyrinthiques apparaissent pendant un régime transitoire avant de se réorganiser en agrégats de cellules circulaires isolés (respectivement en domaines circulaires vides isolés). La durée du régime transitoire labyrinthique diverge pour des fraction volumiques se rapprochant de cette valeur critique, expliquant ainsi les structures observées dans la figure 3.3 avec $\phi_0 = 0.25$ et $\phi_e/2 = 0.3$.

Pour continuer la comparaison avec les résultats de séparation de phase classique définissons de le facteur de structure

$$S(k, t) = \langle \tilde{\phi}(\mathbf{k}, t) \tilde{\phi}(\mathbf{k}, t)^* \rangle, \quad (3.15)$$

où $\tilde{\phi}$ représente la transformée de Fourier de ϕ , $(\cdot)^*$ le complexe conjugué et où la moyenne $\langle \cdot \rangle$ est prise sur les angles du vecteur d’onde \mathbf{k} . Cette fonction donne une définition de la longueur typique du système au temps t [245] (largeur des domaines labyrinthiques de la figure 3.3 ou diamètre de l’agrégat circulaire de la figure 3.4 par exemple)

$$L(t) = \left[\frac{\int_{\mathbf{k}} k S(k, t)}{\int_{\mathbf{k}} S(k, t)} \right]^{-1}. \quad (3.16)$$

Comme représenté dans la figure 3.5, au temps long le facteur de structure présente une évolution autosimilaire, comme dans les modèles classiques de séparation de phase. On pourra ainsi écrire

$$S(k, t) = L(t)^2 G(kL(t)), \quad (3.17)$$

avec G une fonction maitresse. L’interprétation de cette autosimilarité est que la forme des

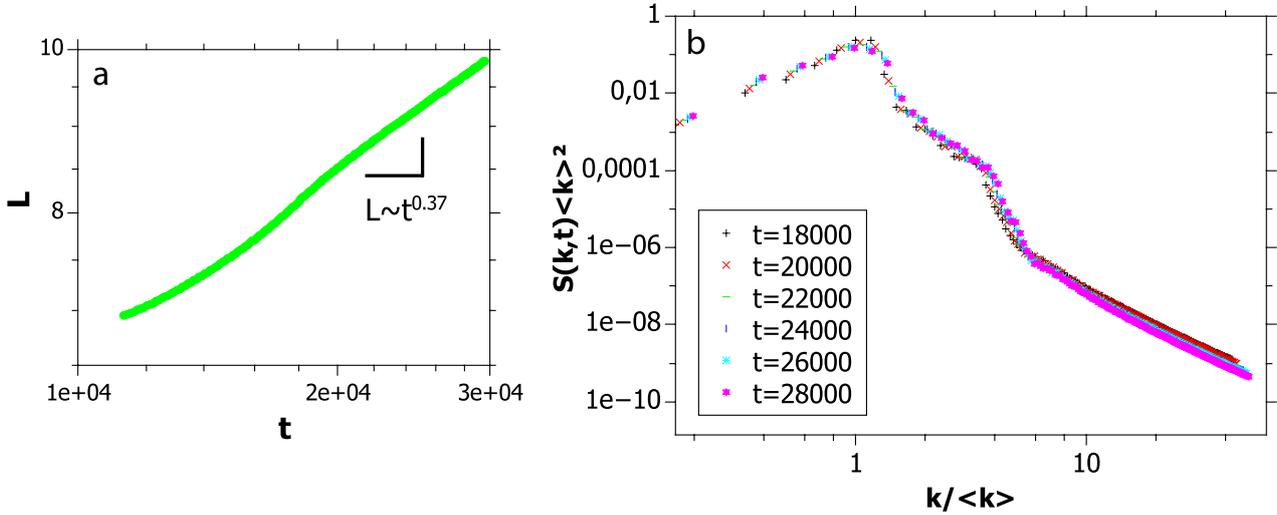


Figure 3.5 – (a) Sans échange de masse entre les phases la taille de domaines, définie par l’équation 3.16 croît suivant une loi de puissance $L(t) \sim t^\alpha$ avec un exposant $\alpha \approx 0.37$. (b) Superposition du facteur de structure redimensionné $S(k,t) <k>^{-2}$ en fonction $k/<k>$ aux temps $t = 18000, t = 20000, t = 22000, t = 24000, t = 26000$, et $t = 28000$. Le facteur de structure suit une fonction maîtresse montrant l’existence d’une croissance autosimilaire à temps long, comme dans les séparation de phase classique. Les paramètres des simulation sont $\phi_0 = 0.25$ et $\phi_e = 0.6$ et l’arrangement typique des domaines est représenté figure 3.3.

domaines reste constante alors que leur taille $L(t)$ croît avec le temps. On trouve une croissance en loi de puissance $L(t) \sim t^\alpha$ (figure 3.5), avec un exposant $\alpha \approx 0.37$, proche de celui de la loi de croissance de Lifshitz-Slvozov $L(t) \sim t^{1/3}$ trouvé dans les modèles de séparation de phase avec paramètre d’ordre conservé [247].

On a donc prouvé ici que ce type de modèle multiphase pouvait être sujet à une décomposition spinodale et que la séparation de phase résultante partageait les mêmes propriétés que les modèles connus.

3.2.2 Décomposition spinodale avec échange de masse

3.2.2.1 Analyse de stabilité linéaire

Prenons maintenant en compte la prolifération et la mort cellulaire en considérant possible les échanges entre les phases ($\Gamma_c \neq 0$). Le paramètre d’ordre ϕ n’est alors plus conservé dans le système et on s’attend donc à une séparation de phase aux propriétés différentes [247]. L’état stationnaire homogène des équations 3.9 et 3.10 est donné par

$$\phi_0 = \frac{\beta(1 - \delta)}{\delta} \text{ et } n_0 = \delta, \quad (3.18)$$

et correspond à un état homéostatique où les divisions (respectivement la consommation de nutriments) équilibrent les morts cellulaires (respectivement l’alimentation en nutriments). Une

3.3.2 Décomposition spinodale dans les modèles multiphases

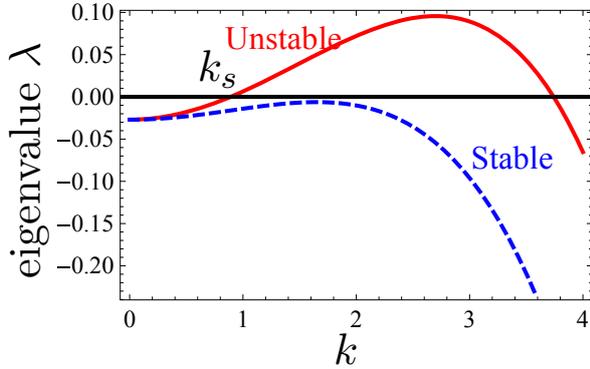


Figure 3.6 – Taux de croissance λ d’une perturbation de vecteur d’onde k autour de la solution stationnaire homogène donnée dans l’équation 3.18. Le couplage avec les nutriments stabilise le domaine des grandes longueurs d’onde, typiquement plus grandes que la longueur de pénétration des nutriments $k < 1$. Ici le mélange est stable pour $\Sigma'(\phi_0) = -0.1$ (ligne continue) et devient stable pour $\Sigma'(\phi_0) = -0.03 < 0$ (ligne pointillée). Les paramètres du modèle sont $\epsilon = 0.084$, $D = 2.$, $\beta = 0.2$, $\phi_0 = 0.3$ et $\phi_e = 0.6$.

perturbation infinitésimale de vecteur d’onde k autour de cette solution homogène peut être écrite sous la forme

$$\phi = \phi_0 + \delta\phi \exp(\lambda t) \cos(kx), \quad (3.19)$$

$$n = n_0 + \delta n \exp(\lambda t) \cos(kx). \quad (3.20)$$

En substituant cette expression dans les équations 3.9 et 3.10 on trouve à l’ordre $\delta\phi$ et δn le taux de croissance λ de la perturbation

$$\lambda = -\phi_0 \left[DK(\phi_0) (f'(\phi_0) k^2 + \epsilon^2 k^4) + \frac{\delta^2}{k^2 \delta + \beta} \right]. \quad (3.21)$$

Le couplage avec les nutriments est responsable du dernier terme de cette équation, qui empêche la croissance des perturbations de grande longueur d’onde ($\lambda(k)$ est représenté figure 3.6). Remarquons que ce terme introduit une deuxième longueur caractéristique dans le système, en plus de l’épaisseur de l’interface entre les domaines, reliée à la longueur de pénétration des nutriments $\sqrt{D_n/\delta_n}$. Arrêtons-nous un moment sur ce point. L’introduction d’une seconde longueur caractéristique dans une séparation de phase est généralement associée à un mécanisme de sélection de forme. On peut citer ainsi l’exemple des copolymères à blocs, constitués de deux parties non miscibles liés de manière covalente. La longueur finie de ces polymères crée un phénomène de microséparation de phase, où la réorganisation des domaines s’arrête avant d’atteindre des tailles macroscopiques, et conduit généralement à l’apparition de structure périodiques [248, 249]. Un mécanisme morphogénétique similaire est également trouvé dans le modèle de Glozter [250] où un équilibre chimique introduit des termes d’échange entre les phases et conduit à la saturation de la taille des domaines et à l’apparition de domaines en bandes. Dans un contexte plus proche, la relation de dispersion représentée figure 3.6 est similaire à celle trouvée par Klein *et al.* [251] avec un modèle de type Cahn-Hilliard pour décrire l’agrégation des cellules souches de l’épiderme. Dans leur cas une seconde longueur est donnée par l’inhibition de contact de la prolifération cellulaire et la différenciation des cellules souches. Au vu des similarités des relations de dispersion, on s’attend à ici à des comportements similaires. En supposant $\epsilon \ll 1$ dans l’équation 3.21, la plus grande longueur instable de notre

Chapitre 3. Séparation de phase

modèle est donné par

$$l_s = 2\pi \sqrt{\frac{1 - \frac{D\phi_0 K(\phi_0) f'(\phi_0) (\phi_0 + \beta)^2}{\phi_0 n_0}}{\phi_0 + \beta}} = \frac{2\pi}{k_s}. \quad (3.22)$$

Le taux de croissance maximal $\lambda_{max} = \lambda(k_{max})$ peut également être obtenu à partir de l'équation 3.21, et son signe donne la stabilité du mélange. En omettant les préfacteurs positifs ce signe est donné par la fonction

$$\begin{aligned} g(\beta, \delta, D, f', \epsilon) = & -2(\sqrt{(\beta\epsilon^2 - \delta f')^2 + \beta\epsilon^2 \delta f'} \\ & - (\epsilon^2 \beta + \delta f')) ((\beta\epsilon^2 - \delta f')^2 + \beta\epsilon^2 \delta f') \\ & - 3\beta\epsilon^2 \delta f' (\beta\epsilon^2 + \delta f') + \frac{(3\epsilon^2 \delta^2)^3}{D\epsilon^2 (\delta(1 + \beta) - \beta)^2}, \end{aligned} \quad (3.23)$$

$g > 0$ indiquant l'instabilité du mélange et l'apparition d'une séparation de phase. Le signe de g est représenté figure 3.7, où l'on voit que la région instable (domaine rouge) est réduit par rapport au cas sans échange de masse étudié dans la partie précédente (domaine blanc). Notons que la stabilité du mélange semble dépendre principalement de la fraction volumique initiale ϕ_0 car les limites des domaines instables correspondent approximativement aux isosurfaces $\phi_0(\beta, \delta, D, f', \epsilon)$ constant.

3.2.2.2 Résultats numériques

Comme dans la section 3.2.1.2 on étudie numériquement l'évolution d'un système périodique de taille $N \times N$ avec une condition initiale uniforme $\phi = \phi_0$ et $n = n_0$ et un faible bruit blanc d'amplitude $\phi_0/100$. Les valeurs initiales ϕ_0 et n_0 sont ici imposées par l'équation 3.18.

La figure 3.8 illustre l'influence de la fraction volumique initiale ϕ_0 sur la géométrie du système après séparation des phases. Le système de la première ligne est caractérisé par une fraction volumique initiale faible $\phi_0 = 0.05$ et forme à temps long des agrégats circulaires de cellules tumorales régulièrement espacés. Le système de la seconde ligne correspond au contraire à une densité élevée $\phi_0 = 0.3$ et forme à temps long des domaines vides de cellules régulièrement espacés. Les points et les globules des lésions mélanocytaires représentés figure 3.2 peuvent ainsi être reproduits par une décomposition spinodale dans le modèle multiphase proposé ici. La saturation de la croissance des domaines peut engendrer la formation de domaines circulaires isolés (deux premières lignes de la figure 3.8), ou à des domaines labyrinthiques ou en bandes lorsque la saturation intervient de manière précoce (deux dernière lignes de la figure 3.8). En particulier la dernière colonne de la figure 3.8 représente un système proche de la limite de stabilité où la saturation de la taille des domaines intervient juste après la séparation des phases. On trouve ainsi pour ce système $l_s = 9.1$ (donné par l'équation 3.22) proche de la longueur privilégiée pour la décomposition spinodale $l_{max} = 2\pi/k_{max} = 6.89$.

Entre la séparation des phases et la saturation de la taille des domaines, on observe un régime transitoire où les domaines croissent suivant une loi de puissance $L(t) \sim t^\alpha$, avec $\alpha \approx 1/3$ proche du cas étudié dans la partie précédente. De la même manière on trouve que le facteur de structure définit dans l'équation 3.15 a un comportement autosimilaire et peut être superposé à

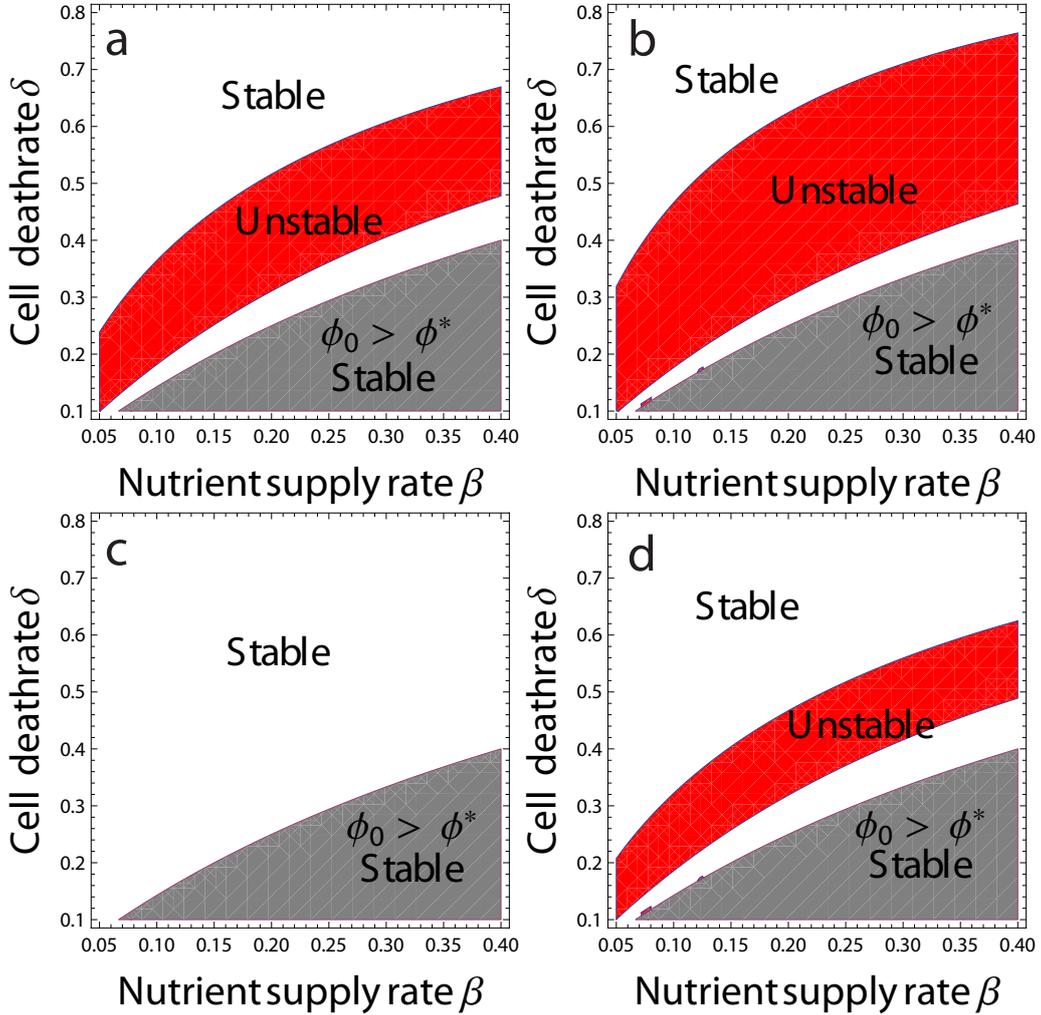


Figure 3.7 – Diagramme de phase pour un mélange initialement homogène avec une fraction volumique cellulaire ϕ_0 et une concentration en nutriments n_0 , donné en fonction des paramètres sans dimensions δ (proportionnel au taux de mort cellulaire) et β (proportionnel au taux d'alimentation en nutriments). Les paramètres du modèles sont $\epsilon = 0.084$ (a,c), $\epsilon = 0.2$ (b,d) et $D = 2$ (a,b), $D = 20$ (c,d). Le domaine grisé correspond à $\phi_0 > \phi^*$ et le mélange y est toujours stable même en l'absence d'échange de masse. Le couplage avec les nutriments tend à stabiliser le mélange et la zone instable est réduite au domaine représenté en rouge. On remarque numériquement que la limite des domaines semble correspondre à des isosurface ϕ_0 constante.

la fonction maitresse trouvée dans la partie précédente sans échange de matière (figure 3.9). On note que cette fonction maitresse ne correspond pas à celle trouvée pour l'équation de Cahn-Hilliard. Cette différence pourrait montrer que ce système est dans une classe d'universalité différente, mais peut plus probablement être expliquée par les effets de taille fini dans notre système. Il serait intéressant d'étudier des systèmes de tailles plus grandes pour vérifier si les deux facteurs de structure convergent.

Comme prédit par l'analyse théorique, la croissance des domaines sature lorsque leur taille

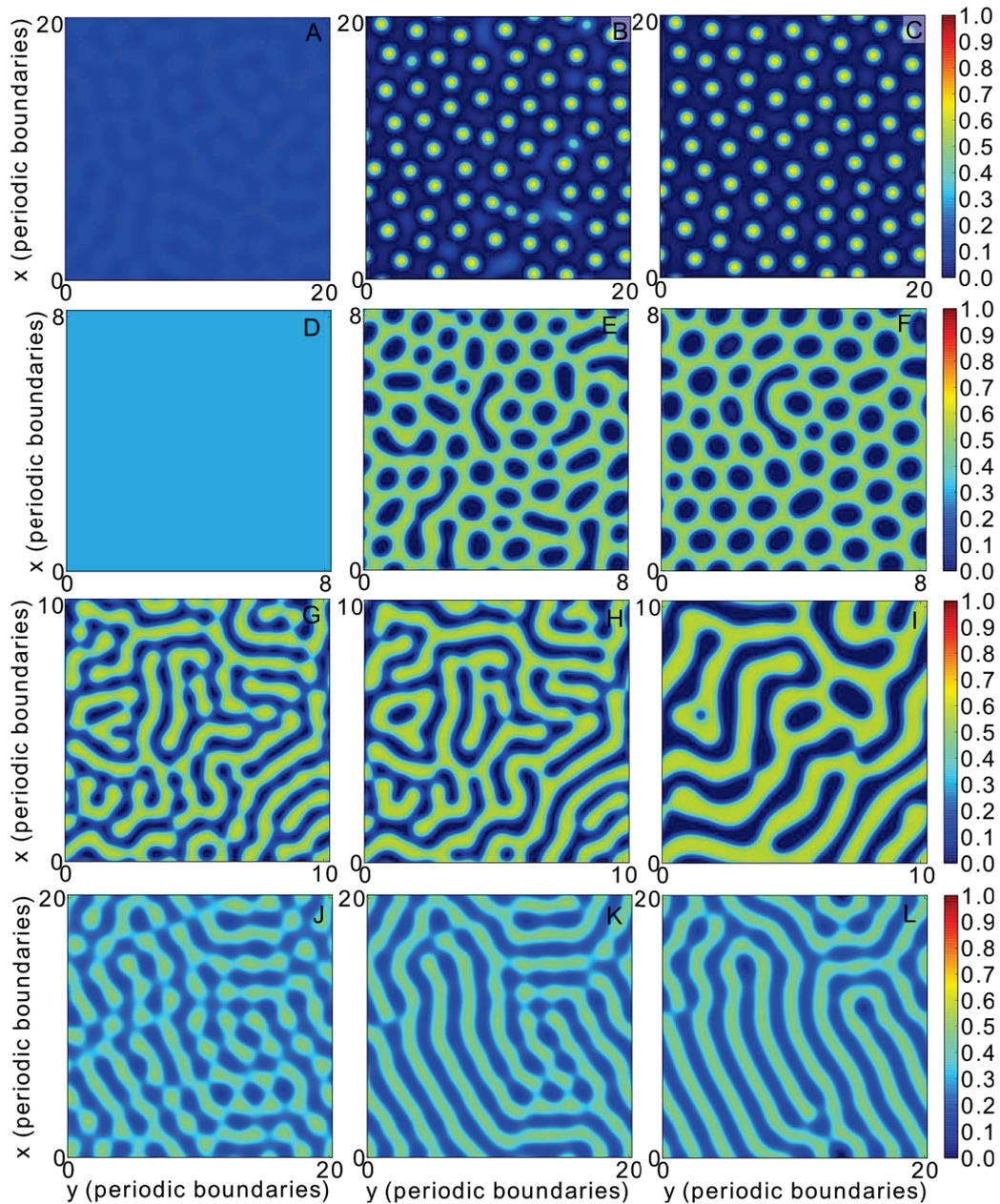


Figure 3.8 – Séparation de phase avec échange de masse ($\Gamma_c \neq 0$) de mélange de fraction volumique cellulaire initialement uniforme ϕ_0 , pendant la séparation des phases (A,D,G,J), pendant le régime de croissance et de réorganisation des domaines (B,E,H,K) et après saturation de la taille des domaines aux temps longs (C,F,I,L). (A,B,C) formation d’agrégats de cellules isolés pour une densité cellulaire initiale faible $\phi_0 = 0.05$. $\epsilon = 0.1$, $\beta = 0.1$, $\delta = 0.5$, $D = 2$ ($t = 200$, $t = 250$, $t = 1500$). (D,E,F) formation de domaines vides de cellules régulièrement espacés à haute densité cellulaire $\phi_0 = 0.03$. $\epsilon = 0.014$, $\beta = 1$, $\delta = 0.4$, $D = 2$ ($t = 500$, $t = 1000$, $t = 10000$). (G,H,I) domaines labyrinthiques apparaissant pendant un régime transitoire $\phi_0 = 0.3$, $\epsilon = 0.032$, $\beta = 0.2$, $\delta = 0.4$, $D = 2$ ($t = 1$, $t = 20$, $t = 200$). (J,K,L) domaines labyrinthiques stabilisé juste après la séparation des phases pour un système près de la limite de stabilité $\phi_0 = 0.3$, $\epsilon = 0.084$, $\beta = 0.2$, $\delta = 0.4$, $D = 2$ ($t = 30$, $t = 600$, $t = 3600$).

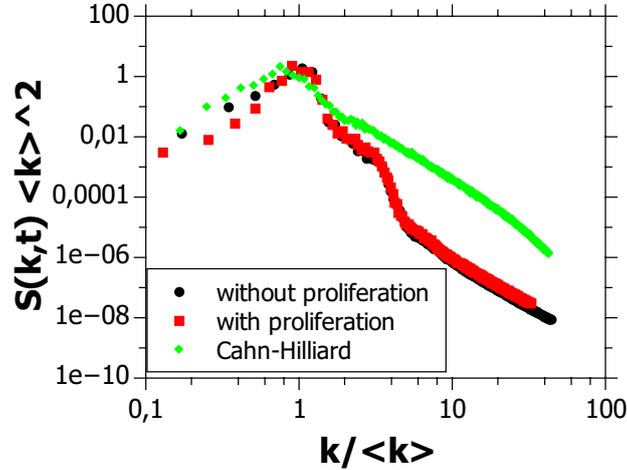


Figure 3.9 – Les facteurs de structures, définis dans l’équation 3.15, peuvent être superposés après redimensionnement pour les modèles sans échange de masse et avec échange de masse avant saturation de la taille de la croissance. On note que la fonction maîtresse obtenue diffère de celle obtenue pour l’équation de Cahn-Hilliard classique.

devient de l’ordre de la longueur de pénétration des nutriments, égale à 1 dans notre modèle adimensionné. D’un point de vue biologique, la taille des agrégats cellulaires croît jusqu’à atteindre deux fois la longueur de pénétration des nutriments, la prolifération cellulaire s’arrêtant dans le centre des agrégats due à un manque de nutriments.

3.3 Conclusion

On observe souvent dans les lésions mélanocytiques, naevi et mélanomes, la présence d’agrégats de mélanocytes apparaissant sous la forme de point et de globules en dermatoscopie (figure 3.2). On a étudié dans ce chapitre le mécanisme de formation de ces structures en utilisant un modèle à deux phases fluides prenant en compte un mécanisme réaliste d’adhésion entre cellules. L’apparition des agrégats est expliquée par une séparation de phase entre les mélanocytes et les kératinocytes. Ce modèle théorique prédit une saturation de la taille de ces structures à une longueur donnée par la longueur de pénétration des nutriments, ici $l_s \approx 2l_n = 0.2mm$ (table 1.2), compatible avec la taille des agrégats observés cliniquement. Cette longueur est également grande devant la taille typique des mélanocytes ($6 - 20\mu m$) légitimant la description continue du phénomène. La séparation de phase dans le système est similaire à celle intervenant dans un mélange de deux fluides classiques non miscibles en dessous d’une température critique : lorsque l’adhésion entre les cellules devient importante ($\phi_e > 0$) notre modèle prédit la ségrégation des cellules. Ce résultat correspond au changement du niveau d’expression des cadhérines observée cliniquement durant la progression du mélanome, où les interaction des mélanocytes augmentent avec leur homologues et diminue avec les kératinocytes [33].

En considérant dans un premier temps l’absence de prolifération et de mort cellulaire, le

modèle proposé est très similaire au modèle classique de Cahn-Hilliard pour la séparation de phase, mais avec une expression différente de la mobilité [245, 246]. Après la séparation des phases, résultant par exemple d'un changement phénotypique augmentant les interactions entre mélanocytes, les cellules tumorales sont regroupées en domaines labyrinthiques. On trouve que ces structures ont une croissance autosimilaire caractérisée avec une taille typique augmentant suivant une loi de puissance proche de la loi de croissance de Lifshitz-Slyozov $L(t) \sim t^{1/3}$. La prise en compte d'une prolifération cellulaire dépendant de la concentration locale en nutriments introduit une seconde taille caractéristique dans le système donnée par la longueur de pénétration des nutriments. Lorsque la taille des microstructures atteint cette longueur leur croissance s'arrête et on montre numériquement qu'ils adoptent une organisation symétrique, en points, en quadrillage ou en bandes. Ce résultat est compatible avec les observations de Xu *et al.* [244], trouvant que les agrégats symétriques régulièrement distribués sont corrélés avec les naevi bénins qui sont des structures n'évoluant pas. Les agrégats asymétriques de la phase de croissance et de réorganisation des domaines peuvent être au contraire comparés aux microstructures fréquemment observés dans les mélanomes durant leur développement précoce. Notre modèle théorique montre donc que de la présence de telles structures indiquent que la lésion est en évolution, à cause d'un changement du phénotype des mélanocytes ou de leur microenvironnement. On montre également que la phase de croissance des agrégats est autosimilaire avant de saturer, ce qui peut expliquer la plus large distribution de taille des agrégats dans les mélanomes que dans les naevi. On s'attend enfin à ce qu'un mécanisme d'inhibition de contact puisse être décrit par un modèle similaire aux modèles de séparation de phases avec équilibre chimique [250] pour lesquels a été trouvé une dynamique similaire à celle décrite plus haut. De même on s'attend à ce que l'introduction d'une régulation paracrine de la prolifération cellulaire, comme décrit dans le chapitre 2, introduise une longueur typique donnée par la longueur de diffusion associée et aboutisse à une dynamique similaire.

Chapitre 4

Influence de la géométrie de l'épiderme

Dans le chapitre 2 on a assimilé l'épiderme à une couche mince plane. L'épiderme présente en réalité une géométrie complexe sur certaines régions du corps, souvent associée à des microstructures spécifiques. On étudie dans ce chapitre l'influence de la géométrie de la jonction dermoépidermique sur l'apparence superficielle d'une lésion et sur son évolution, en se concentrant sur les lésions de la peau glabre. Après avoir identifiés les questions d'intérêt clinique dans la partie 4.1 on montre dans la partie 4.2 comment la géométrie de l'épiderme influence le transport et la distribution de la mélanine et donc l'aspect d'une lésion. On propose ainsi une explication physique et géométrique à l'apparition des patrons pigmentés parallèles et à la présence de colonnes de mélanine sous les sillons de la surface de la peau. Un modèle de croissance à deux phases en couche mince sur une surface courbe est développé dans la partie 4.3 pour étudier l'influence de la géométrie sur la croissance et la répartition des mélanocytes.

4.1 Introduction : structure de l'épiderme

La peau humaine connaît d'importantes variations de structures suivant l'endroit du corps considéré. On distingue ainsi deux grands types de peau (figure 4.1). La peau glabre, sans système pileux, est trouvée sur les paumes des mains et les plantes des pieds. Elle est caractérisée par un épiderme épais (1mm d'épaisseur typiquement), incluant une couche cornée dense et épaisse, et organisé en une succession de crêtes et de sillons formant les dermatoglyphes visibles à la surface de la peau [252]. Au niveau de la jonction dermoépidermique on trouve une succession de crêtes épidermiques de période double, crêtes limitantes (*crista profunda limitans*) et crêtes intermédiaires (*crista profunda intermedia*) situés respectivement sous les sillons et les crêtes de la surface cutanée [253]. Les crêtes intermédiaires sont plus étroites et plus profondes que les crêtes limitantes [6] et hébergent le conduit des glandes sudoripares eccrines (*acrosyringium*) qui apparaissent en dermoscopie comme des points blancs au centre des crêtes superficielles [253]. Cette structure complexe permet de lier fortement derme et épiderme dans ces zones soumises à des contraintes mécaniques importantes et jouent un rôle important pour la perception tactile [254]. La peau des autres régions du corps est au contraire caractérisée par la présence d'un système pileux plus ou moins dense et un épiderme fin (100 μ m d'épaisseur typiquement) presque plan excepté près des follicules pileux (figure 4.1). Chez les populations non blanches, les mélanomes sont le plus souvent observés dans les régions glabres, ceux-ci représentant ainsi 50% des mélanomes détectés chez les japonais [255]. Les recherches cliniques

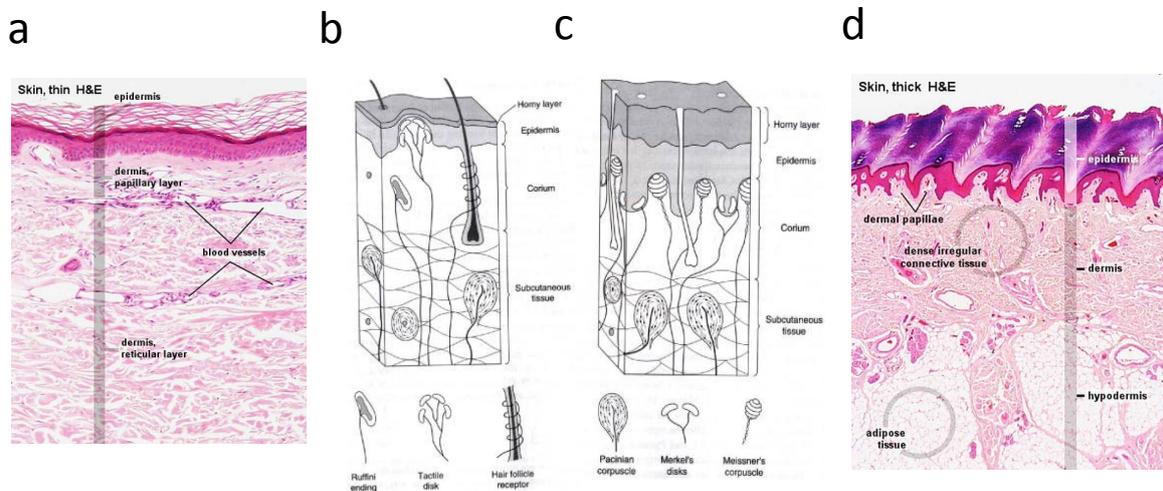


Figure 4.1 – Structure de la peau glabre (c,d) trouvée sur les paumes des mains et plantes des pieds et de la peau non glabre (a,b) trouvée sur le reste du corps (en dehors des muqueuses). (a,b) La peau non glabre possède un épiderme fin d'une épaisseur de l'ordre de $100\mu\text{m}$ et un système pileux. (c,d) La peau glabre est caractérisée par un épiderme épais de l'ordre de 1mm incluant une couche cornée compacte et épaisse et une absence de système pileux. Dans ces régions l'épiderme a une forme ondulée avec une alternance de crêtes et de sillons formant les dermatoglyphes. Figures tirée de <http://www.site.uottawa.ca/elsadik/abedweb/teaching/elg5124/Skin.pdf> (b,c) <http://php.med.unsw.edu.au/embryology/index.php> (a,d).

ont montré que les naevi et mélanomes se développant sur ces régions présentent des formes particulières, certainement influencés par la géométrie de l'épiderme, nécessitant des critères de diagnostic appropriés. Arrêtons-nous un instant pour rappeler quelques observations cliniques et les questions qu'elles soulèvent.

En dermoscopie les naevi présentent une pigmentation en bandes parallèles localisées le long des sillons de la surface cutanée, à l'inverse les mélanomes présentent également une pigmentation en bandes parallèles mais localisées le long des crêtes [257–260] (figure 4.2). Saida *et al.* [260] rapportent ainsi une sensibilité de 86% et une spécificité de 99% pour le diagnostic précoce du mélanome acral en utilisant ce critère de patron parallèle aux crêtes. Ces formes suggèrent donc une forte influence de la géométrie de l'épiderme sur la distribution des mélanocytes et de la mélanine, confortée par les observations cliniques [6, 261]. Nagashima et Tsuchida [6] ont ainsi étudié par microscopie électronique la géométrie de la jonction dermoépidermique sur différents sites de la plante des pieds (figure 4.3). Ils montrent que la forme de la pigmentation des naevi observée par dermoscopie suit la structure des crêtes épidermiques spécifiques de ces différents sites. Un mécanisme d'apparition des bandes parallèles pigmentées est ici proposé dans la partie 4.2 en considérant l'influence de la géométrie sur le transport de la mélanine et sur sa distribution.

Les examens histopathologiques de naevi montrent également la présence fréquente de colonnes de mélanine sous les sillons superficiels (figure 4.4), absents chez les mélanomes et suspectés d'être la cause du patron parallèle des sillons [262]. Une prolifération préférentielle des mélanocytes de naevus dans les crêtes limitantes a été avancée pour expliquer la présence de ces colonnes.

4.4.1 Introduction : structure de l'épiderme

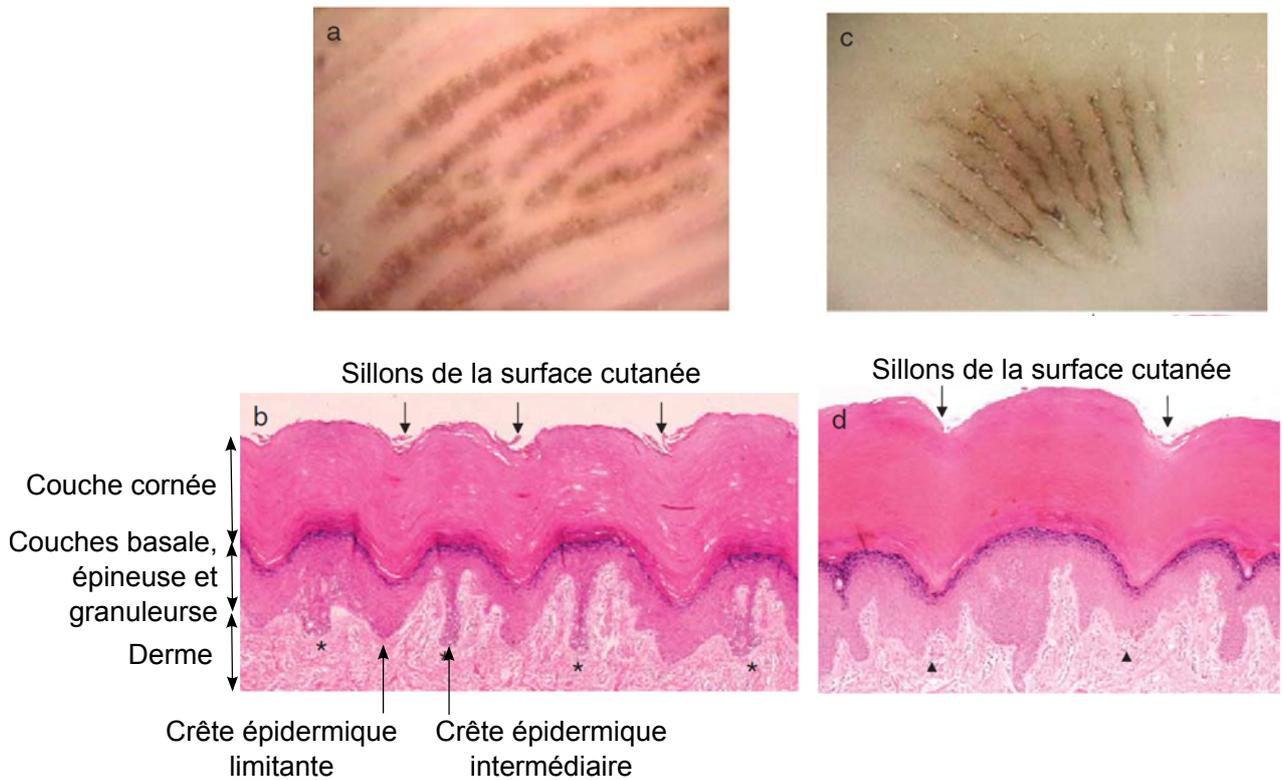


Figure 4.2 – Différence de distribution de pigmentation et de mélanocytes entre un mélanome in situ (a,b) et un naevus (c,d) sur une plante de pied. Le mélanome présente des bandes parallèles le long des crêtes de la surface cutanée (a) associées à une forte densité de mélanocytes dans les crêtes intermédiaires (b, indiquées par les étoiles). Au contraire le naevus présente des bandes parallèles le long des sillons de la surface cutanée (c) avec une forte densité de mélanocytes au niveau des crêtes limitantes (d, indiquées par les triangles). Figure tirée de [256].

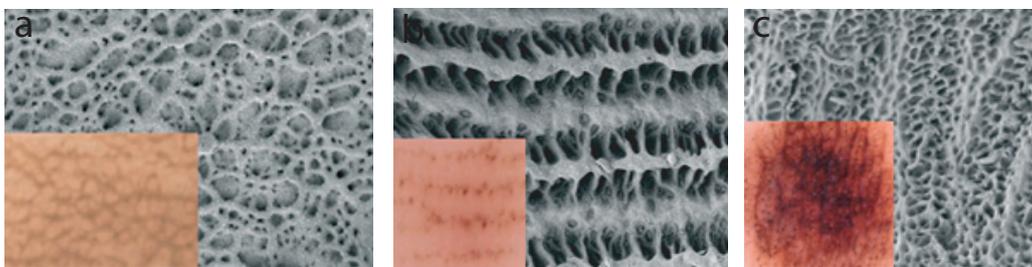


Figure 4.3 – Géométrie de la jonction dermoépidermique observée en microscopie électronique et aspect des naevi vus en dermoscopie (encart). (a) peau non glabre, (b) peau dorsale du gros orteil, (c) peau du bord latéral extérieur de la plante du pied. Figure tirée de [6].

Chapitre 4. Influence de la géométrie de l'épiderme

Les études de Palleschi *et al.* [263] et de Saida *et al.* [259] montrent cependant que cette explication n'est pas suffisante. Certains naevi acraux présentent en effet des agrégats de mélanocytes à la fois au niveau des crêtes limitantes et au niveau des crêtes intermédiaires, mais des colonnes de mélanine ne sont trouvées qu'au-dessus des crêtes limitantes. Une inhibition de la synthèse de mélanine dans la région des crêtes intermédiaires pourrait expliquer ce phénomène. Une autre explication, basé uniquement sur l'influence de la géométrie sur le transport de la mélanine est proposé dans la partie 4.2.

Finalement une observation aujourd'hui largement partagée est que les mélanocytes des naevi et des mélanomes se répartissent dans des zones différentes de l'épiderme, respectivement la crête limitante et la crête intermédiaire [6, 259, 264]. Nagashima et Tsuchida [6] suggèrent que la prolifération et l'agrégation des mélanocytes de naevus est plus importante dans les crêtes larges et peu profondes et se répartissent donc préférentiellement dans les crêtes limitantes présentant cette structure. Une explication mécanique est également proposée par Signoretti *et al.* [261]. La surface de la peau étant ondulée, les forces extérieures, tels que le poids du corps sur les régions plantaires, sont principalement exercées sur les crêtes superficielles (figure 4.5). L'épiderme étant un matériaux incompressible la zone située sous les crêtes est donc étirée latéralement et poussée vers la jonction dermoépidermique alors que la zone située sous les sillons est comprimée latéralement et tirée vers la surface. Les contraintes mécaniques engendrées peuvent influencer la prolifération et la migration des mélanocytes expliquant leur répartition. Si ces mécanismes peuvent expliquer la répartition des mélanocytes des naevi, la répartition préférentielle des mélanocytes de mélanome dans les crêtes intermédiaires reste elle un mystère [263]. Le modèle multiphase en couche mince développé dans le chapitre 2 est adapté au cas d'une croissance sur surface courbe dans la partie 4.3 pour fournir un cadre théorique à l'étude de ces questions.

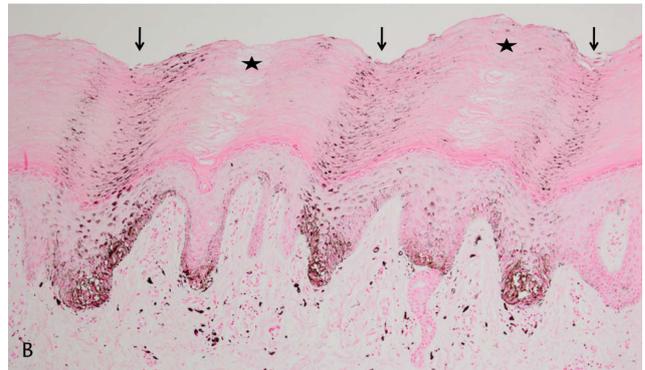


Figure 4.4 – naevus acral présentant des colonnes de mélanine sous les sillons superficiels (flèches). Des agrégats de mélanocytes sont visibles dans les crêtes limitantes, sous les sillons superficiels et dans les crêtes intermédiaires, sous les crêtes superficielles (étoiles). Figure tirée de [259].

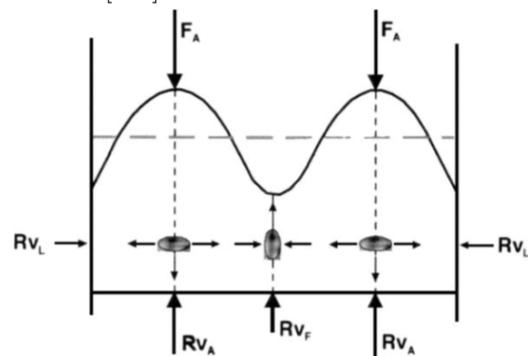


Figure 4.5 – Hypothèse mécanique de Signoretti *et al.* [261] pour expliquer la répartition des mélanocytes préférentiellement sous les sillons ou les crêtes superficielles. La surface de la peau étant ondulée les forces extérieures, telles que le poids du corps sur les régions plantaires, sont principalement appliquées sur les crêtes superficielles. L'épiderme étant un matériaux incompressible la zone située sous les crêtes est en élévation latérale alors que la zone située sous les sillons est en compression latérale.

4.2 Transport de la mélanine

4.2.1 Modèle de Darcy et modèle de Stokes

L'épiderme est principalement constitué de kératinocytes qui prolifèrent dans une couche basale B et migrent vers la surface cutanée SC où ils sont éliminés par desquamification. En prenant un axe x parallèle à la surface cutanée et un axe y transverse, l'équation de la surface B (respectivement SC) est donnée par $y = y_B(x)$ (respectivement $y = y_{SC}(x)$) et présente une succession de crêtes et de sillons représentée sur la figure 4.6. Le milieu est considéré incompressible et hautement visqueux. On considèrera deux type d'équations constitutives pour représenter la migration des kératinocytes. En supposant dans un premier temps une migration dans un milieu poreux, l'écoulement stationnaire est donné par l'équation de Darcy

$$\mathbf{v} = -K\nabla p, \quad (4.1)$$

$$\nabla \cdot \mathbf{v} = 0, \quad (4.2)$$

avec \mathbf{v} la vitesse locale de migration des kératinocytes, p la pression hydrostatique, $K = k/\mu$, k la perméabilité et μ la viscosité du tissu. Au niveau de la couche basale B , les kératinocytes migrent suivant la normale à la surface (migration apicale) avec la vitesse V imposant les conditions aux limites

$$\mathbf{v} = V\mathbf{n}, \quad \text{sur } B, \quad (4.3)$$

où \mathbf{n} représente la normale à la surface B et V la vitesse de migration depuis la couche basale. Pour prendre en compte l'inhibition de la prolifération par les contraintes mécaniques, on pourra éventuellement supposer que ce taux de migration est une fonction de la pression locale p . Afin de démontrer la généralité des mécanismes observés on considèrera dans un deuxième temps un écoulement de Stokes décrivant un écoulement hautement visqueux incompressible et donné par les équations

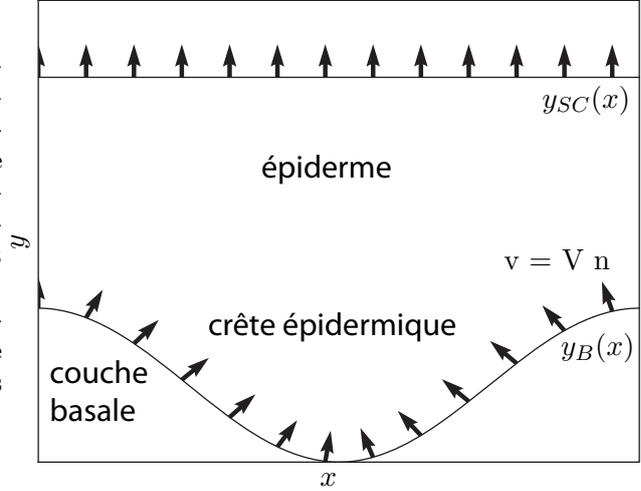
$$\nabla p - \mu\Delta\mathbf{v} = 0, \quad (4.4)$$

$$\nabla \cdot \mathbf{v} = 0. \quad (4.5)$$

La concentration en mélanine dans la couche basale $c = c_0$ dépend du taux de synthèse de mélanine par les mélanocytes présents dans cette couche. Cette concentration peut éventuellement être non uniforme pour prendre en compte la présence d'agrégats de mélanocytes dans certaines régions. La mélanine est transportée par échange entre les cellules [17] et par convection avec la migration des kératinocytes, décrit par le champs de vitesse \mathbf{v} . Les études expérimentales suggèrent que la mélanine se dégrade à un taux constant δ et que cette dégradation est presque complète en arrivant à la surface cutanée [3, 265]. L'évolution de la concentration en mélanine peut donc être décrite par une équation de convection diffusion

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D\Delta c - \mathbf{v} \cdot \nabla c - \delta c, \quad (4.6)$$

Figure 4.6 – Structure simplifiée de l'épiderme et modèle de transport de la mélanine. La jonction dermoépidermale B séparant le derme de l'épiderme a une géométrie ondulée $y_B(x)$. Cette membrane supporte la couche basale où les kératinocytes prolifèrent et où les mélanocytes synthétisent la mélanine. Elle présente une succession de crêtes et de sillons. Les kératinocytes migrent suivant la normale à la couche basale (migration apicale) à la vitesse v vers la surface cutanée SC où ils sont éliminés par desquamification. Le flux incompressible associé à cette migration est décrit par les équations de Stokes 4.4 et 4.5.



avec les conditions aux limites

$$c = c_0(x), \quad \text{sur } B, \quad c = 0, \quad \text{sur } SC. \quad (4.7)$$

Dans la suite de ce chapitre on s'intéresse à la distribution stationnaire de mélanine et on prendra $\partial c / \partial t = 0$ dans l'équation 4.6.

Lorsqu'une lésion est observée à l'oeil nu ou avec un dermatoscope à travers la surface cutanée, l'image obtenue est une projection de la distribution des pigments de la peau due à la diffusion de la lumière [1]. Dans notre modèle la pigmentation d'une lésion mélanocytaire peut donc être définie comme

$$C(x) = \int_{y_B(x)}^{y_{SC}(x)} c(x, y) dy. \quad (4.8)$$

Une valeur typique pour les trois termes de l'équation 4.6 peut être estimée à partir de la littérature. Thingnes *et al.* [266] donne une estimation du taux de dégradation de la mélanine

$$\delta \sim 10^{-2} \text{ h}^{-1}. \quad (4.9)$$

Le temps typique de migration d'un kératinocyte $T_t = 154-641\text{h}$ depuis la couche basale jusqu'à la surface cutanée, reportée par Dover [267], donne une estimation du terme de convection

$$|\mathbf{v} \cdot \nabla| \sim V/H \sim 5 \times 10^{-3} \text{ h}^{-1}, \quad (4.10)$$

avec $H \sim 1\text{mm}$ l'épaisseur de l'épiderme et $V \sim 37 - 155 \mu\text{m} \cdot \text{day}^{-1}$ la vitesse typique de migration des kératinocytes. Le transfert de mélanine entre kératinocytes est étudié par Singh *et al.* [17] qui observent un transfert en 24h à travers des filopodes de $20 \mu\text{m}$ de longueur typiquement. On déduit de ces expériences une estimation du coefficient de diffusion $D \sim 16 \mu\text{m}^2 \cdot \text{h}^{-1}$ et du terme de diffusion dans l'équation 4.6

$$|D\Delta| \sim D/H^2 \sim 1.6 \times 10^{-5} \text{ h}^{-1}. \quad (4.11)$$

En comparant ces valeurs il apparait que le terme de diffusion dans l'équation 4.6 peut être négligé et cette équation peut être réécrite sous la forme

$$\mathbf{v} \cdot \nabla c + \delta c = 0. \quad (4.12)$$

4.2.2 Résultats

4.2.2.1 Apparition du patron parallèle

Afin de mieux comprendre la correspondance entre la géométrie de l'épiderme et la répartition de la pigmentation mise en évidence par Nagashima et Tsuchida [6], on s'intéresse ici aux effets de la géométrie sur la distribution de mélanine de manière isolée, sans prendre en compte l'inhomogénéité de la répartition des mélanocytes. On considère ici une géométrie simple représentant la succession de crêtes et sillons épidermiques :

$$y_B(x) = A \cos(kx), \quad y_{SC} = H. \quad (4.13)$$

Écoulement de Darcy On représente dans un premier temps la migration des kératinocytes par un écoulement de Darcy. Ce type d'écoulement est bien adapté à la description d'un écoulement visqueux dans un milieu poreux et présente l'avantage de pouvoir être traité analytiquement avec des outils puissants [268]. Le champ de vitesse \mathbf{v} des kératinocytes peut alors être représenté par un potentiel de vitesse ϕ et satisfait les équations suivantes :

$$\mathbf{v} = -K \nabla p = \nabla \phi, \quad (4.14)$$

$$\nabla \cdot \mathbf{v} = \Delta \phi = 0. \quad (4.15)$$

On considère ici un flux de kératinocytes migrant normalement à la couche basale avec une vitesse V uniforme et représenté par les conditions aux limites suivantes sur la surface basale :

$$\frac{\partial \phi}{\partial s} = \mathbf{t} \cdot \nabla \phi = 0, \quad \text{sur } B, \quad (4.16)$$

$$\frac{\partial \phi}{\partial n} = \mathbf{n} \cdot \nabla \phi = V, \quad \text{sur } B, \quad (4.17)$$

avec \mathbf{n} la normale à la surface B et \mathbf{t} la tangente à la surface B .

On se place dans le plan complexe $z = x + iy$ et on définit la fonction de Schwarz du contour B telle que $\bar{z} = g(z)$ sur B , avec $\bar{z} = x - iy$ le complexe conjugué [268]. Pour la géométrie choisie ici, en remplaçant $x = (z + \bar{z})/2$ et $y = (z - \bar{z})/2i$ dans l'équation 4.13 on obtient

$$\bar{z} = z - 2iA \cos(k(z + \bar{z})/2), \quad \text{sur } B, \quad (4.18)$$

soit à l'ordre A

$$\bar{z} = z - 2iA \cos(kz) = g(z), \quad \text{sur } B. \quad (4.19)$$

En combinant les conditions aux limites données par les équations 4.16 et 4.17 on obtient la

Chapitre 4. Influence de la géométrie de l'épiderme

condition aux limites en B pour le potentiel complexe $\Phi = \phi + i\psi$:

$$\frac{d\Phi}{dz} = \frac{\partial\phi}{\partial x} - i\frac{\partial\phi}{\partial y} = \left(\frac{\partial\phi}{\partial s} - i\frac{\partial\phi}{\partial n} \right) e^{-i\theta} = -iV e^{-i\theta}, \quad (4.20)$$

avec θ l'angle entre l'axe x et la tangente t . En utilisant alors la relation

$$\frac{d\bar{z}}{ds} = g'(z) \frac{dz}{ds} = e^{-i\theta}, \quad (4.21)$$

avec $(\cdot)' = d(\cdot)/dz$ la dérivée complexe, la condition aux limites peut être réécrite

$$\frac{d\Phi}{dz} = -iV \sqrt{g'(z)}. \quad (4.22)$$

Notons que l'écoulement devient singulier lorsque $g'(z)$ s'annule, ces singularités étant repoussées vers $y \rightarrow +\infty$ lorsque $A \rightarrow 0$. Etant intéressé ici au transport de la mélanine au voisinage de la couche B , nous limitons ici l'étude aux effets de la courbure de la surface à l'ordre A dans ce voisinage. l'équation 4.22 sur B s'écrit alors

$$\frac{d\Phi}{dz} = -iV (1 + iA k \sin(kz)). \quad (4.23)$$

En prolongeant la fonction Φ dans le voisinage supérieur du contour B on obtient alors l'expression des composantes de la vitesse $\mathbf{v} = (v_x, v_y)$:

$$v_x = V A k \sin(kx) \cosh(ky), \quad (4.24)$$

$$v_y = V (1 - A k \cos(kx) \sinh(ky)). \quad (4.25)$$

Notons à nouveau que le développement limité à l'ordre A n'est valide qu'au voisinage de B et que les expressions ci-dessus ne sont pas valables pour y grand.

On s'intéresse maintenant au transport de la mélanine par ce champs de vitesse depuis la couche basale. En supposant une concentration uniforme c_0 de mélanine sur B l'équation 4.12 donne la concentration c à l'ordre A

$$c(x, y) = c_0 e^{-\frac{\delta}{V}y} + \frac{A\delta c_0}{V} (2 - \cosh(ky)) \cos(kx) e^{-\frac{\delta}{V}y}. \quad (4.26)$$

La diffusion ayant été négligée dans l'équation de transport, la concentration de mélanine dépend uniquement de la concentration c_0 dans la couche basale et de l'évolution de la vitesse le long des lignes de courant. En supposant que la mélanine est rapidement dégradée ($\delta/V > k$ et $\delta/V \gg 1/H$), la pigmentation apparente de la peau à l'ordre A peut être obtenue en intégrant cette concentration selon y entre y_B et $+\infty$:

$$C(x) = C^{(0)} - AC^{(1)} \cos(kx), \quad (4.27)$$

avec $C^{(0)}$ la pigmentation moyenne et $C^{(1)} > 0$ l'amplitude des corrections dues aux contraintes

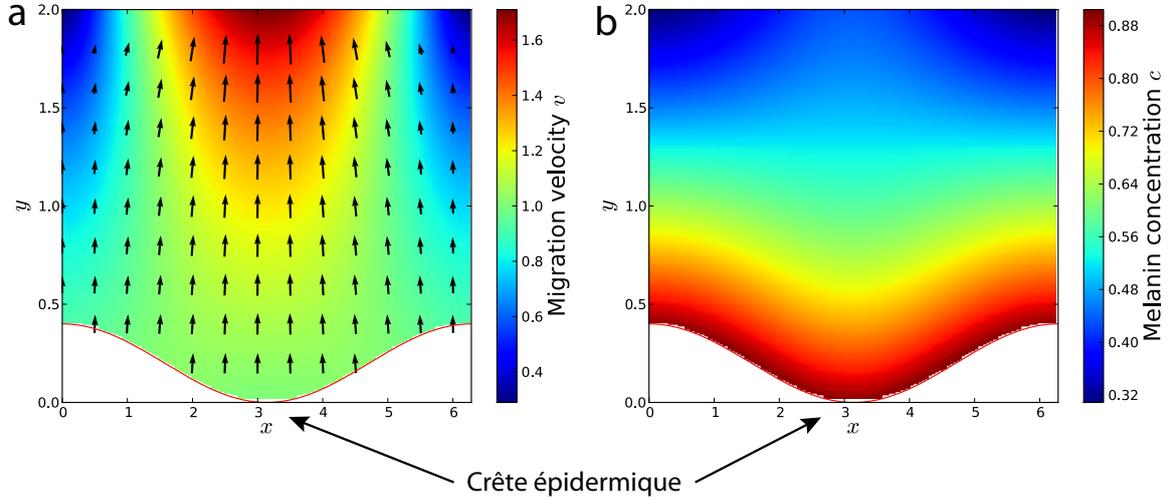


Figure 4.7 – Effet de la géométrie sur la migration des kératinocytes (a) et sur la concentration de mélanine c dans l'épiderme (b). La couche basale B , séparant le derme et l'épiderme a une géométrie ondulée d'équation $y = y_B(x) = A(1 + \cos(kx))$. Les kératinocytes quittent cette couche à vitesse constant V dans la direction normale à la surface. En représentant la migration des kératinocytes par un écoulement de Darcy, la vitesse stationnaire \mathbf{v} de ces cellules est donnée analytiquement au premier ordre en A par les équations 4.24 et 4.25 et sont représentées sur la figure (a). La concentration en mélanine est $c_0 = 1$ dans la couche basale B , où les pigments sont produits par les mélanocytes. En prenant en compte l'advection et la dégradation de la mélanine, la concentration stationnaire est donnée analytiquement au premier ordre en A par l'équation 4.26 et est représentée sur la figure (b). Les solutions approchées à l'ordre A sont représentées pour $A = 0.2$, $k = 1$, $V = 1$ et $\delta = 0.5$.

géométriques sur le transport de la mélanine

$$C^{(0)} = \frac{Vc_0}{\delta}, \quad (4.28)$$

$$C^{(1)} = \frac{\delta c_0}{V} \left[\int_0^{+\infty} (\cosh(ky) - 1) e^{-\frac{\delta y}{V}} dy \right]. \quad (4.29)$$

Notons que $C(x)$ est en opposition de phase avec $y_B(x)$, montrant ainsi que même dans le cas où la production de mélanine est uniforme dans la couche basale des bandes parallèles pigmentées apparaissent avec une plus forte pigmentation au-dessus des crêtes épidermiques. Ce résultat prouve que les patrons pigmentés observés dans les zones glabres peuvent être expliqué uniquement par les contraintes géométriques sur le transport de la mélanine. La migration des kératinocytes est plus rapide au-dessus des crêtes épidermiques à cause de la dépression locale (figure 4.7), l'advection et la dispersion verticale de la mélanine est donc augmentée.

Écoulement de Stokes Afin de démontrer la généralité du mécanisme d'apparition des bandes pigmentées qui vient d'être présenté, on considère maintenant une autre équation constitutive pour décrire la migration des kératinocytes. On étudie ici numériquement un écoulement de Stokes avec des conditions aux limites semblables aux précédentes, $\mathbf{v} = V\mathbf{n}$ sur B , c.à.d.

Chapitre 4. Influence de la géométrie de l'épiderme

migration apicale à taux constant, et $\mathbf{v} = (v_x, v_y) = (0, V')$ sur SC , V' étant choisi tel que la contrainte d'incompressibilité puisse être satisfaite

$$V' = \frac{V}{L} \int_0^L \sqrt{1 + \left(\frac{dy_B}{dx}\right)^2} dx \quad (4.30)$$

Les équations 4.4 et 4.5 peuvent être résolues numériquement en utilisant une méthode de relaxation (décrite dans l'annexe) et les solutions sont représentées figure 4.8. Les singularités mentionnées dans le cas de l'écoulement de Darcy ne sont plus rencontrées.

Comme dans le cas de l'écoulement de Darcy, la vitesse est plus importante au-dessus des crêtes épidermiques qu'au-dessus des sillons. Cette différence de vitesse entraîne une distribution verticale plus large de la mélanine au-dessus de ces régions et l'apparition des patrons parallèles, même pour une production uniforme de mélanine au niveau de la couche basale. Dans le cas de l'épiderme épais des régions glabres, $H \gg V/\delta \sim 400\mu\text{m}$, la concentration en mélanine intact dans les couches supérieures de l'épiderme est négligeable et le résultat présenté ici est indépendant de la forme choisie pour l'interface y_{SC} . L'étude numérique confirme que l'apparition du patron parallèle des sillons peut être expliquée uniquement par les contraintes

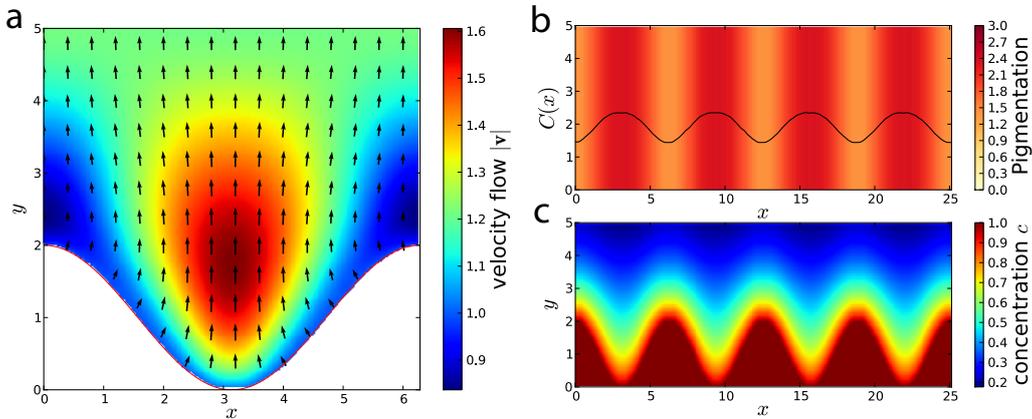


Figure 4.8 – (a) Champs de vitesse \mathbf{v} pour la migration des kératinocytes dans l'épiderme, en supposant un écoulement de Stokes stationnaire avec une vitesse \mathbf{V} fixée au niveau de la couche basale. La jonction dermoépidermique a une géométrie ondulée d'équation $y_B(x) = A(1 + \cos(kx))$. Comme pour l'écoulement potentiel (figure 4.7) la vitesse est plus importante au-dessus des crêtes épidermiques qu'au-dessus des sillons. (c) Concentration de mélanine $c(x, y)$ dans l'état stationnaire. Le pigment est produit au niveau de la couche basale, où $c = c_0$, et advecté par la migration des kératinocytes comme décrit par l'équation 4.12. A cause de la vitesse plus importante au-dessus des crêtes épidermiques, la distribution en mélanine est plus large au-dessus de ces régions. (b) Pigmentation résultante observée à la surface de la peau et définie par $C(x) = \int_{y_B}^{y_{SC}} c(x, y) dy$. Même dans le cas d'une production de pigment uniforme au niveau de la couche basale, les contraintes géométriques font apparaître un patron parallèle avec une pigmentation plus importante au-dessus de crêtes épidermiques (correspondant aux sillons de la surface cutanée). Ce patron correspond donc à un patron parallèle des sillons caractéristique des naevi [6]. Les solutions numériques sont représentées pour les valeurs des paramètres $A = k = \delta = V = 1$ et toutes les quantités sont sans dimensions.

géométriques imposées sur le transport de la mélanine comme représenté figure 4.8.

4.2.2.2 Localisation des colonnes de mélanine

Comme mentionné dans l'introduction, la jonction dermoépidermique des zones glabres présente en réalité une alternance de crêtes étroites et profondes (crêtes intermédiaires) et de crêtes larges et peu profondes (crêtes limitantes). Si les mélanocytes des naevi ont tendance à former des agrégats au niveau de ces deux types de crêtes, seule la mélanine produite dans les crêtes limitantes est transportée vers les couches supérieures de l'épiderme pour former éventuellement des colonnes de mélanine (figure 4.9). On adapte ici les conditions aux limites de notre modèle pour proposer une explication à ce phénomène.

Les mélanocytes sont supposés localisés dans la couche basale B au niveau des crêtes (régions $y < Y_{nest}$). On choisit en conséquence les conditions aux limites suivantes sur B pour la concentration en mélanine

$$c(x, y_B(x)) = c_0, \quad y_B(x) < Y_{nest}, \quad (4.31)$$

$$c(x, y_B(x)) = 0, \quad y_B(x) > Y_{nest}, \quad (4.32)$$

avec Y_{nest} une constante.

Dans la partie précédente on a supposé que la vitesse de migration V des kératinocytes, pouvant être reliée au taux de prolifération, était uniforme au sein de la couche basale. Rappelons maintenant que de nombreuses expériences ont mis en évidence le rôle régulateur des contraintes mécaniques sur la prolifération cellulaire (voir [35] par exemple). Nous prenons en compte ici une inhibition de la prolifération des kératinocytes par les contraintes mécaniques maintenant une pression homéostatique p_0 dans la couche basale, la vitesse de migration pouvant ainsi varier. Une pression locale $p > p_0$ conduit à une diminution de la prolifération et de la vitesse de migration et une pression $p < p_0$ stimule la prolifération et augmente la vitesse de migration. Dans un régime stationnaire les conditions aux limites sur B pour l'écoulement de Stokes sont donc

$$p = p_0, \quad \mathbf{t} \cdot \mathbf{v} = 0, \quad \text{sur } B \quad (4.33)$$

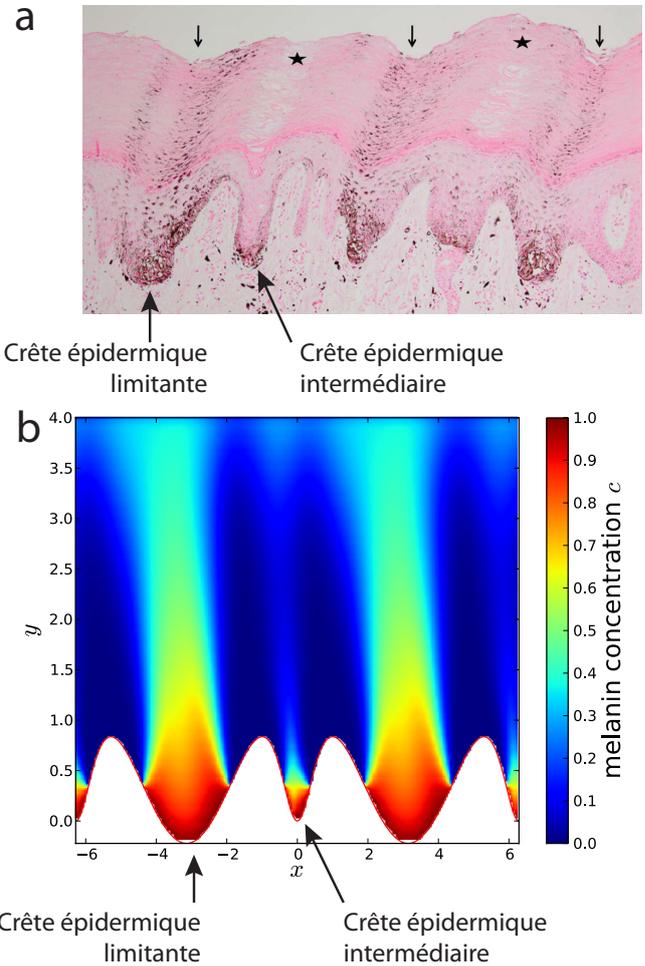
et les conditions aux limites sur SC sont comme précédemment

$$\mathbf{n} \cdot \mathbf{v} = V', \quad \mathbf{t} \cdot \mathbf{v} = 0, \quad \text{sur } SC \quad (4.34)$$

avec V' la vitesse de desquamification.

Le problème est résolu numériquement (voir annexe) pour une géométrie réaliste de l'épiderme et la concentration en mélanine obtenue est représenté figure 4.9. Dans les crêtes étroites une vitesse de migration verticale élevée entraîne des contraintes importantes sur la couche basale à cause de l'hypothèse de non glissement des kératinocytes (équation 4.33), ces contraintes inhibant alors la prolifération et diminuant la vitesse de migration. Dans un état stationnaire les vitesses sont donc beaucoup plus faibles dans les crêtes intermédiaires, profondes et étroites, que dans les crêtes limitantes, larges et peu profondes. Comme discuté dans la partie précédente, la dispersion verticale de la mélanine augmente avec la vitesse de migration des kératinocytes,

Figure 4.9 – (a) Coupe histopathologique d'un naevus acral avec marquage Fontana-Masson montrant la distribution des granules de mélanine dans l'épiderme. Des agrégats de mélanocytes sont présents dans les crêtes épidermiques. Des colonnes de mélanines sont-elles présentes uniquement au-dessus des crêtes limitantes, sous les sillons de la surface cutanée, engendrant le patron parallèle des sillons typique des naevi. Figure tirée de [259]. (b) Simulations numériques de la distribution de mélanine donnée par les équations 4.4, 4.5 et 4.12. La mélanine est produite dans les crêtes épidermiques ($y < Y_{nest}$), la concentration sur B étant $c = c_0$ dans ces régions et $c = 0$ en dehors. Les pigments sont ensuite advectés par la migration des kératinocytes et dégradés à un rythme constant δ . Les kératinocytes prolifèrent dans la couche basale B maintenant une pression homéostatique p_0 et migrent suivant la normale à cette surface. Cette migration est modélisée par un écoulement de Stokes avec une viscosité μ . La vitesse de migration v est plus faible dans les crêtes étroites à cause de l'inhibition de la prolifération par les contraintes mécaniques maintenant la pression homéostatique p_0 . L'équation de la jonction dermoépidermique est $y_B(x) = A(1 + \cos(x) - 2/(1 + 8\sin(x/2)^2))$ et les paramètres du modèle sont $Y_{nest} = A/3$, $A = 1$, $\delta = 0.5$, $\mu = 1$, $p_0 = 1$, toutes les quantités étant sans dimension.



ce qui explique dans notre modèle pourquoi une colonne de mélanine apparaît uniquement au-dessus de la crête large.

4.3 Croissance sur surface courbe

On s'intéresse maintenant à l'influence de la géométrie de l'épiderme sur la répartition des mélanocytes. Dans le chapitre 2 on a utilisé un modèle à deux phases pour décrire l'évolution d'une tumeur, en supposant un système mince et plan. Dans le cas de la peau glabre, caractérisée par un épiderme épais et une géométrie très ondulée, ce modèle doit donc être adapté. En particulier on s'attend à ce que la courbure de la jonction dermoépidermique influence la distribution en nutriments et les contraintes mécaniques dans la tumeur en croissance au niveau de la couche basale. On étudie ici le premier effet en développant un modèle à deux phases en couche mince sur surface courbe.

4.3.1 Géométrie de la couche mince

Les mélanocytes des naevi et des mélanomes précoces étant principalement localisés dans les couches inférieures de l'épiderme, on considère que la croissance s'effectue dans une couche mince B , d'épaisseur constante ϵ , reposant sur la jonction dermoépidermique (figure 4.10). La géométrie de cette couche est décrite par une surface S définie dans une représentation de Monge par l'ensemble des points

$$\mathbf{x}(x, y) = x\mathbf{e}_1 + y\mathbf{e}_2 + h(x, y)\mathbf{e}_3, \quad (4.35)$$

et les points \mathbf{X} de la couche B sont repérés par leur distance à la surface

$$\mathbf{X}(x, y, z) = \mathbf{x}(x, y) + z\mathbf{n}, \quad z \in [-\epsilon/2, \epsilon/2], \quad (4.36)$$

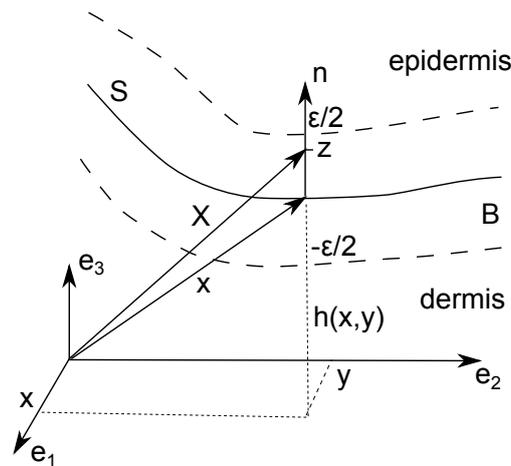


Figure 4.10 – Représentation de la surface S et de la couche mince B . Dans la représentation de Monge la surface S est décrite par l'ensemble de points $\mathbf{x} = x\mathbf{e}_1 + y\mathbf{e}_2 + h(x, y)\mathbf{e}_3$ et sa normale est notée $\mathbf{n}(x, y)$. La couche mince reposant sur la surface S est représentée par l'ensemble des points $\mathbf{X} = \mathbf{x} + z\mathbf{n}$ avec $z \in [-\epsilon/2, \epsilon/2]$ et $\epsilon \ll 1$.

Chapitre 4. Influence de la géométrie de l'épiderme

où \mathbf{n} est la normale à S en $\mathbf{x}(x, y)$. On supposera l'épaisseur de B faible par rapport au rayon de courbure de S et on prendra la limite $\epsilon \ll 1$.

On note (G_{ij}) le tenseur métrique d'ordre 3 associé à la couche B . On suit ici la méthode d'Ogawa [269] qui trouve au premier ordre en ϵ

$$G_{xx} = \frac{\partial \mathbf{X}}{\partial x} \cdot \frac{\partial \mathbf{X}}{\partial x} = \frac{\partial \mathbf{x}}{\partial x} \cdot \frac{\partial \mathbf{x}}{\partial x} + 2z \frac{\partial \mathbf{x}}{\partial x} \cdot \frac{\partial \mathbf{n}}{\partial x} + O(\epsilon^2), \quad (4.37)$$

$$G_{xy} = \frac{\partial \mathbf{X}}{\partial x} \cdot \frac{\partial \mathbf{X}}{\partial y} = \frac{\partial \mathbf{x}}{\partial x} \cdot \frac{\partial \mathbf{x}}{\partial y} + z \left(\frac{\partial \mathbf{x}}{\partial x} \cdot \frac{\partial \mathbf{n}}{\partial y} + \frac{\partial \mathbf{x}}{\partial y} \cdot \frac{\partial \mathbf{n}}{\partial x} \right) + O(\epsilon^2), \quad (4.38)$$

$$G_{zz} = \frac{\partial \mathbf{X}}{\partial z} \cdot \frac{\partial \mathbf{X}}{\partial z} = \mathbf{n} \cdot \mathbf{n} = 1, \quad (4.39)$$

$$G_{zx} = \frac{\partial \mathbf{X}}{\partial z} \cdot \frac{\partial \mathbf{X}}{\partial x} = \mathbf{n} \cdot \left(\frac{\partial \mathbf{x}}{\partial x} + z \frac{\partial \mathbf{n}}{\partial x} \right) = 0, \quad (4.40)$$

le tenseur étant symétrique et invariant par interversion de x et y . Cette équation peut être écrite en fonction de la métrique de la surface S

$$G_{ij} = g_{ij} + 2z\kappa_{ij} + O(\epsilon^2), \quad i, j \in \{x, y\}, \quad (4.41)$$

$$G_{zx} = G_{zy} = 0, \quad G_{zz} = 1, \quad (4.42)$$

avec (g_{ij}) le tenseur métrique d'ordre 2 de la surface S

$$(g_{ij}) = \left(\frac{\partial \mathbf{x}}{\partial i} \cdot \frac{\partial \mathbf{x}}{\partial j} \right) = \begin{pmatrix} 1 + h'_x{}^2 & h'_x h'_y \\ h'_x h'_y & 1 + h'_y{}^2 \end{pmatrix}, \quad (4.43)$$

et κ_{ij} la seconde forme fondamentale de la surface S

$$(\kappa_{ij}) = \left(\frac{\partial \mathbf{x}}{\partial i} \cdot \frac{\partial \mathbf{n}}{\partial j} \right) = g^{-1/2} \begin{pmatrix} h''_{xx} & h''_{xy} \\ h''_{yx} & h''_{yy} \end{pmatrix}, \quad (4.44)$$

avec $g = \det(g_{ij}) = 1 + h'_x{}^2 + h'_y{}^2$. Au premier ordre en ϵ on trouve également la relation

$$G = \det(G_{ij}) = g \left(1 + 4zH + O(\epsilon^2) \right), \quad (4.45)$$

avec le rayon de courbure moyen de la surface S

$$H = \frac{1}{2g^{3/2}} \left[(1 + h'_y{}^2)h''_{xx} - 2h'_x h'_y h''_{xy} + (1 + h'_x{}^2)h''_{yy} \right]. \quad (4.46)$$

On considérera des conditions aux limites différentes sur les surface $S - \mathbf{n}\epsilon/2$ (frontière avec le derme) et $S + \mathbf{n}\epsilon/2$ (frontière avec les couches supérieures de l'épiderme), orientant ainsi la couche B . Pour cette raison les effets de courbure à l'ordre ϵ ne s'annulent pas contrairement au cas étudié par Ogawa [269] et le développement peut être arrêté à cet ordre.

4.3.2 Modèle à deux phases sur surface courbe

Comme dans les chapitres précédents, on considère la couche mince B constituée d'un mélange de cellules tumorales occupant une fraction volumique ϕ et d'un fluide interstitiel, contenant éventuellement d'autres types cellulaires, occupant le reste du volume. On rappelle ici le modèle de croissance limitée par les nutriments décrivant le système à trois dimensions (chapitre 2)

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} + \nabla \cdot (\phi \mathbf{v}) = \Gamma(\phi, n), \quad (4.47)$$

$$\mathbf{v} = -K(\phi) \nabla \Sigma(\phi), \quad (4.48)$$

$$\nabla \cdot \mathbf{D} \nabla n - \delta_n \phi n = 0, \quad (4.49)$$

$$(4.50)$$

où le coefficient de diffusion est éventuellement anisotrope avec $D = D_{\parallel}$ dans le plan tangent à la surface S et $D = D_{\perp}$ dans la direction orthogonale. On suit ensuite la même approche que celle détaillée dans le chapitre 2 en prenant la limite de lubrification $\epsilon \ll 1$ et en considérant cette fois les effets de courbure. En particulier on avait trouvé pour une couche mince $\partial \Sigma(\phi)/\partial z = 0$ au premier ordre en ϵ (équation 2.18), impliquant que la fraction volumique ϕ est invariante dans l'épaisseur de la couche, l'équation 4.47 peut donc être directement intégrée sur l'épaisseur de B . Le cas des nutriments nécessite une attention plus particulière. La quantité de nutriments contenu dans un volume cylindrique de section de base S' est donnée par

$$\int_{S'} \int_{-\epsilon/2}^{\epsilon/2} n G^{1/2} dz dx dy = \int_{S'} \left[\int_{-\epsilon/2}^{\epsilon/2} n (G/g)^{1/2} dz \right] g^{1/2} dx dy. \quad (4.51)$$

On utilise donc la définition suivante pour la concentration moyenne au point $\mathbf{x}(x, y)$

$$\langle n \rangle(x, y) = \frac{1}{\epsilon} \left(\int_{-\epsilon/2}^{\epsilon/2} n(x, y, z) (G/g)^{1/2} dz \right). \quad (4.52)$$

Comme dans le chapitre 2 on cherche une solution à l'équation 4.49 sous la forme

$$n(x, y, z) = n_0(x, y) + \epsilon^2 n_1(x, y, z/\epsilon^2) + O(\epsilon^4), \quad (4.53)$$

solution pouvant présenter des gradients importants dans la direction orthogonale à la surface. En utilisant la relation 4.45 la concentration moyenne est donc donnée par

$$\langle n \rangle(x, y) = n_0 \left(1 + O(\epsilon^2) \right). \quad (4.54)$$

On cherche maintenant à obtenir l'équivalent à deux dimensions de l'équation 4.49. En suivant la méthode d'Ogawa [269] multiplions l'équation 4.49 par $\epsilon^{-1}(G/g)^{1/2}$ et intégrons

Chapitre 4. Influence de la géométrie de l'épiderme

suivant z entre 0 et ϵ . Le dernier terme de l'équation donne immédiatement

$$\frac{1}{\epsilon} \int_0^\epsilon \delta_n \phi n (G/g)^{1/2} dz = \delta_n \phi \langle n \rangle + O(\epsilon), \quad (4.55)$$

et le premier terme donne les contributions suivantes

$$\begin{aligned} \frac{1}{\epsilon} \int_0^\epsilon (G/g)^{1/2} \nabla \cdot \mathbf{D} \nabla n dz &= \frac{1}{\epsilon} \int_0^\epsilon \underbrace{D_\perp g^{-1/2} \frac{\partial}{\partial z} G^{1/2} \frac{\partial n}{\partial z}}_{\text{diffusion orthogonale}} dz \\ + \frac{1}{\epsilon} \int_0^\epsilon \underbrace{D_\parallel g^{-1/2} \left[\frac{\partial}{\partial x} G^{1/2} \left(G^{xx} \frac{\partial n}{\partial x} + G^{xy} \frac{\partial n}{\partial y} \right) + \frac{\partial}{\partial y} G^{1/2} \left(G^{yy} \frac{\partial n}{\partial y} + G^{yx} \frac{\partial n}{\partial x} \right) \right]}_{\text{diffusion parallèle}} dz, \end{aligned} \quad (4.56)$$

avec $(G^{ij}) = (G_{ij})^{-1}$. Le terme de diffusion parallèle peut être directement intégré à l'ordre dominant

$$\text{diffusion parallèle} = \Delta' \langle n \rangle + O(\epsilon), \quad (4.57)$$

avec Δ' l'opérateur de Laplace-Beltrami généralisant l'opérateur de Laplace sur une surface courbe

$$\Delta' = g^{-1/2} \left[\frac{\partial}{\partial x} \left(g^{1/2} \left(g^{xx} \frac{\partial}{\partial x} + g^{xy} \frac{\partial}{\partial y} \right) \right) + \frac{\partial}{\partial y} \left(g^{1/2} \left(g^{yy} \frac{\partial}{\partial y} + g^{yx} \frac{\partial}{\partial x} \right) \right) \right], \quad (4.58)$$

avec $(g^{ij}) = (g_{ij})^{-1}$. Comme dans le chapitre 2 les effets de la couche mince sont contenus dans le terme de diffusion orthogonal. En intégrant ce terme on trouve

$$\text{diffusion orthogonale} = \frac{D_\perp}{\epsilon} \left[(1 + 2zH) \frac{\partial n}{\partial z} \right]_{-\epsilon/2}^{\epsilon/2} + O(\epsilon). \quad (4.59)$$

Le flux de nutriment à travers les surfaces $S - (\epsilon/2)\mathbf{n}$ et $S + (\epsilon/2)\mathbf{n}$, respectivement J_d et J_e , sont écrits

$$J_d = D_\perp \frac{\partial n_1}{\partial z / \epsilon^2} + O(\epsilon) = \alpha_d (n_0 - n_d) + O(\epsilon^2), \quad z = -\epsilon/2, \quad (4.60)$$

$$J_e = D_\perp \frac{\partial n_1}{\partial z / \epsilon^2} + O(\epsilon) = \alpha_e (n_e - n_0) + O(\epsilon^2), \quad z = \epsilon/2, \quad (4.61)$$

avec n_d et n_e la concentration en nutriments respectivement dans le derme et dans les couches supérieures de l'épiderme. Ces concentrations sont supposées uniformes, au voisinage de la couche B . En utilisant l'équation 4.54 le terme de diffusion orthogonal peut alors être réécrit

$$\text{diffusion orthogonale} = -D_{z1} (\langle n \rangle - n_1) - HD_{z2} (\langle n \rangle - n_2) + O(\epsilon), \quad (4.62)$$

avec les paramètres renormalisés $D_{z1} = (\alpha_e + \alpha_d)/\epsilon$, $D_{z2} = (\alpha_e - \alpha_d)$, $N_1 = (\alpha_e n_e + \alpha_d n_d)/(\alpha_e + \alpha_d)$ et $N_2 = (\alpha_e n_e - \alpha_d n_d)/(\alpha_e - \alpha_d)$.

Pour résumer, la croissance dans la couche mince courbe est décrite par un modèle effectif à deux dimensions

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} - \nabla' \cdot \phi K(\phi) \nabla' \Sigma(\phi) = \Gamma(\phi, \langle n \rangle), \quad (4.63)$$

$$D_{\parallel} \Delta' \langle n \rangle - D_{z1} (\langle n \rangle - n_1) \underbrace{- HD_{z2} (\langle n \rangle - n_2)}_{\text{effet de courbure}} - \delta_n \phi \langle n \rangle = 0, \quad (4.64)$$

où les opérateurs différentiels, repérés par un prime, sont définis en géométrie courbe. L'opérateur de Laplace-Beltrami (équation 4.64) est défini dans l'équation 4.57 et l'opérateur d'advection (équation 4.63) par

$$\begin{aligned} \nabla' \cdot \phi K(\phi) \nabla' \Sigma(\mathbf{x}) &= g^{-1/2} \left[\frac{\partial}{\partial x} \left(\phi K(\phi) g^{1/2} \left(g^{xx} \frac{\partial \Sigma}{\partial x} + g^{xy} \frac{\partial \Sigma}{\partial y} \right) \right) \right. \\ &\left. + \frac{\partial}{\partial y} \left(\phi K(\phi) g^{1/2} \left(g^{yy} \frac{\partial \Sigma}{\partial y} + g^{yx} \frac{\partial \Sigma}{\partial x} \right) \right) \right]. \end{aligned} \quad (4.65)$$

En plus de modifier les opérateurs différentiels, la courbure de la surface S introduit un terme de source de nutriments supplémentaire proportionnel à la courbure moyenne H (avant dernier terme de l'équation 4.64). On note que la source de nutriments est plus importante dans les crêtes épidermiques, à courbure moyenne positive, que dans les sillons, à courbure moyenne négative. On s'attend donc à ce que cet effet de courbure favorise une densité plus importante de mélanocytes dans les crêtes, comme observé cliniquement. A titre d'illustration, la simulation du modèle est représenté figure 4.11 sur une surface ondulée d'équation $h(x, y) = h_0 \cos(kx)$. On observe dans cette étude préliminaire l'influence de la géométrie sur la séparation de phase discutée dans le chapitre 2 conduisant à la localisation des agrégats de cellules dans les crêtes épidermiques.

4.4 Conclusion

Les tumeurs mélanocytaires des zones glabres présentent des structures particulières, telles que des patrons parallèles pigmentés, dont la cause est généralement attribuée à la géométrie de l'épiderme dans ces régions. Les mécanismes d'apparition de ces structures restent cependant en grande partie mystérieux [263]. On a proposé dans ce chapitre quelques mécanismes possibles expliquant l'influence de la géométrie sur la répartition de la mélanine et des mélanocytes dans l'épiderme.

On a établi un modèle de transport de la mélanine, en supposant que celle-ci est synthétisée au niveau de la couche basale, advectée vers les couches supérieures de l'épiderme par la migration apicale des kératinocytes et dégradée à un taux constant. Ce modèle montre que la géométrie de la surface basale influence la migration des kératinocytes, plus rapide au niveau des crêtes épidermiques, et la répartition de la mélanine dans l'épiderme. On étudie ainsi analytiquement et numériquement le cas d'une production uniforme de mélanine sur une surface ondulée et on prouve que la géométrie de cette surface fait apparaître un patron parallèle à la

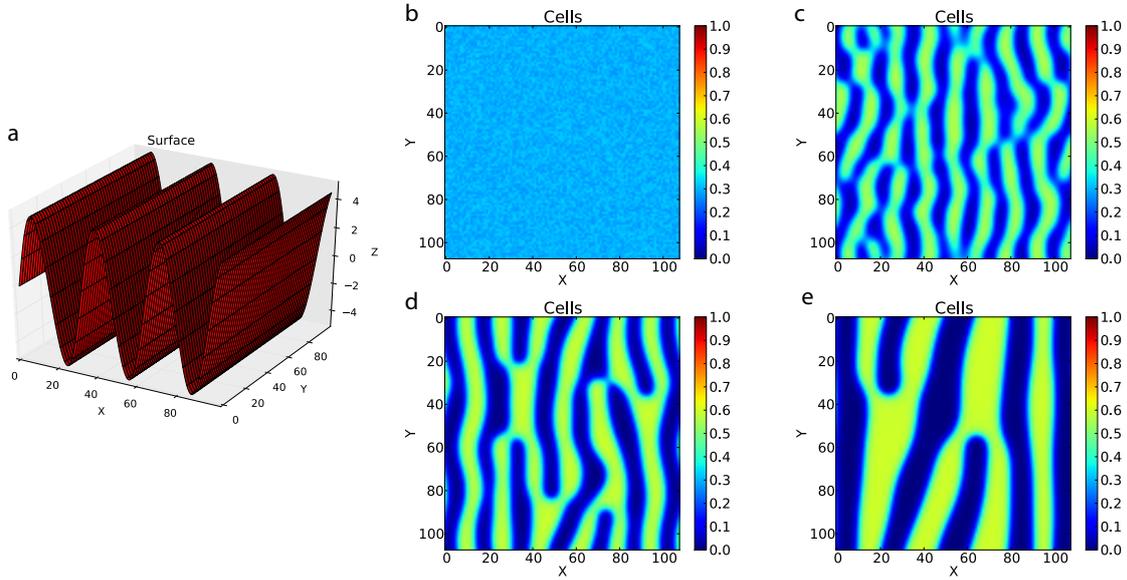


Figure 4.11 – Simulation du modèle à deux phases sur surface courbe, donné par les équations 4.63 et 4.64, avec une répartition initiale homogène de cellules $\phi(x, y) = \phi_{ini}$. (a) Surface considérée, d'équation $h(x, y) = h_0 \cos(kx)$. (b,c,d,e) Fraction volumique cellulaire ϕ (échelle de couleur) aux temps $t = 0$, $t = 10$, $t = 50$ et $t = 500$ respectivement. Les paramètres du modèle sont $\phi_{ini} = 0.5$, $\beta_1 = 0.2$, $\beta_2 = 0.1$, $n_2 = 1$, $\delta_n = 5$, $\xi = 5$, $\phi_e = 0.6$, $\epsilon = 1$, $\delta = 0.5$, toutes les quantités étant sans dimensions.

surface de la peau, avec une pigmentation plus importante au-dessus des crêtes épidermiques, comme il est observé cliniquement pour les naevi. Ce résultat montre que l'apparition de patrons pigmentés peut être expliquée uniquement par les contraintes de la géométrie de l'épiderme sur la migration des kératinocytes. Notons cependant que les études histopathologiques montrent que les mélanocytes ont tendance à s'agréger et l'hypothèse de synthèse uniforme de la mélanine n'est donc probablement pas vérifiée. Les patrons pigmentés sont en réalité certainement causés par la combinaison de l'agrégation des mélanocytes et du transport de la mélanine.

Dans les naevi, des agrégats de mélanocytes peuvent être trouvés dans les crêtes intermédiaires, étroites et profondes, et dans les crêtes limitantes, larges et peu profondes mais il a été noté que seule la mélanine synthétisée au niveau des crêtes limitantes est transportée vers les couches supérieures de l'épiderme. En utilisant le modèle précédent de transport de la mélanine on a proposé une explication de ce phénomène basé sur l'inhibition de la prolifération des kératinocytes par les contraintes mécaniques. L'épiderme étant un milieu visqueux, la migration des kératinocytes dans les crêtes étroites entraînent des contraintes importantes dans la couche basale, attachée à la jonction dermoépidermique, qui inhibent la prolifération cellulaire et diminue ainsi la vitesse de migration et l'advection de la mélanine. Cette explication a été validée numériquement en utilisant des conditions aux limites adaptées.

Enfin on a généralisé à une croissance sur surface courbe le modèle à deux phases en couche mince introduit dans le chapitre 2. L'approximation de lubrification fait apparaître un terme de source de nutriments supplémentaire, proportionnel à la courbure moyenne de la surface. On montre ainsi que l'agrégation des mélanocytes dans les crêtes épidermiques peut être expliqué

par l'effet de la courbure sur la distribution des nutriments dans la couche basale. On présente également un résultat préliminaire de l'influence de la géométrie de la surface sur la séparation de phase étudié dans le chapitre 3, qui pourrait expliquer l'apparition des patrons parallèles pigmentés. Finalement ce modèle représente un outil potentiellement fécond pour l'étude de la répartition des mélanocytes dans les tumeurs des zones glabres, de nombreuses questions étant en attente de réponse : pourquoi les mélanocytes sont-ils agrégés préférentiellement dans les crêtes limitantes chez les naevi, et exclusivement dans les crêtes intermédiaires chez les mélanomes ? Quelle est l'influence des contraintes mécaniques induites par la géométrie sur la répartition des mélanocytes ?

Conclusion générale et perspectives

Résumé des travaux

Durant ce travail on s'est intéressé au diagnostic précoce du mélanome, basé sur l'analyse morphologique des structures composant les lésions cutanées. On a développé une description physique du processus de morphogénèse de ces structures, reliant les paramètres microscopiques des tissus, concernant le phénotype et le microenvironnement des cellules, à l'apparence et l'évolution macroscopique d'une lésion. Les principaux résultats obtenus sont rappelés ici et comparés aux observations cliniques.

Symétrie et régularité du contour

Au début de leur développement les mélanomes croissent radialement dans l'épiderme et apparaissent à la surface de la peau sous la forme d'une tache pigmentée, présentant souvent une forme asymétrique et un contour irrégulier. L'invasion de l'épiderme par les cellules tumorales a été décrite dans le chapitre 2 dans un modèle continu à deux phases fluides prenant en compte des mécanismes d'adhésion et de prolifération cellulaire très généraux. On a considéré en particulier que la prolifération des cellules pouvait être inhibée par les contraintes mécaniques, par le manque de nutriments ou par la présence de molécules inhibitrices. L'épiderme étant un tissu de faible épaisseur on a dérivé un modèle de croissance à deux dimensions en utilisant une approximation de lubrification. Dans le cas d'une croissance symétrique on a montré numériquement que la vitesse de croissance radiale était constante et que la prolifération était confinée à la périphérie de la tumeur, sur une largeur pouvant être reliée à la longueur de pénétration des nutriments dans la tumeur. Une analyse de stabilité linéaire a montré que le contour circulaire d'une tumeur en croissance pouvait être instable au-delà d'un rayon seuil, des ondulations rappelant les irrégularités de contour du mélanome se développant alors sur le bord de la tumeur. L'identification d'un paramètre de contrôle a montré qu'une forte prolifération cellulaire, une forte adhésion cellulaire et une faible vitesse de croissance étaient corrélés à l'apparition d'ondulations dont la longueur d'onde typique est donnée par la taille de la région où la prolifération est concentrée. Bien que contre-intuitive la prédiction d'une plus grande stabilité pour les tumeurs à croissance rapide est confrontée avec succès aux observations cliniques, les mélanomes à croissance rapide étant généralement plus symétriques que les mélanomes à croissance lente tels que les mélanomes à extension superficielle [72, 236]. Dans le cas des mélanomes

en régression, l'analyse de stabilité linéaire prédit que le contour circulaire est toujours instable et que des ondulations de très courte longueur d'onde se développent, rappelant les formes cicatricielles souvent associées aux régressions. Si la méthode d'analyse de stabilité linéaire développée ici a été appliquée au cas du mélanome on notera enfin qu'elle peut être adaptée pour étudier d'autres modèles multiphasés à surface libre et appliquée à l'étude d'autres systèmes, biologiques ou non.

Points et Globules

En dermoscopie il est possible d'observer au sein des lésions mélanocytiques la présence de points et de globules fortement pigmentés, de forme et de répartition souvent irrégulière dans les mélanomes. Ces microstructures sont associées à la formation d'agrégats de mélanocytes, observés dans les coupes histologiques. On a montré dans le chapitre 3 que cette agrégation pouvait être expliquée par un phénomène de séparation de phase, où un mélange uniforme de mélanocytes et de kératinocytes se divise spontanément, correspondant à une décomposition spinodale dans le modèle à deux phases introduit dans le chapitre 2. On a trouvé qu'une fois formés les agrégats suivent une loi de croissance autosimilaire semblable à celle obtenue pour une équation de Cahn-Hilliard, devenant plus grands et plus ronds. Une nouvelle longueur caractéristique, donnée par la longueur de pénétration des nutriments, est cependant introduite par l'inhibition de la prolifération par manque de nutriments et bloque la croissance des agrégats lorsque leur taille atteint cette longueur. On a ainsi montré qu'un état d'équilibre est atteint où les agrégats de mélanocytes forment une structure symétrique, en points, en bandes ou en réseau. On a également montré que l'inhibition de la prolifération cellulaire pouvait également stabiliser un mélange de kératinocytes et de mélanocytes dans des situations normalement instables pour la décomposition spinodale. Ces prédictions théoriques confirment les observations cliniques empiriques : la présence de points et de globules de taille, de forme et de répartition uniforme est caractéristique d'un système à l'équilibre (naevus) alors qu'une large distribution de taille et une répartition irrégulière est caractéristique d'un système en évolution (mélanome) [244].

Effets géométriques dans les zones glabres

Sur les zones glabres, plante des pieds et paumes de mains, l'épiderme présente une géométrie particulièrement ondulée. On a étudié dans le chapitre 4 comment cette géométrie pouvait engendrer les structures pigmentées particulières observées dans ces régions : patron parallèle des sillons et colonnes de mélanine au-dessus des crêtes limitantes dans les naevi, et agrégats de mélanocytes dans les crêtes épidermique dans les naevi et les mélanomes. En supposant que la migration des kératinocytes dans l'épiderme était normale à la couche basale et pouvait être représenté par un écoulement visqueux incompressible on a montré, analytiquement et numériquement, que la courbure de cette couche basale entraîne une vitesse de migration plus importante et un transport plus efficace de la mélanine au-dessus des crêtes épidermiques, correspondant aux sillons de la surface cutanée. Ce phénomène entraîne une différence entre la pigmentation apparente à la surface de la peau et la production de mélanine au niveau de la couche basale, pouvant expliquer l'apparition du patron parallèle des sillons dans les naevi.

On a ensuite noté que les coupes histologiques de naevi montraient que seule la mélanine synthétisée au niveau des crêtes limitantes était significativement transportée vers les couches supérieures de l'épiderme, engendrant éventuellement la présence de colonnes de mélanine. Pour expliquer ce phénomène on a modifié le modèle pour prendre en compte la régulation de la prolifération des kératinocytes par les contraintes mécaniques au niveau de la couche basale et on a montré numériquement que la vitesse de migration des kératinocytes était alors réduite dans les crêtes étroites et profondes, telles que les crêtes intermédiaires, inhibant ainsi le transport de la mélanine. Finalement l'énigme peut être la plus marquante est l'agrégation préférentielle des mélanocytes au niveau des crêtes limitantes, dans les naevi, et au niveau des crêtes intermédiaires, dans les mélanomes. On a adapté le modèle à deux phases en couche mince développé dans le chapitre 2 à une croissance sur surface courbe et on a montré ainsi que l'alimentation en nutriments était plus importante dans les crêtes épidermiques, à courbure moyenne positive, expliquant l'agrégation préférentielle des mélanocytes dans ces zones. Bien que la différence de répartition des agrégats entre naevi et mélanome ait probablement des explications purement moléculaires, le modèle développé constitue ainsi également une base prometteuse pour l'exploration d'explications physiques à ce phénomène.

Perspectives

Au cours de cette thèse d'autres questions sont également apparues. Un projet a ainsi été commencé en collaboration avec Abraham Stroock de l'Université de Cornell pour étudier la formation des réseaux vasculaires. Ce projet permet d'aborder la question de la phase de croissance vasculaire des mélanomes et d'autres tumeurs, le recrutement des vaisseaux sanguins du tissu environnant par angiogenèse jouant alors un rôle central, mais a également d'importants prolongements pour la biologie du développement et l'ingénierie tissulaire. On présente ici ce projet et quelques perspectives de recherches.

Vasculogenèse 3D in vitro et percolation

La survie et la croissance d'un tissu biologique épais nécessite l'existence d'un système vasculaire capable de transporter efficacement nutriments et déchets cellulaires à travers le volume du tissu. Le système vasculaire est ainsi l'un des premiers organes à se développer, par auto-organisation de cellules endothéliales isolées en un réseau de capillaires primitif dès le 18^{ème} jour du développement de l'embryon humain [270]. Ce processus appelé vasculogenèse [271] est suivi de la maturation du réseau par grossissement et ramification des vaisseaux sanguins lors d'un processus appelé angiogenèse [272, 273].

La compréhension de ces deux mécanismes est particulièrement importante en biologie du développement, mais également pour le développement de traitements anticancéreux et pour l'ingénierie tissulaire. Le recrutement de nouveaux vaisseaux sanguins par l'émission de facteurs angiogéniques et ainsi une étape clé dans le passage d'une tumeur vers un état plus agressif [274]. On a vu dans le chapitre 1 que des modèles in vitro de tumeurs avasculaires avaient permis une meilleure compréhension de la dynamique de ce premier stade de croissance. Les sphéroïdes ainsi

cultivés sont alimentés exclusivement par diffusion et leur taille est limitée à quelques centaines de microns. Le développement de modèles *in vitro* plus élaborés incluant une vasculature est donc une voie prometteuse pour étudier leur développement ultérieur et leur interaction avec un système vasculaire [275]. Notons tout de même l'existence de modèles *in vivo* ayant déjà permis d'étudier l'angiogenèse tumorale [276], ces modèles étant plus réalistes mais réalisés dans un environnement plus complexe et donc moins maîtrisable. Finalement la peau [277] et les cartilages [278] peuvent aujourd'hui être reconstruits efficacement par ingénierie tissulaire, et des progrès encourageants ont été effectués pour la reconstruction *in vitro* du poumon [279, 280], du foie [281], du rein [282], de la rétine [283] voir de parties du cerveau [284]. Mais une étape clé vers le développement de tissus complexes voir d'organes entiers est la construction d'une microvasculature fonctionnelle dans des cultures en trois dimensions permettant la croissance *in vitro* de tissus épais [281, 285–288]. Différentes méthodes de prévascularisation sont ainsi explorées [288]. On s'intéresse ici à la formation spontanée de réseaux vasculaires par auto-organisation de cellules endothéliales distribués dans le milieu de culture, méthode directement inspirée de la vasculogenèse embryonnaire.

Les premiers modèles

Un premier modèle permettant de comprendre la morphogénèse du réseau de capillaires primitif a été développé par Oster et Murray en 1983 [289]. Ce modèle continu décrit un tissu composé de cellules et d'une matrice extracellulaire (ECM) élastique, et prend en compte les processus suivants : (i) contraction de l'ECM par les cellules, (ii) diffusion aléatoire des cellules, (iii) haptotaxie cellulaire, et (iv) convection des cellules par déformation de l'ECM. Il a ainsi été montré que les processus (i) et (iv) sont suffisant pour déclencher une instabilité purement mécanique conduisant à l'apparition d'un motif en réseau rappelant la formation du réseau de capillaires primitifs chez l'embryon. D'autres modèles discrets [290, 291] et continus [292, 293] ont depuis été proposés, engendrant des motifs similaires par une instabilité de Turing causée par la chemotaxie cellulaire. Ces modèles sont basés sur l'observation du comportement de cellules endothéliales cultivés sur un substrat 2D.

Les expériences de Serini *et al.* [292] montrent ainsi que des cellules endothéliales placées sur un film de Matrigel ont un déplacement diffusif, avec un coefficient de diffusion $D = 10^{-7} \text{cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$, biaisé vers les hautes concentrations d'un chemoattractant émis par les cellules. Une instabilité de Turing entraine l'agrégation des cellules en un réseaux de cordes d'une longueur typique de $200 \mu\text{m}$ correspondant typiquement à la longueur de diffusion de l'oxygène dans les tissus vivants (figure 4.12). Notons cependant que ces agrégats ne présentent pas de lumen et ne permettent donc pas de transporter un fluide. Voyons maintenant le cas de la culture de cellules endothéliales dans un environnement 3D.

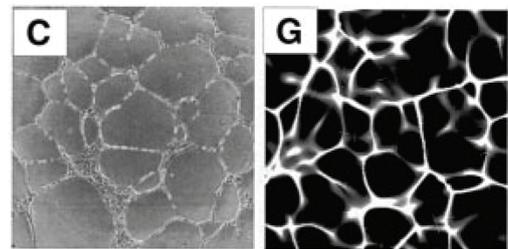


Figure 4.12 – Des cellules endothéliales sur un substrat 2D s'organisent en un réseau par chemotaxie. Gauche : expérience *in vitro*, droite : simulation correspondante. Figure tirée de [292].

Les observations expérimentales en 3D

En observant des cellules endothéliales cultivées en 3D dans un gel de collagène, on a pu mettre en évidence un comportement très différent de celui observé dans une culture sur substrat 2D.

En particulier les cellules ne se déplacent pas significativement dans le volume du gel (figure 4.13), et la chemotaxie joue donc certainement un rôle moins important dans la formation des structures vasculaires. Après quelques heures de culture des prolongements cellulaires sont émis dans des directions aléatoires autour des cellules. La direction de ces prolongements est isotrope et ne semble pas biaisée par la présence d'autres cellules à proximité. La communication entre cellules semble en effet se faire uniquement par contact, sans communication chimique ou mécanique. En parallèle, des vacuoles de grande taille apparaissent au centre des cellules (figure 4.13). Lorsque deux cellules voisines rentrent en contact via leurs prolongements, elles adhèrent et fusionnent généralement leurs vacuoles pour former un lumen. Ce processus appelé tubulogenèse, bien connu *in vitro*, a également été observé *in vivo* [294]. Lorsque la densité cellulaire est suffisamment élevée cette vasculogenèse *in vitro* aboutit en 3 jours à la formation d'un réseau de tubes interconnectés et constitués diamétralement d'une seule cellule (figure 4.19).

Alors que les structures observées en 2D étaient dues à l'agrégation de nombreuses cellules pouvant être modélisée par des modèles continus, la dynamique et la structure de la vasculogenèse 3D apparaît donc être intrinsèquement discrète. Le contrôle des paramètres du réseau déterminant ses propriétés de transport est particulièrement important pour envisager l'étude de sa maturation ultérieure. La densité et la répartition spatiale de la partie percolante du réseau peut ainsi permettre de déterminer si le transport d'un fluide est possible. Un modèle simple issu de la théorie de percolation classique peut être proposé [295]. En supposant que les cellules (i) sont initialement dispersées aléatoirement avec une densité ϕ , (ii) ne se déplacent pas, (iii) se lient avec les cellules voisines si celles-ci sont plus proches qu'une distance seuil d_{inter} , un modèle de percolation continu, ou *Swiss Cheese Model* [296], prédit l'apparition d'un sous-réseau percolant au-delà d'une densité cellulaire de percolation $\phi_c = 1.306 d_{inter}^{-3}$ [296] ($\phi_c = 1.436 d_{inter}^{-2}$ en 2D [297]). De nombreux résultats numériques sont disponibles pour ce modèle, permettant ainsi de prévoir potentiellement les propriétés spatiales et topologiques du réseau formé, uniquement à partir de la fraction volumique cellulaire ϕ .

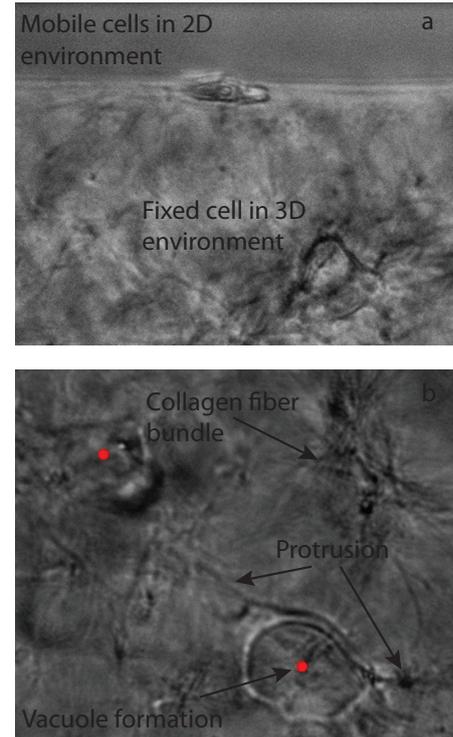


Figure 4.13 – Culture 3D de cellules endothéliales dans un gel de collagène observée durant 24h en microscopie classique. (a) Les cellules situées dans le volume du gel ne se déplacent pas, contrairement à celles situées à la surface du gel. (b) Dans un environnement 3D les cellules endothéliales émettent des prolongements dans le gel de collagène et forment une vacuole de grande taille.

Une autre observation expérimentale rend cependant ce modèle peu réaliste. Lorsque des cellules endothéliales sont cultivées dans un gel 3D, on observe en effet une contraction du gel lors de la vasculogénèse pouvant aller jusqu'à 75% pour une densité initiale supérieure à 2×10^6 cellules par millilitre [298]. Tout comme les fibroblastes, les cellules endothéliales cultivées en 3D exercent des forces sur le gel environnant, pouvant entraîner d'importantes déformations du milieu. Ce phénomène bien connu est d'ailleurs utilisé pour tester les mécanismes moléculaires régulant la vasculogénèse [299]. Cette contraction modifie donc la distance entre les cellules au cours de la vasculogénèse et on peut donc s'attendre à ce que le modèle de percolation classique ne soit pas adapté.

Un modèle discret

Deux mécanismes peuvent être proposés pour expliquer la contraction du gel. Des contractions exercées par des cellules isolées peuvent potentiellement engendrer l'instabilité mécanique décrit par le modèle de Murray [289]. On s'attend à ce que le couplage de cette instabilité avec le processus de vasculogénèse discret modifie les propriétés du réseau vasculaire de manière importante. Cependant on observe que la contraction du gel augmente graduellement sur une période de 3 jours, ce qui suggère la possibilité que la contraction soit exercée par des couples de cellules voisines connectées via leurs prolongements, le nombre de connexions augmentant au cours de la vasculogénèse. Bien que les deux mécanismes soient certainement à l'oeuvre, une expérience permettrait de départager leur importance respective. Dans des cultures à basse densité ϕ on s'attend ainsi à ce que la contraction du gel varie comme $\delta H/H \sim \phi$ pour les forces exercées par les cellules isolées, et comme $\delta H/H \sim \phi^2$ pour les forces exercées par les couples de cellules (figure 4.14).

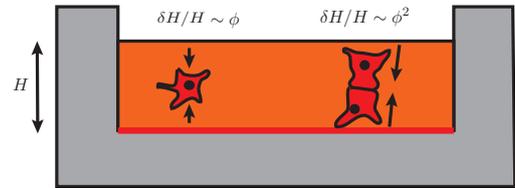


Figure 4.14 – Test de contraction. Des cellules endothéliales en densité ϕ sont cultivées dans un gel de collagène (orange) avec un bord inférieur adhérent (rouge) et les autres bords libres. L'épaisseur H du gel est mesuré initialement et après 3 jours de culture. On note $\delta H/H$ la variation relative d'épaisseur. Pour des faibles densités on s'attend à une contribution en ϕ pour la contraction générée par des cellules isolées et en ϕ^2 pour la contraction générée par des couples de cellules.

On propose d'étudier l'effet du deuxième mécanisme en généralisant le modèle de percolation classique, en supposant cette fois que les cellules (i) sont initialement dispersées aléatoirement avec une densité ϕ , (ii) ne se déplacent pas par rapport au gel, (iii) créent aléatoirement des liens avec les cellules voisines suivant une loi de Poisson si celles-ci sont plus proches qu'une distance seuil, et (iv) exercent une force F sur les cellules auxquelles elles sont liées, engendrant une contraction du gel et l'advection des cellules. Considérons le cas d'un système aux bords adhérents (figure 4.17). Dans le cas d'un gel infiniment rigide (haute concentration en collagène par exemple) les cellules sont immobiles et on retrouve le modèle *Swiss Cheese* précédemment décrit. Dans le cas d'un gel très peu rigide (faible concentration en collagène) on s'attend à ce que les cellules liées se rapprochent fortement, engendrant l'effondrement des réseaux connexes de cellules et donc une augmentation du seuil de percolation. On voit ainsi intuitivement que ce mécanisme implique une dépendance des paramètres du réseau vasculaire par rapport à la

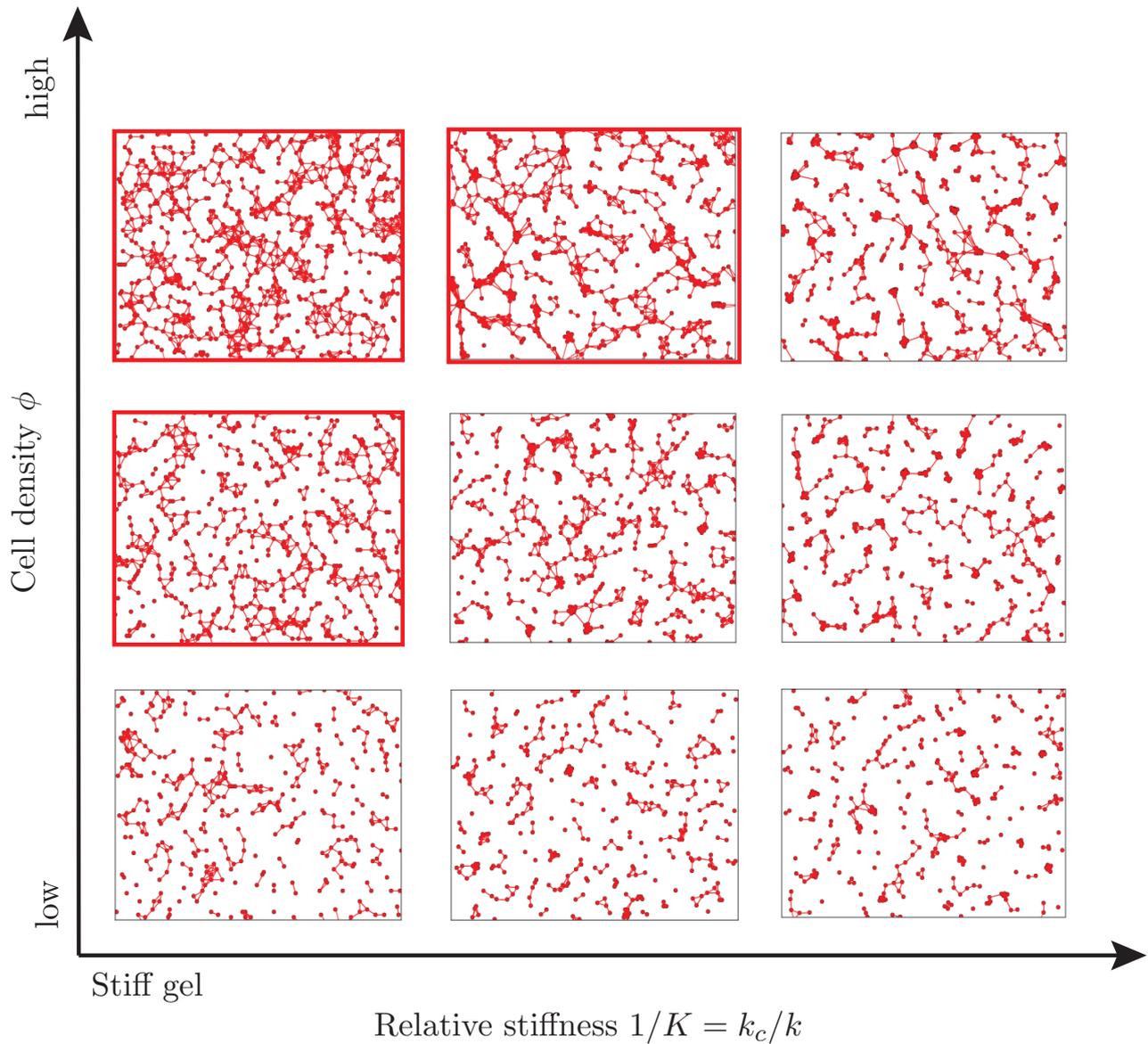


Figure 4.15 – Exemple typique d'états finaux du modèle de percolation généralisé pour différentes densité cellulaire ϕ et différents rapports de raideurs $K = k/k_c$. Les réseaux formés sur des gels plus rigides percolent pour une densité cellulaire plus basse. Les systèmes percolants sont encadrés en rouge. Simulations effectuées pour des systèmes de taille 128×128 avec $dx = 0.5$ et des conditions aux limites périodiques.

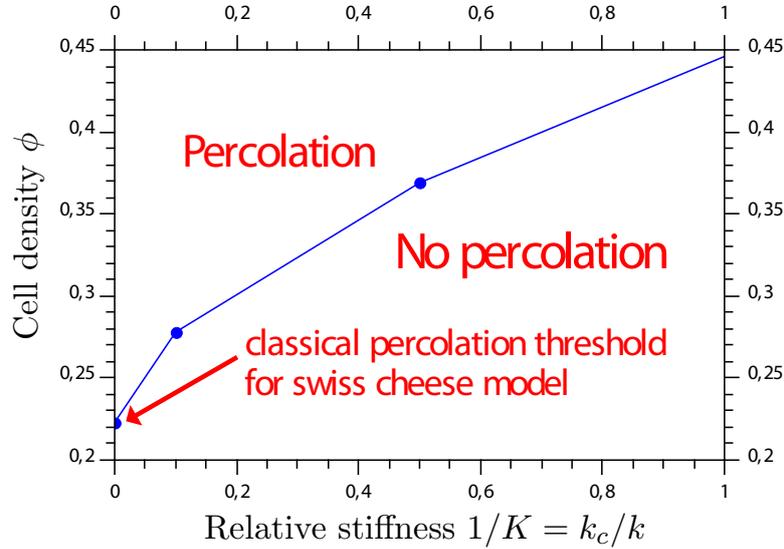


Figure 4.16 – Diagramme de phase du réseau final en fonction du rapport de rigidité $K = k/k_c$ et de la densité cellulaire $\phi = N_c d_{inter}^2/L^2$, avec N_c le nombre de cellules, d_{inter} la distance d’interaction des cellules et L la taille du système. Pour un gel infiniment rigide on retrouve les résultats du modèle *swiss cheese*. Simulations effectuées pour des systèmes de taille 128×128 avec $dx = 0.5$ et moyennées sur 100 simulations indépendantes.

rigidité du gel et non plus seulement par rapport à la densité cellulaire ϕ . Ce résultat peut être confirmé numériquement en formalisant le modèle.

On considère un ensemble de points $\{\mathbf{x}_i\}_{i=1}^N$ formant un réseau triangulaire de pas dx reliés à leur voisins par des ressorts de raideur k , représentant le gel dans lequel les cellules sont cultivées. Initialement chaque point est occupé par une cellule avec une probabilité $p = \phi dx^2$. Deux cellules peuvent se lier si elles sont à une distance $d < d_{inter}$, elles exercent alors une force attractive représentée par l’ajout d’un ressort de raideur k_c entre les deux cellules. En supposant que le temps de création d’une liaison est grand devant le temps de relaxation mécanique du gel, l’état final du système est obtenu par itération des étapes suivantes : (i) une paire de cellules voisines non liées est choisie aléatoirement et un ressort est ajouté pour cette paire, (ii) le nouvel état d’équilibre mécanique du système est déterminé, (iii) si aucune autre paire ne peut être créée l’état final est atteint, sinon on revient à l’étape (i). Numériquement le réseau de ressorts est représenté par une matrice de rigidité M , la position des points par un vecteur X et l’équilibre mécanique est donné par $MX = B$, où le vecteur B représente les conditions au bord. La résolution numérique de ce système linéaire de grande taille à chaque étape est particulièrement lourde, mais peut être réalisée efficacement en utilisant une décomposition de Cholesky [300].

Des exemples typiques des états finaux obtenus sont représentés figure 4.15. Les simulations d’une même ligne correspondent à une même densité cellulaire initiale ϕ et les simulations sur une même colonne à un même rapport de raideur $K = k/k_c$, représentant la rigidité du gel relativement aux forces pouvant être exercées par les cellules. On retrouve bien qualitativement un effondrement des amas pour des gels peu rigides entraînant une diminution de la probabilité de

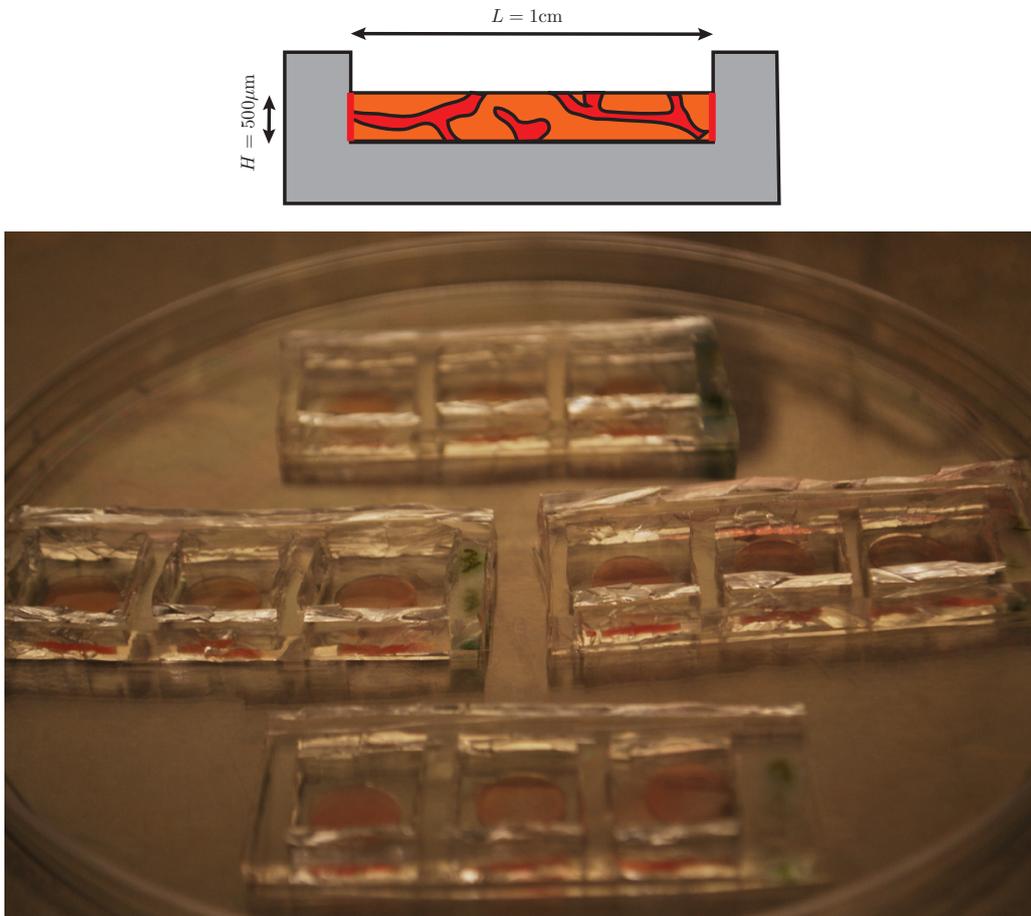


Figure 4.17 – Des cellules endothéliales sont cultivées en 3D dans un gel de collagène dans un puit circulaire de diamètre $L = 1\text{cm}$ et d'épaisseur $H = 500\mu\text{m}$. Les surfaces latérales du puit (rouge) ont été rendues adhérentes au collagène afin d'empêcher la contraction latérale du gel lors de la vasculogénèse.

percoler à travers le système. Les résultats numériques sont représentés figure 4.16 et montrent bien une augmentation du seuil de percolation ϕ_c lorsque la rigidité du gel diminue. Pour un gel infiniment rigide ($1/K = 0$) on retrouve bien le seuil de percolation du modèle *Swiss Cheese*, en notant que les simulations sont effectuées sur une grille discrète et correspondent donc à un modèle *Swiss Cheese* discrétisé sur une grille triangulaire de pas $dx = 0.5$.

Dans une étape suivante il serait intéressant de déterminer deux exposants critiques de notre modèle généralisé afin de vérifier s'il est toujours dans la classe d'universalité des modèles de percolation classiques. Si tel est le cas, il serait alors possible d'utiliser les nombreux résultats disponibles sur les modèles classiques pour comprendre et contrôler les propriétés des réseaux vasculaires construits suivant cette technique, en prenant uniquement en compte un décalage du seuil de percolation avec la rigidité du gel. Un résultat préliminaire semble indiquer que la distribution $P(s)$ de la taille s des réseaux connexes au seuil de percolation a un exposant classique $P(s) \sim s^{-\tau}$, avec $\tau = 2.026$ à comparer avec le résultat classique exact $\tau = 187/91 \approx 2.055$.

Les expériences

Afin de tester le modèle précédant on a proposé de mesurer in vitro les propriétés des réseaux vasculaires. On choisit d'étudier un système mince pour étudier les propriétés de percolation en deux dimensions et pour faciliter l'observation. On utilise ainsi un puits de culture en PDMS de 1cm de diamètre de $500\mu\text{m}$ de profondeur dont les parois latérales ont été activées par immersion dans du polyéthylèneimine (PEI) puis dans du glutaraldéhyde (GA). PEI adhère fortement au PDMS et au GA qui se réticule avec le collagène du milieu de culture formant ainsi un bord latéral adhérent pour éviter la contraction du gel pendant la vasculogénèse. Des cellules humaines endothéliales de veine ombilicale (HUVECS) sont dispersées dans un gel constitué de 0.15% à 1% de collagène I. Des études précédentes montrent en effet que la rigidité du gel peut être contrôlée par la concentration en collagène [298]. Le système est incubé pendant 3 jours dans un milieu de culture contenant des facteurs de croissance d'endothélium vasculaire (VEGF) et des facteurs de croissance de fibroblaste (FGF). Des premières expériences montrent bien l'apparition d'un réseau vasculaire à travers le système quasi-2D, dont la structure peut être observée en microscopie confocale (figures 4.18 et 4.19). Afin de comparer le modèle de percolation au système in vitro il serait intéressant de répéter cette expérience plusieurs fois pour différentes densités cellulaires ϕ et différentes concentrations de collagène afin de déterminer un diagramme semblable à celui présenté sur la figure 4.16 et de comparer les distributions de taille $P(s)$.

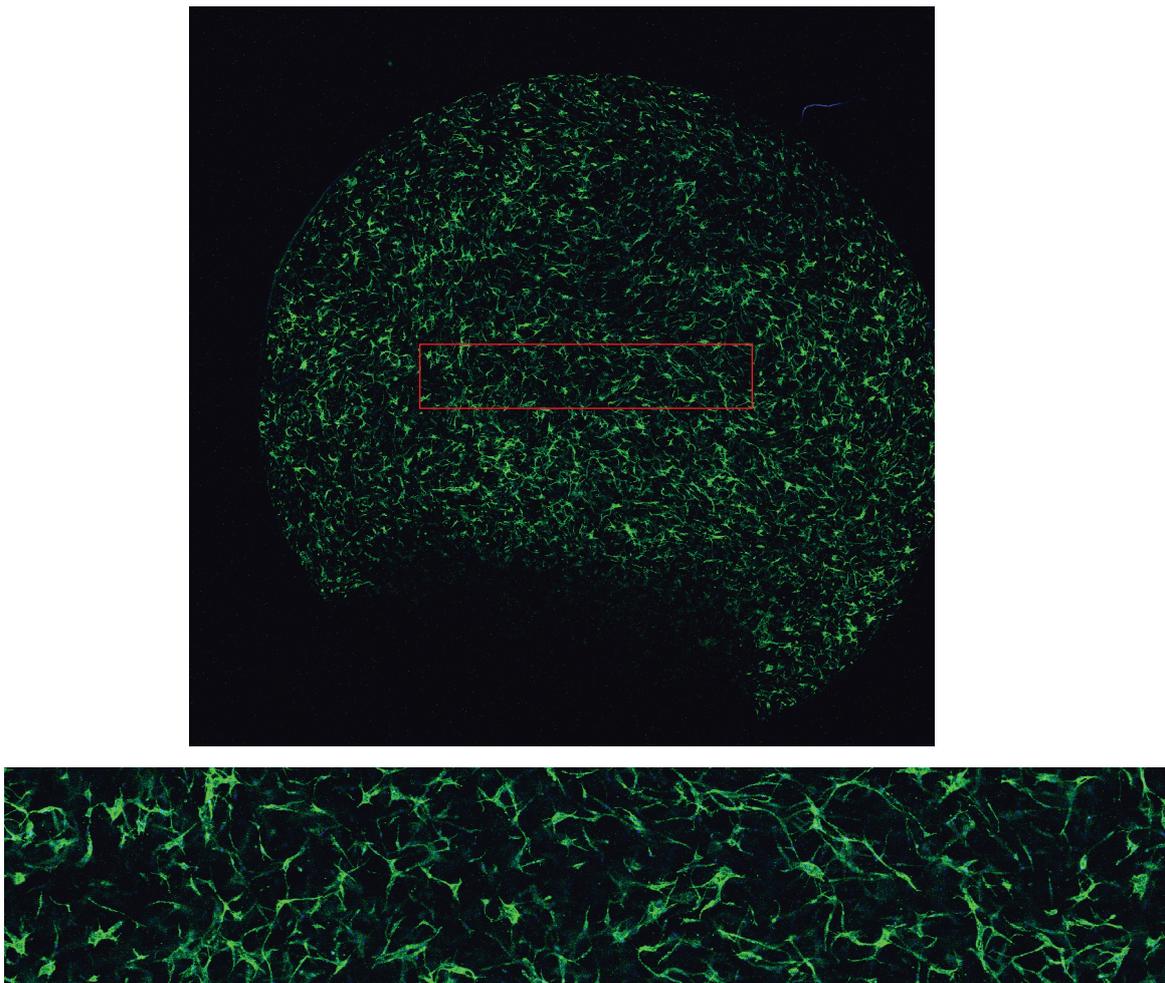


Figure 4.18 – Réseau vasculaire après 3 jours de culture dans un puits de culture circulaire mince de 1cm de diamètre et de $500\mu\text{m}$ d'épaisseur. Vue en microscopie confocale 10x. L'actine est marquée en vert et les noyaux en bleu. Concentration en collagène 0.3% et densité cellulaire 10^6 cellules par millilitre. Les lumens difficilement visibles ici peuvent être distingués sur la figure 4.19 avec un plus fort grossissement.

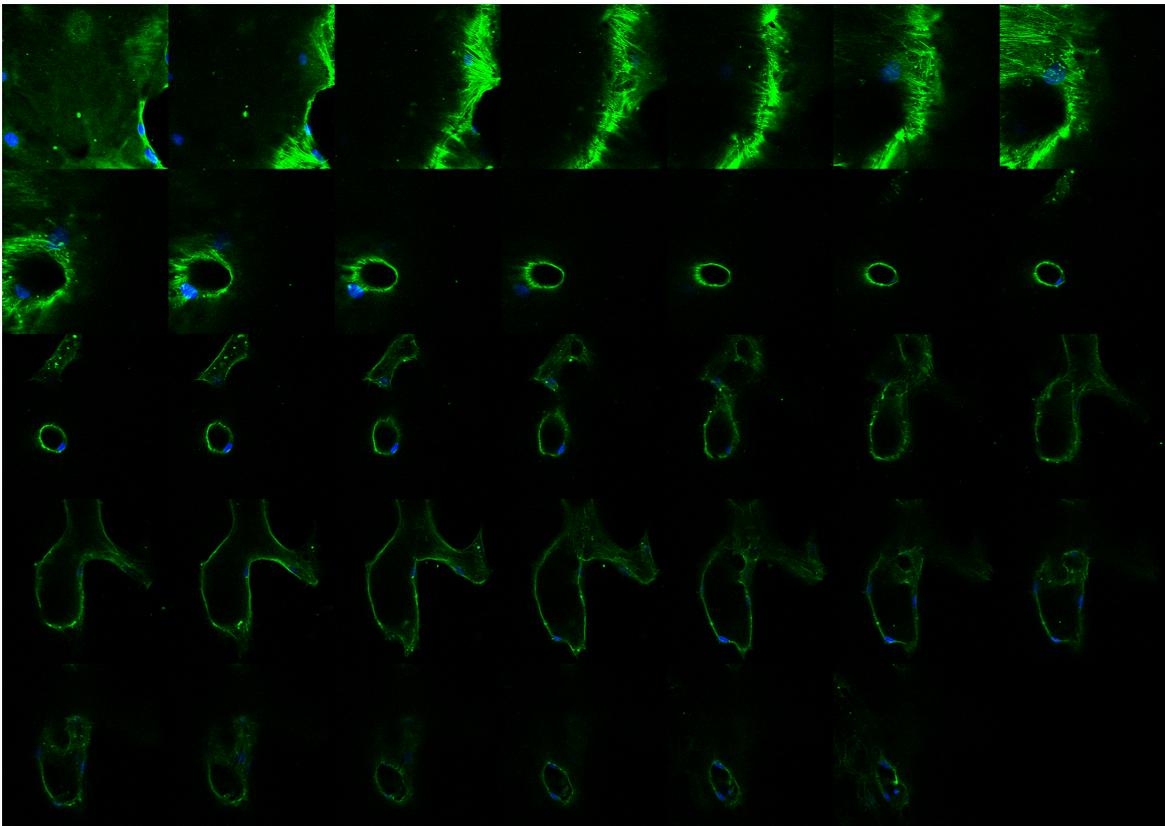


Figure 4.19 – Intérieur d'un microvaisseau partant du bord du système. Vue en microscopie confocale 40x. Les différentes images correspondent à des coupes à des altitudes z croissante dans le sens de la lecture.

Liste des notations

α	Taux d'élimination des inhibiteurs (adimensionné)	50
α_{at}^m	Coefficient de perméabilité aux inhibiteurs de la couche cornée	47
α_{derm}^m	Coefficient de perméabilité aux inhibiteurs de la membrane basale	47
α_{at}^n	Coefficient de perméabilité aux nutriments de la couche cornée	47
α_{derm}^n	Coefficient de perméabilité aux nutriments de la membrane basale	47
β	Taux d'irrigation en nutriments (adimensionné)	79
β_1	Taux de consommation des nutriments par les cellules (adimensionné)	50
β_2	Taux d'irrigation en nutriments (adimensionné)	50
\mathbf{v}_c ou \mathbf{v}	Vitesse de la phase cellulaire	39
\mathbf{v}_l	Vitesse de la phase liquide	39
χ	Valeur typique de la pression typique exercée par les cellules	48
δ_c	Taux de mort cellulaire	42
δ_n	Taux de consommation en nutriments des cellules	42
ϵ	Tension de surface entre les phases	36
Γ_c ou Γ	Prolifération cellulaire nette	40
γ_c ou γ	Taux de prolifération cellulaire typique dans le tissu	42
\hat{f}	$= \exp\left(-\int_z^0 \frac{U}{2G} dz'\right) Gf$	59
κ	Nombre d'onde de la perturbation	57
κ_0	Nombre d'onde de l'instabilité au seuil de l'instabilité de contour	64
κ_1	Première racine de $\lambda(\kappa)$	64

κ_2	Seconde racine de $\lambda(\kappa)$	64
Λ	Longueur d'onde de la perturbation.....	57
λ	Taux de croissance de la perturbation.....	57
Λ_0	Longueur d'onde de l'instabilité au seuil de l'instabilité de contour	64
μ	Viscosité de la phase cellulaire	39
ϕ^*	Fraction volumique où la pression Σ est minimale (limite de décomposition spinodale).....	40
Φ_0	Fraction volumique cellulaire au centre de la tumeur	54
ϕ_0	Fraction volumique cellulaire à l'ordre 0	51
ϕ_c ou ϕ	Fraction volumique cellulaire	39
ϕ_e	Fraction volumique d'équilibre mécanique.....	39
ϕ_l	Fraction volumique du liquide interstitiel	39
ϕ_{inhib}	Fraction volumique au delà de laquelle l'inhibition mécanique de la prolifération entraîne une prolifération nette négative	42
ψ	Energie libre volumique du tissu	36
Σ	Pression due aux interactions cellulaires	39
τ	Taux de friction entre la phase cellulaire et la phase liquide	39
ζ_λ	Potentiel effectif pour l'équation de type Schrödinger pour le taux de croissance λ	59
D	Coefficient de diffusion des nutriments (adimensionné)	79
D_m^{\parallel}	Coefficient de diffusion des inhibiteurs parallèlement aux couches de l'épiderme	47
D_n^{\parallel}	Coefficient de diffusion des nutriments parallèlement aux couches de l'épiderme	47
D_m^z	Coefficient de diffusion des inhibiteurs perpendiculairement aux couches de l'épiderme	47
D_n^z	Coefficient de diffusion des nutriments perpendiculairement aux couches de l'épiderme	47
$D_{b,m}$	$= (\alpha_{at}^m + \alpha_{derm}^m)/h$ taux effectif d'élimination des inhibiteurs.....	49
$D_{b,n}$	$= (\alpha_{at}^n + \alpha_{derm}^n)/h$ taux effectif d'irrigation en nutriments	49
F	Energie libre du tissu.....	36
F	Energie libre du tissu.....	39
f	Amplitude de la perturbation sur la fraction volumique cellulaire	57
G	$= \phi_0 K \Sigma_\phi$	59

g	Amplitude de la perturbation sur la concentration en nutriments.....	57
h	Epaisseur de l'épiderme.....	45
J_{at}^m	Flux de d'inhibiteurs de la surface de la peau vers l'épiderme	47
J_{derm}^m	Flux d'inhibiteurs du derme vers l'épiderme.....	47
J_{at}^n	Flux de nutriments de la surface de la peau vers l'épiderme	47
J_{derm}^n	Flux de nutriments du derme vers l'épiderme	47
$K(\phi) = (1 - \phi_c)^2/\tau$	39
L	Position du bord de la tumeur dans le référentiel fixe	51
L_0	Position initiale du bord de la tumeur dans le référentiel fixe.....	51
l_n	Longueur de diffusion des nutriments	79
l_p	Epaisseur de la région proliférante de la tumeur.....	55
m	Concentration en inhibiteurs.....	39
M_0	Concentration en inhibiteurs au centre de la tumeur	55
m_0	Concentration en inhibiteurs à l'ordre 0.....	51
m_e	Concentration en inhibiteur minimale pour annuler la prolifération cellulaire nette ..	43
$M_{i,j}$	Coefficient de friction entre la phase i et la phase j	39
n	Concentration en nutriments.....	39
N_0	Concentration en nutriments au bord de la tumeur.....	56
n_0	Concentration en nutriments à l'ordre 0.....	51
n_e	Concentration en nutriments typique dans l'épiderme	42
n_e	Concentration moyenne en nutriments dans l'épiderme.....	47
n_{at}	Concentration en nutriments à la surface de la peau et dans les couches supérieures de l'épiderme.....	47
n_{derm}	Concentration en nutriments dans le derme à proximité de la membrane basale	47
p	Amplitude de la perturbation sur la concentration en inhibiteurs.....	57
p	Pression interstitielle	38
R	Rayon de la tumeur	50
R_0	Rayon initial de la tumeur.....	50
S_m	Variation locale de la concentration en inhibiteurs	40
S_n	Variation locale de la concentration en nutriments	40

T	Paramètre de contrôle de l'instabilité de contour	63
U	Vitesse de croissance de la tumeur (adimensionné)	51
V_f	Vitesse de croissance radiale de la tumeur (vitesse de la phase cellulaire au bord de la tumeur)	47
z_m	Abscisse du maximum de la fraction cellulaire dans le référentiel mobile associé au bord de la tumeur	56
z_t	Abscisse du point tournant	64

Annexe : Méthodes numériques

A.1 Croissance à surface libre

Dans le chapitre 2 une tumeur occupant un volume Ω est décrite comme un mélange à deux phases, l'évolution de sa surface libre $\partial\Omega$ étant donnée par la continuité des vitesses de la phase cellulaire. On utilise une méthode de différences finie pour simuler les équations aux dérivées partielles 2.29, 2.30, 2.31, 2.32 à l'intérieur du volume Ω . L'espace de la simulation est discrétisé par une grille de taille $N \times N$ et de pas constant Δx . Le temps est discrétisé avec des pas de Δt . Les champs scalaires (densité ϕ , pression Σ , prolifération Γ , concentrations n et m) sont définis au centre des cellules et les composantes des champs vectoriels (vitesse $\mathbf{v} = (v_x, v_y)$) sur les faces des cellules (figure A.1)

$$\phi_{i,j}^k = \phi(i\Delta x, j\Delta x, k\Delta t), \quad i = 0, 1..N, \quad j = 0, 1..N, \quad (\text{A.1})$$

$$v_{x,i-1/2,j}^k = v_x((i-1/2)\Delta x, j\Delta x, k\Delta t), \quad i = 0, 1..N+1, \quad j = 0, 1..N, \quad (\text{A.2})$$

$$v_{y,i,j-1/2}^k = v_y(i\Delta x, (j-1/2)\Delta x, k\Delta t), \quad i = 0, 1..N, \quad j = 0, 1..N+1, \quad (\text{A.3})$$

avec $k \in \mathbb{N}$. Cette discrétisation en quinconce (*staggered grid*) évite le découplage des cellules paires et impaires apparaissant lorsque tous les champs sont définis au centre des cellules et conduisant à une instabilité numérique en damier [301]. Notons que cette instabilité peut également être évitée simplement par l'introduction d'une viscosité artificielle en ajoutant un terme $\epsilon \nabla^2 \phi$ au membre de gauche de l'équation 2.29 avec $\epsilon \ll 1$. Les équations 2.29, 2.30, 2.31, 2.32 sont discrétisées temporellement et spatialement en utilisant un schéma FTCS (*forward time*

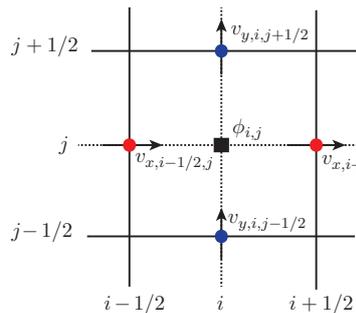
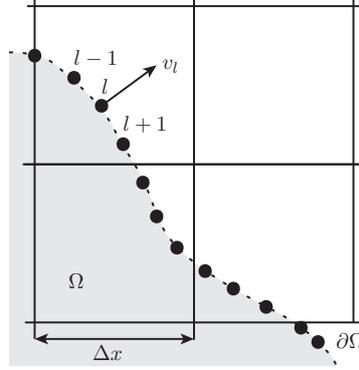


Figure A.1 – Les champs scalaires tels que la fraction volumique ϕ sont discrétisés au centre de la cellule (i, j) et les composantes des champs vectoriels tels que la vitesse $\mathbf{v} = (v_x, v_y)$ sont discrétisées sur les faces.

Figure A.2 – L'interface $\partial\Omega$ est discrétisée par des marqueurs de surface \mathbf{x}_l , stockés dans une liste croissante par rapport à l'abscisse curvilinéaire (voir les exemples du front plan et circulaire). Dans cet exemple toutes les cellules sauf celle en haut à droite sont dans le domaine Ω .



centered space)

$$\frac{\phi_{i,j}^{k+1} - \phi_{i,j}^k}{\Delta t} = -\frac{\phi_{i+1/2,j}^k v_{x,i+1/2,j}^n - \phi_{i-1/2,j}^k v_{x,i-1/2,j}^k}{\Delta x} - \frac{\phi_{i,j+1/2}^k v_{y,i,j+1/2}^n - \phi_{i,j-1/2}^k v_{y,i,j-1/2}^k}{\Delta x} + \Gamma_{i,j}^n, \quad (\text{A.4})$$

$$v_{x,i-1/2,j}^k = -K(\phi_{i-1/2,j}^k) \frac{\Sigma_{i,j}^k - \Sigma_{i-1,j}^k}{\Delta x}, \quad (\text{A.5})$$

$$v_{y,i,j-1/2}^k = -K(\phi_{i,j-1/2}^k) \frac{\Sigma_{i,j}^k - \Sigma_{i,j-1}^k}{\Delta x}. \quad (\text{A.6})$$

Les champs scalaires sur les faces des cellules sont donnés par la moyenne entre les deux cellules voisines $\phi_{i-1/2,j}^k = (\phi_{i,j}^k + \phi_{i-1,j}^k)/2$ et $\phi_{i,j-1/2}^k = (\phi_{i,j}^k + \phi_{i,j-1}^k)/2$ et les champs $\Gamma_{i,j}^n$ et $\Sigma_{i,j}^k$ sont donnés par

$$\Gamma_{i,j}^k = \begin{cases} (\phi_{inhib} - \phi_{i,j}^k)(\phi_{i,j}^k)^3, & \text{régime (IC)} \\ (1 - \delta m_{i,j}^k)\phi_{i,j}^k, & \text{régime (DI)} \\ (n_{i,j}^k - \delta)\phi_{i,j}^k, & \text{régime (DN)} \end{cases}, \quad (\text{A.7})$$

$$\Sigma_{i,j}^k = \frac{(\phi_{i,j}^k - \phi_e)(\phi_{i,j}^k)^3}{1 - \phi_{i,j}^k}. \quad (\text{A.8})$$

On discrétise les équations de diffusion en réintroduisant une dépendance temporelle pour les besoins de la simulation

$$\frac{n_{i,j}^{k+1} - n_{i,j}^k}{\tilde{\Delta t}} = \frac{n_{i+1,j}^k + n_{i,j+1}^k + n_{i-1,j}^k + n_{i,j-1}^k - 4n_{i,j}^k}{\Delta x} - \phi_{i,j}^k n_{i,j}^k + \beta_2(1 - n_{i,j}^k), \quad (\text{A.9})$$

$$\frac{m_{i,j}^{k+1} - m_{i,j}^k}{\tilde{\Delta t}} = \frac{m_{i+1,j}^k + m_{i,j+1}^k + m_{i-1,j}^k + m_{i,j-1}^k - 4m_{i,j}^k}{\Delta x} + \phi_{i,j}^k - \alpha m_{i,j}^k, \quad (\text{A.10})$$

avec $\tilde{\Delta t} \gg \Delta t$ afin d'assurer un temps typique de diffusion rapide devant le temps de croissance de la tumeur. En pratique on a choisi ici $\tilde{\Delta t} = 5\Delta t$.

La frontière libre $\partial\Omega$ est discrétisée par des marqueurs de surface espacés de $\Delta x/4$ (figure

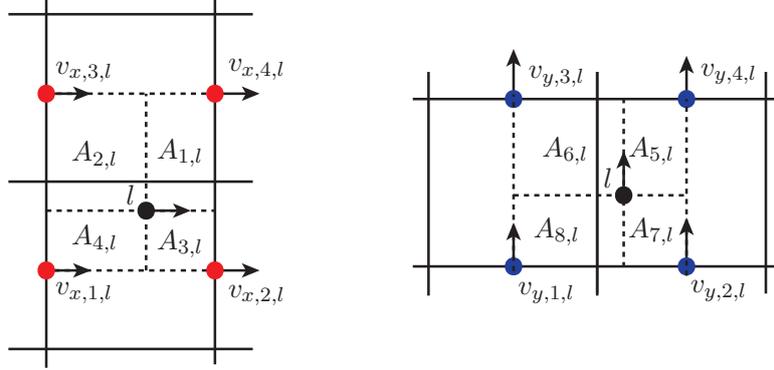


Figure A.3 – La vitesse $\mathbf{v}_l = (v_{x,l}, v_{y,l})$ du marqueur de surface l est interpolée à partir des quatre vitesses les plus proches avec un poids donnée par les aires $A_{1,l}, \dots, A_{8,l}$ (équations A.12 et A.13).

A.2). A chaque pas de temps le déplacement de ces marqueurs est donné par la vitesse locale de la phase cellulaire $\mathbf{v}_l^k = \mathbf{v}(\mathbf{x}_l^k)$

$$\frac{\mathbf{x}_l^{k+1} - \mathbf{x}_l^k}{\Delta t} = \mathbf{v}_l^k. \quad (\text{A.11})$$

La vitesse au point $\mathbf{x}_l^k = (x_l^k, y_l^k)$ est obtenue par interpolation à partir des quatre points les plus proches en reprenant la méthode utilisée par Chen *et al.* [302]

$$v_{x,l}^k = \frac{A_{1,l}v_{x,1,l} + A_{2,l}v_{x,2,l} + A_{3,l}v_{x,3,l} + A_{4,l}v_{x,4,l}}{(\Delta x)^2}, \quad (\text{A.12})$$

$$v_{y,l}^k = \frac{A_{5,l}v_{y,1,l} + A_{6,l}v_{y,2,l} + A_{7,l}v_{y,3,l} + A_{8,l}v_{y,4,l}}{(\Delta x)^2}, \quad (\text{A.13})$$

où les poids $A_{1,l}, \dots, A_{8,l}$ et les vitesses $v_{x,1,l}, \dots, v_{x,4,l}$ et $v_{y,1,l}, \dots, v_{y,4,l}$ sont représentés dans la figure A.3. Une fois la position des marqueurs mise à jour, on introduit un nouveau marqueur entre chaque paire de marqueurs voisins dont la distance est supérieure à $\Delta x/4$ afin de maintenir une discrétisation fine de la frontière de la tumeur en croissance. Pour suivre l'évolution du domaine Ω on définit sur chaque cellule (i, j) une fonction indicatrice discrétisée

$$\chi_{\Omega,i,j}^k = \begin{cases} 1, & \text{si } (i, j) \cap \Omega \neq \emptyset \\ 0, & \text{sinon} \end{cases}. \quad (\text{A.14})$$

En pratique on ne considère dans le chapitre 2 que des situations où le domaine Ω croît. La fonction $\chi_{\Omega,i,j}^n$ est donc simplement mise à jour en posant $\chi_{\Omega,i,j}^{k+1} = 1$ si au moins un marqueur de surface est contenu dans la cellule (i, j) et $\chi_{\Omega,i,j}^{k+1} = \chi_{\Omega,i,j}^k$ sinon. Notons que cette méthode nécessite de choisir un pas de temps Δt suffisamment petit pour assurer que la frontière ne se déplace pas de plusieurs cellules lors d'un cycle. Une méthode permettant de considérer des vitesses de front négatives (régression) est détaillée dans le travail de Chen *et al.* [302].

La simulation est réalisée en suivant l'algorithme suivant :

1. La géométrie initiale de la tumeur est donnée en initialisant les variables $\chi_{\Omega,i,j}$ et la position \mathbf{x}_l des marqueurs de surface. Les variables $\phi_{i,j}$, $n_{i,j}$ et $m_{i,j}$ sont initialisées à une

valeur choisie si la cellule (i, j) est à l'intérieur du domaine (si $\chi_{\Omega,i,j} = 1$), et à $\phi_{i,j} = \phi_e$, $n_{i,j} = 1$, $m_{i,j} = 0$ à l'extérieur (si $\chi_{\Omega,i,j} = 0$).

2. Les variables $\Gamma_{i,j}$ et $\Sigma_{i,j}$ sont calculées avec les équations A.7 et A.8 pour toutes les cellules (i, j) . Les vitesses $v_{x,i-1/2,j}$, $v_{y,i,j-1/2}$ sont calculées avec les équations A.5 et A.6 pour toutes les cellules (i, j) à l'intérieur du domaine.
3. Les variables $\phi_{i,j}$, $n_{i,j}$ et $m_{i,j}$ sont mis à jour avec les équations A.4, A.9 et A.10 pour toutes les cellules (i, j) à l'intérieur du domaine.
4. La position des marqueurs de surfaces \mathbf{x}_l est mise à jour avec l'équation A.11.
5. De nouveaux marqueurs sont insérés entre les marqueurs voisins l et $l+1$ si leur distance est supérieure à $\Delta x/4$ jusqu'à ce que la distance entre tous les marqueurs voisins soit inférieure à ce seuil. Le domaine est mis à jour en posant $\chi_{\Omega,i,j} = 1$ si un marqueur de surface est présent dans la cellule (i, j) . Les marqueurs de la cellule (i, j) sont enlevés si toutes les cellules voisines sont dans Ω .
6. Retour à l'étape 2.

Par rapport à d'autres méthodes de suivi d'interface libre, tel que la méthode des lignes de niveau [303], l'utilisation des marqueurs de surface permet une plus grande précision, importante ici pour laisser aux perturbations de différentes longueur d'onde la possibilité de se développer. Cette méthode de discrétisation de l'interface est cependant plus lourde d'implémentation et est difficilement adaptable pour des domaines changeant de topologie. Une méthode hybride présentant les avantages des marqueurs de surfaces et des lignes de niveau a été développé par Enright *et al.* [304] mais n'a pas été testé ici. Notons finalement que les instabilités de contour étudiés dans le chapitre 2 ont été retrouvés par Thibaut Balois avec une méthode de champs de phase, décrite dans l'annexe A.2, ne représentant pas explicitement la frontière $\partial\Omega$.

A.1.1 Front plan

Pour la simulation d'un front plan on considère une grille avec des conditions aux limites périodiques suivant y

$$\phi_{i,0} = \phi_{i,N-1}, \phi_{i,N} = \phi_{i,1}, \quad (\text{A.15})$$

$$v_{x,i-1/2,0} = v_{x,i-1/2,N-1}, v_{x,i-1/2,N} = v_{x,i-1/2,1}, \quad (\text{A.16})$$

$$v_{y,i,-1/2} = v_{y,i,N-3/2}, v_{y,i,N+1/2} = v_{y,i,3/2}, v_{y,i,N-1/2} = v_{y,i,1/2}, \quad (\text{A.17})$$

et des conditions aux limites réflexives en $x = 0$

$$\phi_{0,j} = \phi_{1,j}, \quad (\text{A.18})$$

$$v_{x,-1/2,j} = -v_{x,3/2,j}, v_{x,1/2,j} = 0, \quad (\text{A.19})$$

$$v_{y,0,j-1/2} = v_{y,1,j-1/2}. \quad (\text{A.20})$$

Les conditions initiales choisies sont

$$x_l = L_0, \quad y_l = l\Delta x/4, \quad (\text{A.21})$$

$$\chi_{\Omega,i,j} = \begin{cases} 1, & \text{si } i\Delta x \leq L_0 \\ 0, & \text{sinon} \end{cases}, \quad (\text{A.22})$$

$$\phi_{i,j} = \phi_{ini} - (\phi_{ini} - \phi_e)(i\Delta x/R_0)^2 + \eta_{\phi,i,j}, \quad (\text{A.23})$$

$$n_{i,j} = 1 + \eta_{n,i,j}, \quad m_{i,j} = \eta_{m,i,j}, \quad (\text{A.24})$$

avec $\eta_{\phi,i,j}$, $\eta_{n,i,j}$ et $\eta_{m,i,j}$ des variables aléatoires à valeur dans $[-\epsilon, \epsilon]$ avec $\epsilon \ll 1$, L_0 la taille initiale de la tumeur et ϕ_{ini} la fraction volumique cellulaire initiale.

Afin de suivre l'évolution du front à temps long on utilise une grille de simulation mobile. On note $L_{max} = \max_l(x_l)$ l'abscisse maximale du front. Après chaque cycle de l'algorithme, si $L_{max} > \Delta x(N - 2)$, toutes les variables sont décalées d'une cellule vers la gauche

$$\phi_{i,j} \leftarrow \phi_{i+1,j}, \quad (\text{A.25})$$

$$x_l \leftarrow x_l - \Delta x. \quad (\text{A.26})$$

A.1.2 Front circulaire

Pour simuler un front plan on utilise les conditions initiales suivantes

$$x_l = i_c\Delta x + R_0\cos(d\theta l), \quad y_l = j_c\Delta x + R_0\cos(d\theta l), \quad (\text{A.27})$$

$$\chi_{\Omega,i,j} = \begin{cases} 1, & \text{si } (i - i_c)^2 + (j - j_c)^2 \leq R_0/\Delta x \\ 0, & \text{sinon} \end{cases}, \quad (\text{A.28})$$

$$\phi_{i,j} = \phi_{ini} - (\phi_{ini} - \phi_e)((i\Delta x)^2 + (j\Delta y)^2)/R_0^2 + \eta_{\phi,i,j}, \quad (\text{A.29})$$

$$n_{i,j} = 1 + \eta_{n,i,j}, \quad m_{i,j} = \eta_{m,i,j}, \quad (\text{A.30})$$

avec $(i_c, j_c) = (N/2, N/2)$ la cellule centrale de la grille, $d\theta = 1/(4R_0)$, $\eta_{\phi,i,j}$, $\eta_{n,i,j}$ et $\eta_{m,i,j}$ des variables aléatoires à valeur dans $[-\epsilon, \epsilon]$ avec $\epsilon \ll 1$, R_0 le rayon initiale de la tumeur et ϕ_{ini} la fraction volumique cellulaire initiale.

A.2 Décomposition spinodale

La dérivée de la fonction $\Sigma(\phi)$ pouvant être négative, on indique dans le chapitre 3 qu'une décomposition spinodale peut se déclencher dans le système. Ce phénomène est accompagné de l'apparition d'une interface abrupte et la méthode numérique précédente n'est plus adaptée. Un terme régularisant est donc introduit dans l'expression de la pression et l'équation A.8 devient

$$\Sigma_{i,j}^k = \frac{(\phi_{i,j}^k - \phi_e)(\phi_{i,j}^k)^3}{1 - \phi_{i,j}^k} - \epsilon^2 \frac{\phi_{i+1,j}^k + \phi_{i,j+1}^k + \phi_{i-1,j}^k + \phi_{i,j-1}^k - 4\phi_{i,j}^k}{\Delta x}. \quad (\text{A.31})$$

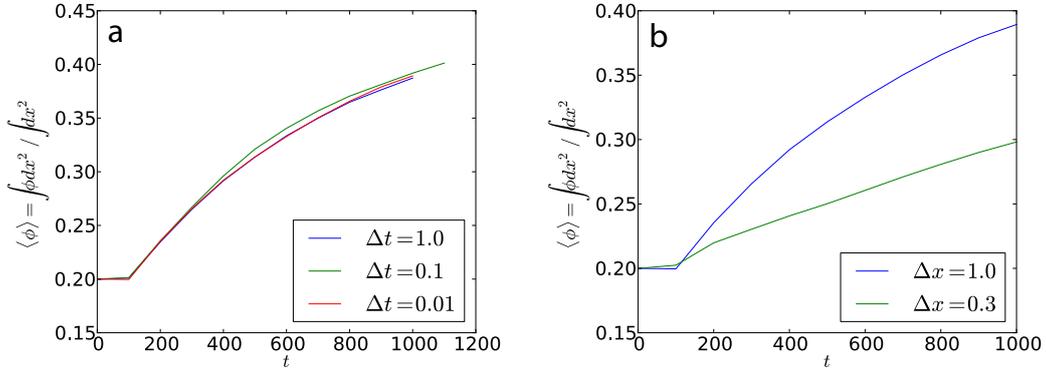


Figure A.4 – Evolution de $\langle \phi \rangle$ pour le modèle sans prolifération ($\Gamma = 0$). Les erreurs sur la conservation de ce paramètre d'ordre sont indépendante de Δt (a) et diminuent avec Δx (b). $\phi_e = 0.6$, $\Delta x = 1$ (a), $\Delta t = 0.01$ (b).

Ce modèle forme spontanément une interface dont l'épaisseur est contrôlée par ϵ et peut donc être assimilée à une méthode de champs de phase permettant de suivre l'évolution d'une interface sans la décrire explicitement. Dans le chapitre 3 on s'intéresse cependant uniquement au cas d'un système initialement homogène et avec des conditions aux limites périodiques et l'évolution de la frontière de la tumeur n'est pas étudiée.

Une seconde difficulté numérique accompagnant cette décomposition spinodale est l'apparition de valeurs négatives de ϕ à cause des erreurs introduites par la discrétisation. Ce problème est résolu en posant $\phi_{i,j}^{k+1} = 0$ si sa valeur calculée par l'équation A.4 est négative. Pour le modèle sans prolifération cellulaire ($\Gamma_{i,j}^k = 0$) cette solution viole cependant la conservation de la masse et a d'importantes conséquences sur l'évolution du système à temps long. La réduction de la taille Δx des cellules diminue cet effet mais la réduction du pas de temps Δt ne semble pas avoir d'influence (figure A.4). Afin de suivre l'évolution du système à temps long on a donc utilisé une grille fine $\Delta x = 0.15$ et $\Delta t = 10^{-4}$ et on a réalisé la simulation sur processeurs graphiques, en utilisant une carte Nvidia GTX-580 et le langage de programmation parallèle CUDA.

L'algorithme pour cette simulation est plus simple :

1. Les variables sont initialisées $\phi_{i,j} = \phi_0$, $n_{i,j} = 1$ pour toutes les cellules (i, j) .
2. Les variables $\Gamma_{i,j}$, $\Sigma_{i,j}$, $v_{x,i-1/2,j}$ et $v_{y,i,j-1/2}$ sont calculées avec les équations A.7, A.31, A.5 et A.6 pour toutes les cellules (i, j) .
3. Les variables $\phi_{i,j}$, $n_{i,j}$ et $m_{i,j}$ sont mis à jour avec les équations A.4, A.9 et A.10 pour toutes les cellules (i, j) en imposant $\phi_{i,j} \geq 0$
4. Retour à l'étape 2.

A.3 Ecoulement de Stokes

Dans le chapitre 4 on utilise une méthode de relaxation pour résoudre l'équation de Stokes stationnaire dans un domaine Ω périodique selon x avec des conditions aux limites de Dirichlet

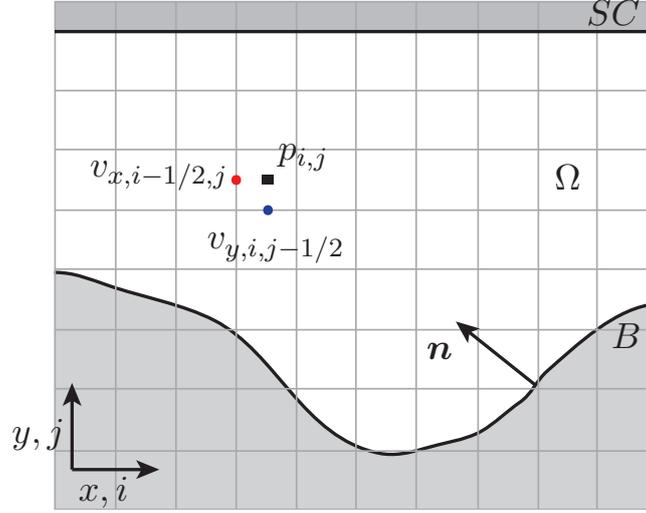


Figure A.5 – Résolution numérique de l'écoulement de Stokes dans le domaine Ω périodique suivant x . La normale à l'interface B est notée \mathbf{n} . Les cellules du domaine Ω sont définies comme les cellules dont l'intersection avec Ω est non nulle (cellules comprenant une partie blanche). Les cellules de l'interface B (resp. SC) sont définies comme les cellules n'étant pas dans Ω et dont la cellule voisine supérieure (resp. inférieure) est dans Ω .

données sur une interface inférieure B et une interface supérieure SC . Comme précédemment les champs scalaires sont discrétisés au centre des cellules d'un grille de taille $N \times N$ et de pas Δx contenant le domaine Ω et les composantes des champs vectoriels sont discrétisées sur les faces des cellules. Les cellules du domaine Ω sont définies comme les cellules dont l'intersection avec Ω est non nulle. Les cellules de l'interface B (resp. SC) sont définies comme les cellules (i, j) n'étant pas dans Ω et telles que la cellule $(i, j + 1)$ (resp. $(i, j - 1)$) soit dans Ω . L'interface B (resp. SC) est déterminée par l'équation $y = y_B(x)$ (resp. $y = H$) et sa normale est notée $\mathbf{n}(x)$ (figure A.5).

La méthode de relaxation permet de résoudre numériquement l'équation de Laplace pour un champ u

$$\nabla^2 u = f, \text{ dans } \Omega, \quad (\text{A.32})$$

avec des conditions aux limites de Dirichlet sur B et SC . Les variables discrètes $u_{i,j}$ sont initialisées à une valeur $u_{i,j}^0$ et sont mises à jour suivant le schéma

$$u_{i,j}^{k+1} = 4 \left(u_{i+1,j}^k + u_{i-1,j}^k + u_{i,j+1}^k + u_{i,j-1}^k + \Delta x^2 f_{i,j} \right), (i, j) \text{ dans } \Omega \quad (\text{A.33})$$

jusqu'à ce que la condition de convergence suivante soit satisfaite

$$\sum_{(i,j)} \left(u_{i,j}^{k+1} - u_{i,j}^k \right)^2 \leq \epsilon_{relax}, \quad (\text{A.34})$$

avec $\epsilon_{relax} \ll 1$ (dans les simulations on a choisi $\epsilon_{relax} = 10^{-3}$).

Lorsque les conditions aux limites portent uniquement sur la vitesse (vitesse normale aux

Annexe : Méthodes numériques

interfaces et de norme constante dans la partie 4.2.2.1), l'écoulement de Stokes est déterminé par l'algorithme suivant

1. Les variables $p_{i,j}$, $v_{x,i,j}$ et $v_{y,i,j}$ sont initialisées à des valeurs satisfaisant les conditions aux limites.
2. Une pression $p_{i,j}$ satisfaisant l'équation de Laplace $\Delta p = 0$ est déterminée par la méthode de relaxation.
3. Les vitesses $v_{x,i,j}$ et $v_{y,i,j}$ sont déterminées en résolvant les équations de Laplace $\Delta v_x = (\partial_x p)/\mu$ et $\Delta v_y = (\partial_y p)/\mu$ par la méthode de relaxation.
4. L'erreur sur l'incompressibilité $dp = \nabla \cdot \mathbf{v}$ est calculée par différences finies. Si cette erreur satisfait le critère de convergence, déterminée numériquement par $\sum_{\Omega} dp_{i,j}^2 \leq \epsilon_{incomp}$, la résolution est finie. Sinon la pression $p_{i,j}$ est remplacée par $p_{i,j}^* = p_{i,j} + dp_{i,j}$ et on retourne à l'étape 3.

Pour résoudre numériquement l'écoulement de Stokes lorsque les conditions aux limites sur la surface B sont $p = p_0$ (pression uniforme) et $\mathbf{v} \times \mathbf{n} = 0$ (vitesse normale) on considère le système suivant

$$\mu \Delta \mathbf{v} - \nabla p = 0, \text{ dans } \Omega, \quad (\text{A.35})$$

$$\mathbf{v} = V(x, t) \mathbf{n}, \text{ sur } B, \quad (\text{A.36})$$

$$\frac{\partial V}{\partial t} = (p_0 - p), \quad V(x, t = 0) = V_0, \text{ sur } B, \quad (\text{A.37})$$

$$\mathbf{v} = U \mathbf{e}_y, \text{ sur } SC. \quad (\text{A.38})$$

La solution de ce système convergeant pour $t \rightarrow +\infty$ vers l'écoulement stationnaire recherché, une méthode pour déterminer cet écoulement est donné par l'algorithme suivant

1. La norme de la vitesse sur B est initialisée $V_i = V_0$.
2. Les équations A.35, A.36 et A.38 sont résolues avec l'algorithme précédant.
3. Si la pression sur B satisfait le critère de convergence, déterminé numériquement par $\sum_B (p_0 - p_{i,j})^2 \leq \epsilon_p$ la résolution est finie. Sinon la vitesse V_i est remplacée par $V_i^* = V_i + \Delta t (p_0 - p_{i,j})$ et on retourne à l'étape 2.

Références bibliographiques

- [1] PIERRE AGACHE. *Physiologie de la peau et explorations fonctionnelles cutanées*. EMI (2000). 5, 7, 8, 9, 22, 44, 94
- [2] FRANK O. NESTLE, PAOLA DI MEGLIO, JIAN-ZHONG QIN, AND BRIAN J. NICKOLOFF. *Skin immune sentinels in health and disease*. Nat Rev Immunol **9**(10), 679–691 Oct (2009). 5
- [3] DESMOND J. TOBIN. *Biochemistry of human skin—our brain on the outside*. Chem Soc Rev **35**(1), 52–67 Jan (2006). 5, 6, 93
- [4] I. F. SOMMERVILLE, W. P. COLLINS, C. FLAMIGNI, E. KOULLAPIS, AND C. J. DEWHURST. *Androgen metabolism in human skin*. Proc R Soc Med **64**(8), 845–847 Aug (1971). 5
- [5] J. KANITIS. *biologie de la peau humaine* chapter Structure histologique de la peau humaine, pages 1–20. Les éditions INSERM (1997). 5, 6, 7, 8, 11, 44
- [6] YOKO NAGASHIMA AND TETSUYA TSUCHIDA. *Correspondence between dermoscopic features and epidermal structures revealed by scanning electron microscope*. J Dermatol **38**(1), 35–40 Jan (2011). 5, 21, 89, 90, 91, 92, 95, 98
- [7] DIRK BREITKREUTZ, NICOLAE MIRANCEA, AND ROSWITHA NISCHT. *Basement membranes in skin : unique matrix structures with diverse functions ?* Histochem Cell Biol **132**(1), 1–10 Jul (2009). 6
- [8] MANIGÉ FARTASCH. *The epidermal lamellar body : a fascinating secretory organelle*. J Invest Dermatol **122**(5), XI–XII May (2004). 7
- [9] G. PLEWIG AND R. R. MARPLES. *Regional differences of cell sizes in the human stratum corneum. i*. J Invest Dermatol **54**(1), 13–18 Jan (1970). 7
- [10] G. PLEWIG, E. SCHEUBER, AND W. WAIDELICH. *Stratum Corneum* chapter Thickness of corneocytes, pages 171–174. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg (1983). 7

Références bibliographiques

- [11] K. A. HOLBROOK AND G. F. ODLAND. *Regional differences in the thickness (cell layers) of the human stratum corneum : an ultrastructural analysis*. *J Invest Dermatol* **62**(4), 415–422 Apr (1974). 7
- [12] F. PIROT, E. BERARDESCA, Y. N. KALIA, M. SINGH, H. I. MAIBACH, AND R. H. GUY. *Stratum corneum thickness and apparent water diffusivity : facile and noninvasive quantitation in vivo*. *Pharm Res* **15**(3), 492–494 Mar (1998). 7
- [13] VINCENT FLACHER, CHRISTOPH H. TRIPP, PATRIZIA STOITZNER, BERNHARD HAID, SUSANNE EBNER, BARBARA DEL FRARI, FRANZ KOCH, CHAE GYU PARK, RALPH M. STEINMAN, JULIANA IDOYAGA, AND NIKOLAUS ROMANI. *Epidermal langerhans cells rapidly capture and present antigens from c-type lectin-targeting antibodies deposited in the dermis*. *J Invest Dermatol* **130**(3), 755–762 Mar (2010). 7
- [14] FRIEDRICH MERKEL. *Tastzellen und tastkörperchen bei den hausthieren und beim menschen*. *Archiv fuer Mikroskopische Anatomie und Entwicklungsmechanik* **11**, 636–652 (1875). 7
- [15] STEPHEN M. MARICICH, SCOTT A. WELLNITZ, AISLYN M. NELSON, DAINE R. LESNIAK, GREGORY J. GERLING, ELLEN A. LUMPKIN, AND HUDA Y. ZOGHBI. *Merkel cells are essential for light-touch responses*. *Science* **324**(5934), 1580–1582 Jun (2009). 7
- [16] G. ODLAND. *Physiology, biochemistry, and molecular biology of the skin* chapter Structure of the skin, pages 3–62. Oxford University Press, Oxford (1991). 7
- [17] SUMAN K. SINGH, ROBIN KURFURST, CARINE NIZARD, SYLVIANNE SCHNEBERT, ERIC PERRIER, AND DESMOND J. TOBIN. *Melanin transfer in human skin cells is mediated by filopodia—a model for homotypic and heterotypic lysosome-related organelle transfer*. *FASEB J* **24**(10), 3756–3769 Oct (2010). 8, 93, 94
- [18] T. B. FITZPATRICK AND A. S. BREATHNACH. *Das epidermale melanin-einheit-system*. *Dermatol. Wochschr. Dermatol. Wochschr.* **147**, 481489 (1963). 8
- [19] P. A. RILEY. *Melanin*. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* **29**, 1235–1239 (1997). 8
- [20] SIMON ALALUF, ULRIKE HEINRICH, WILHELM STAHL, HAGEN TRONNIER, AND SHEILA WISEMAN. *Dietary carotenoids contribute to normal human skin color and uv photosensitivity*. *J. Nutr* **132**, 399–403 (2002). 9
- [21] S. TSUKITA, M. FURUSE, AND M. ITOH. *Multifunctional strands in tight junctions*. *Nat Rev Mol Cell Biol* **2**(4), 285–293 Apr (2001). 10
- [22] BRUCE ALBERTS, ALEXANDER JOHNSON, JULIAN LEWIS, MARTIN RAFF, KEITH ROBERTS, AND PETER WALTER. *Molecular Biology of the Cell*. Garland Science, New York (2002). 10

- [23] S. PAGET. *The distribution of secondary growths in cancer of the breast.* Lancet **1**, 571–573 (1889). 9, 24
- [24] EZIO LACONI. *The evolving concept of tumor microenvironments.* Bioessays **29**(8), 738–744 Aug (2007). 9
- [25] A. ALBINI, E. MAGNANI, AND D. M. NOONAN. *The tumor microenvironment : biology of a complex cellular and tissue society.* Q J Nucl Med Mol Imaging **54**(3), 244–248 Jun (2010). 9
- [26] STEPHANIE M. CABARCAS, LESLEY A. MATHEWS, AND WILLIAM L. FARRAR. *The cancer stem cell niche—there goes the neighborhood?* Int J Cancer **129**(10), 2315–2327 Nov (2011). 9
- [27] M. A. SCHWARZ, K. OWARIBE, J. KARTENBECK, AND W. W. FRANKE. *Desmosomes and hemidesmosomes : constitutive molecular components.* Annu Rev Cell Biol **6**, 461–491 (1990). 9
- [28] S. TSUKITA, M. FURUSE, AND M. ITOH. *Structural and signalling molecules come together at tight junctions.* Curr Opin Cell Biol **11**(5), 628–633 Oct (1999). 9
- [29] M. TAKEICHI. *Morphogenetic roles of classic cadherins.* Curr Opin Cell Biol **7**(5), 619–627 Oct (1995). 11
- [30] N. M. KUMAR AND N. B. GILULA. *The gap junction communication channel.* Cell **84**(3), 381–388 Feb (1996). 11
- [31] M. HARA, M. YAAR, A. TANG, M. S. ELLER, W. REENSTRA, AND B. A. GILCHREST. *Role of integrins in melanocyte attachment and dendricity.* J Cell Sci **107** (Pt 10), 2739–2748 Oct (1994). 11
- [32] K. BURRIDGE, K. FATH, T. KELLY, G. NUCKOLLS, AND C. TURNER. *Focal adhesions : transmembrane junctions between the extracellular matrix and the cytoskeleton.* Annu Rev Cell Biol **4**, 487–525 (1988). 11
- [33] NIKOLAS K. HAASS AND MEENHARD HERLYN. *Normal human melanocyte homeostasis as a paradigm for understanding melanoma.* J Investig Dermatol Symp Proc **10**(2), 153–163 Nov (2005). 11, 15, 76, 87
- [34] K. A. KNUDSEN, C. FRANKOWSKI, K. R. JOHNSON, AND M. J. WHEELOCK. *A role for cadherins in cellular signaling and differentiation.* J Cell Biochem Suppl **30-31**, 168–176 (1998). 11
- [35] ALBERTO PULIAFITO, LARS HUFNAGEL, PIERRE NEVEU, SEBASTIAN STREICHAN, ALEX SIGAL, D KUCHNIR FYGENSON, AND BORIS I. SHRAIMAN. *Collective and single cell behavior in epithelial contact inhibition.* Proc Natl Acad Sci U S A **109**(3), 739–744 Jan (2012). 11, 29, 42, 99

Références bibliographiques

- [36] A. HUTTENLOCHER, M. LAKONISHOK, M. KINDER, S. WU, T. TRUONG, K. A. KNUDSEN, AND A. F. HORWITZ. *Integrin and cadherin synergy regulates contact inhibition of migration and motile activity*. J Cell Biol **141**(2), 515–526 Apr (1998). 11
- [37] PAUL A. JANMEY AND CHRISTOPHER A. MCCULLOCH. *Cell mechanics : integrating cell responses to mechanical stimuli*. Annu Rev Biomed Eng **9**, 1–34 (2007). 11
- [38] NIKOLAS K. HAASS, KEIRAN S M. SMALLEY, AND MEENHARD HERLYN. *The role of altered cell-cell communication in melanoma progression*. J Mol Histol **35**(3), 309–318 Mar (2004). 11, 15
- [39] I. M. SHIH, D. E. ELDER, M. Y. HSU, AND M. HERLYN. *Regulation of mel-cam/muc18 expression on melanocytes of different stages of tumor progression by normal keratinocytes*. Am J Pathol **145**(4), 837–845 Oct (1994). 11
- [40] EDGAR GENTILHOMME AND YVES NEVEUX. *Physiologie de la peau et explorations fonctionnelles cutanées* chapter Physiologie de l'épiderme, pages 165–172. Editions Médicales Internationales (2000). 11
- [41] E. LÁZÁR-MOLNÁR, H. HEGYESI, S. TÓTH, AND A. FALUS. *Autocrine and paracrine regulation by cytokines and growth factors in melanoma*. Cytokine **12**(6), 547–554 Jun (2000). 11, 15
- [42] R. HALABAN, R. LANGDON, N. BIRCHALL, C. CUONO, A. BAIRD, G. SCOTT, G. MOELLMANN, AND J. MCGUIRE. *Basic fibroblast growth factor from human keratinocytes is a natural mitogen for melanocytes*. J Cell Biol **107**(4), 1611–1619 Oct (1988). 11
- [43] R. HALABAN. *The regulation of normal melanocyte proliferation*. Pigment Cell Res **13**(1), 4–14 Feb (2000). 11
- [44] J. D. BOS AND M. L. KAPSENBERG. *The skin immune system : progress in cutaneous biology*. Immunol Today **14**(2), 75–78 Feb (1993). 11
- [45] M. STÜCKER, A. STRUK, P. ALTMAYER, M. HERDE, H. BAUMGÄRTL, AND D. W. LÜBBERS. *The cutaneous uptake of atmospheric oxygen contributes significantly to the oxygen supply of human dermis and epidermis*. J Physiol **538**(Pt 3), 985–994 Feb (2002). 11, 42, 44
- [46] BARBARA BEDOGNI, SCOTT M. WELFORD, DAVID S. CASSARINO, BRIAN J. NICKOLOFF, AMATO J. GIACCIA, AND MARIANNE BROOME POWELL. *The hypoxic microenvironment of the skin contributes to akt-mediated melanocyte transformation*. Cancer Cell **8**(6), 443–454 Dec (2005). 12, 42
- [47] FRANÇOIS AUBIN AND PHILIPPE HUMBERT, editors. *Rayonnement ultraviolet et peau*. John Libbey Eurotext, Paris (2001). 12

- [48] PATRICK VARRENDO AND JEAN-JACQUES GROB. *Biologie de la peau humaine* chapter Réparation d'ADN et canceers : incidences sur le mélanome, pages 151–169. Les éditions INSERM (2000). 12
- [49] R. D. WOOD. *Nucleotide excision repair in mammalian cells*. J Biol Chem **272**(38), 23465–23468 Sep (1997). 12
- [50] R. E. KWA, K. CAMPANA, AND R. L. MOY. *Biology of cutaneous squamous cell carcinoma*. J Am Acad Dermatol **26**(1), 1–26 Jan (1992). 12, 13
- [51] S. MAC-MARY, J-M. SAINTHILIER, A. JEUDY, C. SLADEN, C. WILLIAMS, M. BELL, AND P. HUMBERT. *Assessment of cumulative exposure to uva through the study of asymmetrical facial skin aging*. Clinical Interventions in Aging **5**, 277–284 (2010). 13
- [52] SUSAN T. BUTLER AND SCOTT W. FOSKO. *Increased prevalence of left-sided skin cancers*. J Am Acad Dermatol **63**(6), 1006–1010 Dec (2010). 13
- [53] GRAÇA M. DORES, MARK M. HUYCKE, AND SUSAN S. DEVESA. *Melanoma of the skin and laterality*. J Am Acad Dermatol **64**(1), 193–5; author reply 195–6 Jan (2011). 13
- [54] M. L. SMITH, I. T. CHEN, Q. ZHAN, I. BAE, C. Y. CHEN, T. M. GILMER, M. B. KASTAN, P. M. O'CONNOR, AND AJ FORNACE, JR. *Interaction of the p53-regulated protein gadd45 with proliferating cell nuclear antigen*. Science **266**(5189), 1376–1380 Nov (1994). 13
- [55] JOHN P. ARLETTE AND MARTIN J. TROTTER. *Squamous cell carcinoma in situ of the skin : history, presentation, biology and treatment*. Australas J Dermatol **45**(1), 1–9; quiz 10 Feb (2004). 13
- [56] COLLÈGE DES ENSEIGNANTS EN DERMATOLOGIE DE FRANCE. *Dermatologie*. (2011). 13
- [57] M. ALAM AND D. RATNER. *Cutaneous squamous-cell carcinoma*. N Engl J Med **344**(13), 975–983 Mar (2001). 13
- [58] S. J. MILLER. *Biology of basal cell carcinoma (part ii)*. J Am Acad Dermatol **24**(2 Pt 1), 161–175 Feb (1991). 13, 44
- [59] E. EPSTEIN, N. N. EPSTEIN, K. BRAGG, AND G. LINDEN. *Metastases from squamous cell carcinomas of the skin*. Arch Dermatol **97**(3), 245–251 Mar (1968). 13
- [60] JORG REICHRATH AND KERSTIN QUERINGS. *Molecular Mechanisms of Basal Cell and Squamous Cell Carcinoma* chapter Histology of Epithelial Sldn Tumors, pages 10–17. Landes Bioscience and Springer Science (2006). 13
- [61] Atlas of dermatopathology. Online; accessed July 27th, 2012. 14

Références bibliographiques

- [62] IRIS ZALAUDEK, RAINER HOFMANN-WELLENHOF, HARALD KITTLER, GIUSEPPE ARGENZIANO, GERARDO FERRARA, LUCA PETRILLO, HELMUT KERL, AND H PETER SOYER. *A dual concept of nevogenesis : theoretical considerations based on dermoscopic features of melanocytic nevi*. *J Dtsch Dermatol Ges* **5**(11), 985–992 Nov (2007). 14
- [63] ASHFAQ A. MARGHOOB, RALPH-P. BRAUN, AND ALFRED W. KOPF. *Précis illustré de dermoscopie*. (2007). 14
- [64] LUKAS SOMMER. *Generation of melanocytes from neural crest cells*. *Pigment Cell Melanoma Res* **24**(3), 411–421 Jun (2011). 14
- [65] GIOVANNI PELLACANI, ALON SCOPE, BARBARA FERRARI, GAIA PUPELLI, SARA BASSOLI, CATERINA LONGO, ANNA MARIA CESINARO, GIUSEPPE ARGENZIANO, RAINER HOFMANN-WELLENHOF, JOSEP MALVEHY, ASHFAQ A. MARGHOOB, SUSANA PUIG, STEFANIA SEIDENARI, H PETER SOYER, AND IRIS ZALAUDEK. *New insights into nevogenesis : in vivo characterization and follow-up of melanocytic nevi by reflectance confocal microscopy*. *J Am Acad Dermatol* **61**(6), 1001–1013 Dec (2009). 14
- [66] O. BERTHIER-VERGNES. *Biologie de la peau* chapter Mécanismes d’invasion et de métastase du mélanocyte malin, pages 133–145. Les éditions INSERM (1995). 16
- [67] WH CLARK, JR, L. FROM, E. A. BERNARDINO, AND M. C. MIHM. *The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin*. *Cancer Res* **29**(3), 705–727 Mar (1969). 16, 59, 73
- [68] A. A. MARGHOOB, R.-P. BRAUN, AND A. W. KOPF, editors. *Atlas of dermoscopy*. Taylor & Francis (2004). 16, 18, 19, 20, 21
- [69] ALEXANDER J. CHAMBERLAIN, LIN FRITSCHI, GRAHAM G. GILES, JOHN P. DOWLING, AND JOHN W. KELLY. *Nodular type and older age as the most significant associations of thick melanoma in victoria, australia*. *Arch Dermatol* **138**(5), 609–614 May (2002). 16
- [70] ATSUSHI MIYAZAKI, TOSHIAKI SAIDA, HIROSHI KOGA, SHINJI OGUCHI, TADASHI SUZUKI, AND TETSUYA TSUCHIDA. *Anatomical and histopathological correlates of the dermoscopic patterns seen in melanocytic nevi on the sole : a retrospective study*. *J Am Acad Dermatol* **53**(2), 230–236 Aug (2005). 16
- [71] R. SCHIFFNER, J. SCHIFFNER-ROHE, T. VOGT, M. LANDTHALER, U. WLOTZKE, A. B. COGNETTA, AND W. STOLZ. *Improvement of early recognition of lentigo maligna using dermatoscopy*. *J Am Acad Dermatol* **42**(1 Pt 1), 25–32 Jan (2000). 16
- [72] WENDY LIU, JOHN P. DOWLING, WILLIAM K. MURRAY, GRANT A. MCARTHUR, JOHN F. THOMPSON, RORY WOLFE, AND JOHN W. KELLY. *Rate of growth in melanomas : characteristics and associations of rapidly growing melanomas*. *Arch Dermatol* **142**(12), 1551–1558 Dec (2006). 16, 65, 72, 73, 74, 109

- [73] HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ. Stratégie de diagnostic précoce du mélanome, recommandation en santé publique, (2006). 17, 18
- [74] ROBERT S. STERN. *Prevalence of a history of skin cancer in 2007 : results of an incidence-based model*. Arch Dermatol **146**(3), 279–282 Mar (2010). 16
- [75] A. BRESLOW. *Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma*. Ann Surg **172**(5), 902–908 Nov (1970). 17, 46, 47
- [76] CHARLES M. BALCH, JEFFREY E. GERSHENWALD, SENG-JAW SOONG, JOHN F. THOMPSON, MICHAEL B. ATKINS, DAVID R. BYRD, ANTONIO C. BUZUID, ALISTAIR J. COCHRAN, DANIEL G. COIT, SHOULUAN DING, ALEXANDER M. EGGERMONT, KEITH T. FLAHERTY, PHYLLIS A. GIMOTTY, JOHN M. KIRKWOOD, KELLY M. MCMASTERS, MARTIN C MIHM, JR, DONALD L. MORTON, MERRICK I. ROSS, ARTHUR J. SOBER, AND VERNON K. SONDAK. *Final version of 2009 ajcc melanoma staging and classification*. J Clin Oncol **27**(36), 6199–6206 Dec (2009). 17
- [77] JOHN F. THOMPSON AND DAVID W. OLLILA. *Optimum excision margins for melanoma*. Lancet **378**(9803), 1608–1610 Nov (2011). 17
- [78] C. M. BALCH, S. J. SOONG, J. E. GERSHENWALD, J. F. THOMPSON, D. S. REINTGEN, N. CASCINELLI, M. URIST, K. M. MCMASTERS, M. I. ROSS, J. M. KIRKWOOD, M. B. ATKINS, J. A. THOMPSON, D. G. COIT, D. BYRD, R. DESMOND, Y. ZHANG, P. Y. LIU, G. H. LYMAN, AND A. MORABITO. *Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients : validation of the american joint committee on cancer melanoma staging system*. J Clin Oncol **19**(16), 3622–3634 Aug (2001). 17
- [79] GIUSEPPE ARGENZIANO, H PETER SOYER, SERGIO CHIMENTI, RENATO TALAMINI, ROSAMARIA CORONA, FRANCESCO SERA, MICHAEL BINDER, LORENZO CERRONI, GAETANO DE ROSA, GERARDO FERRARA, RAINER HOFMANN-WELLENHOF, MICHAEL LANDTHALER, SCOTT W. MENZIES, HUBERT PEHAMBERGER, DOMENICO PICCOLO, HAROLD S. RABINOVITZ, ROMAN SCHIFFNER, STEFANIA STAIBANO, WILHELM STOLZ, IGOR BARTENJEV, ANDREAS BLUM, RALPH BRAUN, HORACIO CABO, PAOLO CARLI, VINCENZO DE GIORGI, MATTHEW G. FLEMING, JAMES M. GRICHNIK, CARON M. GRIN, ALLAN C. HALPERN, ROBERT JOHR, BRIAN KATZ, ROBERT O. KENNET, HARALD KITTLER, JÜRGEN KREUSCH, JOSEP MALVEHY, GIAMPIERO MAZZOCCHETTI, MARGARET OLIVIERO, FEZAL OZDEMIR, KETTY PERIS, ROBERTO PEROTTI, ANA PERUSQUIA, MARIA ANTONIETTA PIZZICHETTA, SUSANA PUIG, BABAR RAO, PIETRO RUBEGNI, TOSHIAKI SAIDA, MASSIMILIANO SCALVENZI, STEFANIA SEIDENARI, IGNAZIO STANGANELLI, MASARU TANAKA, KARIN WESTERHOFF, INGRID H. WOLF, OTTO BRAUN-FALCO, HELMUT KERL, TAKEJI NISHIKAWA, KLAUS WOLFF, AND ALFRED W. KOPF. *Dermoscopy of pigmented skin lesions : results of a consensus meeting via the internet*. J Am Acad Dermatol **48**(5), 679–693 May (2003). 17, 21
- [80] H. KITTLER, H. PEHAMBERGER, K. WOLFF, AND M. BINDER. *Diagnostic accuracy of dermoscopy*. Lancet Oncol **3**(3), 159–165 Mar (2002). 18, 22

Références bibliographiques

- [81] R. J. FRIEDMAN, D. S. RIGEL, AND A. W. KOPF. *Early detection of malignant melanoma : the role of physician examination and self-examination of the skin.* CA Cancer J Clin **35**(3), 130–151 (1985). 18
- [82] S. BASSOLI, S. BORSARI, C. FERRARI, F. GIUSTI, G. PELLACANI, G. PONTI, AND S. SEIDENARI. *Grey-blue regression in melanoma in situ-evaluation on 111 cases.* J Skin Cancer **2011**, 180980 (2011). 18
- [83] W. STOLZ, A. RIEMANN, A. B. COGNETTA, AND PILLET L. *Abcd rule of dermatoscopy : a new practical method for early recognition of malignant melanoma.* Eur. J. Dermatol. **4**, 521–527 (1994). 20
- [84] SCOTT W. MENZIES. *Cutaneous melanoma : making a clinical diagnosis, present and future.* Dermatol Ther **19**(1), 32–39 (2006). 20
- [85] H. PEHAMBERGER, A. STEINER, AND K. WOLFF. *In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. i. pattern analysis of pigmented skin lesions.* J Am Acad Dermatol **17**(4), 571–583 Oct (1987). 20
- [86] S. W. MENZIES, C. INGVAR, AND W. H. MCCARTHY. *A sensitivity and specificity analysis of the surface microscopy features of invasive melanoma.* Melanoma Res **6**(1), 55–62 Feb (1996). 21
- [87] M. DAWID, H. PEHAMBERGER, R. P. BRAUN, AND H. RABINOVITZ. *Précis illustré de dermoscopie* chapter Analyse des patrons, pages 118–127. Arnette Blackwell (2007). 21
- [88] O. GILJE, P.A. O’LEARY, AND BALDES E.Y. *Capillary microscopic examination in skin disease.* Arch. Dermatol. **68**, 136–145 (1958). 22
- [89] P. UNNA. *Die diaskopie der hautkrankheiten.* Berl. Klin. Wochenschr. **42**, 1016–1021 (1893). 22
- [90] L. HOEGL, W. STOLZ, AND BRAUN-FAL. *Historische entwicklung des auflichtmikroskopie.* Hautartz **44**, 182–185 (1993). 22
- [91] R. MACKIE. *An aid to the preoperative assesement of pigmented lesions of the skin.* Br. J. Dermatol. **85**, 232–238 (1971). 22
- [92] H. PEHAMBERGER, M. BINDER, A. STEINER, AND K. WOLFF. *In vivo epiluminescence microscopy : improvement of early diagnosis of melanoma.* J Invest Dermatol **100**(3), 356S–362S Mar (1993). 22
- [93] W. STOLZ, O. BRAUN-FALCO, U. SEMMELMAYER, AND A. W. KOPF. *Précis illustré de dermoscopie* chapter Histoire de la microscopie de la surface cutanée et de la dermoscopie, pages 1–6. Arnette Blackwell (2007). 22

- [94] R. J. FRIEDMAN, D. S. RIGEL, M. K. SILVERMAN, A. W. KOPF, AND K. A. VOS-
SAERT. *Malignant melanoma in the 1990s : the continued importance of early detection
and the role of physician examination and self-examination of the skin.* CA Cancer J Clin
41(4), 201–226 (1991). 22
- [95] N. CASCINELLI, M. FERRARIO, T. TONELLI, AND E. LEO. *A possible new tool for
clinical diagnosis of melanoma : the computer.* J Am Acad Dermatol **16**(2 Pt 1), 361–367
Feb (1987). 23
- [96] ALFONSO BALDI, MARCO QUARTULLI, RAFFAELE MURACE, EMANUELE DRAGO-
NETTI, MARIO MANGANARO, OSCAR GUERRA, AND STEFANO BIZZI. *Automated der-
moscopy image analysis of pigmented skin lesions.* Cancers **2**, 267–273 (2010). 23, 24
- [97] JITENDRAKUMAR K. PATEL, SAILESH KONDA, OLIVER A. PEREZ, SADEGH AMINI,
GEORGE ELGART, AND BRIAN BERMAN. *Newer technologies/techniques and tools in
the diagnosis of melanoma.* Eur J Dermatol **18**(6), 617–631 (2008). 23
- [98] KRZYSZTOF CAL, JUSTYNA STEFANOWSKA, AND DANIEL ZAKOWIECKI. *Current tools
for skin imaging and analysis.* Int J Dermatol **48**(12), 1283–1289 Dec (2009). 23
- [99] ESTEE L. PSATY AND ALLAN C. HALPERN. *Current and emerging technologies in
melanoma diagnosis : the state of the art.* Clin Dermatol **27**(1), 35–45 (2009). 23
- [100] M. RAJADHYAKSHA, S. GONZÁLEZ, J. M. ZAVISLAN, R. R. ANDERSON, AND R. H.
WEBB. *In vivo confocal scanning laser microscopy of human skin ii : advances in instru-
mentation and comparison with histology.* J Invest Dermatol **113**(3), 293–303 Sep (1999).
23
- [101] A. GERGER, R. HOFMANN-WELLENHOF, H. SAMONIGG, AND J. SMOLLE. *In vivo
confocal laser scanning microscopy in the diagnosis of melanocytic skin tumours.* Br J
Dermatol **160**(3), 475–481 Mar (2009). 23
- [102] D. RALLAN AND C. C. HARLAND. *Ultrasound in dermatology—basic principles and
applications.* Clin Exp Dermatol **28**(6), 632–638 Nov (2003). 23
- [103] LAURENT MACHET, VÉRONIQUE BELOT, MICHAEL NAOURI, MICHEL BOKA, YOUS-
SEF MOURTADA, BRUNO GIRAUDEAU, BORIS LAURE, ADELINÉ PERRINAUD, MARIE-
CHRISTINE MACHET, AND LOÏC VAILLANT. *Preoperative measurement of thickness of
cutaneous melanoma using high-resolution 20 mhz ultrasound imaging : A monocenter
prospective study and systematic review of the literature.* Ultrasound Med Biol **35**(9),
1411–1420 Sep (2009). 23
- [104] C. C. HARLAND, S. G. KALE, P. JACKSON, P. S. MORTIMER, AND J. C. BAM-
BER. *Differentiation of common benign pigmented skin lesions from melanoma by high-
resolution ultrasound.* Br J Dermatol **143**(2), 281–289 Aug (2000). 23

Références bibliographiques

- [105] TORSTEN HINZ, JÖRG WENZEL, AND MONIKA-HILDEGARD SCHMID-WENDTNER. *Real-time tissue elastography : a helpful tool in the diagnosis of cutaneous melanoma ?* J Am Acad Dermatol **65**(2), 424–426 Aug (2011). 23
- [106] RALPH PETER BRAUN, HAROLD S. RABINOVITZ, MARGARET OLIVIERO, ALFRED W. KOPF, AND JEAN-HILAIRE SAURAT. *Dermoscopy of pigmented skin lesions.* J Am Acad Dermatol **52**(1), 109–121 Jan (2005). 23
- [107] K. HOFFMANN, T. GAMBICHLER, A. RICK, M. KREUTZ, M. ANSCHUETZ, T. GRÜNENDICK, A. ORLIKOV, S. GEHLEN, R. PEROTTI, L. ANDREASSI, J. NEWTON BISHOP, J-P. CÉSARINI, T. FISCHER, P. J. FROSC, R. LINDSKOV, R. MACKIE, D. NASHAN, A. SOMMER, M. NEUMANN, J. P. ORTONNE, P. BAHADORAN, P. F. PENAS, U. ZORAS, AND P. ALTMAYER. *Diagnostic and neural analysis of skin cancer (danaos). a multicentre study for collection and computer-aided analysis of data from pigmented skin lesions using digital dermoscopy.* Br J Dermatol **149**(4), 801–809 Oct (2003). 24
- [108] MARIA JASMIN JAMORA, BRENT D. WAINWRIGHT, SHANE A. MEEHAN, AND JEAN-CLAUDE BYSTRYN. *Improved identification of potentially dangerous pigmented skin lesions by computerized image analysis.* Arch Dermatol **139**(2), 195–198 Feb (2003). 24
- [109] PIETRO RUBEGNI, MARCO BURRONI, GABRIELE CEVENINI, ROBERTO PEROTTI, GIORDANA DELL’EVA, PAOLO BARBINI, MICHELE FIMIANI, AND LUCIO ANDREASSI. *Digital dermoscopy analysis and artificial neural network for the differentiation of clinically atypical pigmented skin lesions : a retrospective study.* J Invest Dermatol **119**(2), 471–474 Aug (2002). 24
- [110] BARBARA ROSADO, SCOTT MENZIES, ALEXANDRA HARBAUER, HUBERT PEHAMBERGER, KLAUS WOLFF, MICHAEL BINDER, AND HARALD KITTLER. *Accuracy of computer diagnosis of melanoma : a quantitative meta-analysis.* Arch Dermatol **139**(3), 361–7; discussion 366 Mar (2003). 24
- [111] STEPHAN DREISEITL, MICHAEL BINDER, KRISPIN HABLE, AND HARALD KITTLER. *Computer versus human diagnosis of melanoma : evaluation of the feasibility of an automated diagnostic system in a prospective clinical trial.* Melanoma Res **19**(3), 180–184 Jun (2009). 24
- [112] N. E. FEIT, S. W. DUSZA, AND A. A. MARGHOOB. *Melanomas detected with the aid of total cutaneous photography.* Br J Dermatol **150**(4), 706–714 Apr (2004). 24
- [113] DOUGLAS HANAHAN AND ROBERT A. WEINBERG. *Hallmarks of cancer : the next generation.* Cell **144**(5), 646–674 Mar (2011). 24
- [114] FRANK G. HALUSKA, HENSIN TSAO, HELEN WU, FRANK S. HALUSKA, ALEXANDER LAZAR, AND VIKAS GOEL. *Genetic alterations in signaling pathways in melanoma.* Clin Cancer Res **12**(7 Pt 2), 2301s–2307s Apr (2006). 24

- [115] LYNDA CHIN, LEVI A. GARRAWAY, AND DAVID E. FISHER. *Malignant melanoma : genetics and therapeutics in the genomic era*. Genes Dev **20**(16), 2149–2182 Aug (2006). 24
- [116] ROBERT A. GATENBY AND PHILIP K. MAINI. *Mathematical oncology : cancer summed up*. Nature **421**(6921), 321 Jan (2003). 24
- [117] SILKE KUPHAL AND ANJA BOSSERHOFF. *Recent progress in understanding the pathology of malignant melanoma*. J Pathol **219**(4), 400–409 Dec (2009). 24
- [118] CHRISTINE MATEUS AND CAROLINE ROBERT. *Major therapeutic advances in the treatment of metastatic melanoma*. Bull Cancer **99**(6), 619–625 Jun (2012). 24
- [119] H. M. BYRNE, T. ALARCON, M. R. OWEN, S. D. WEBB, AND P. K. MAINI. *Modelling aspects of cancer dynamics : a review*. Philos Transact A Math Phys Eng Sci **364**(1843), 1563–1578 Jun (2006). 24, 25
- [120] TAMARA T. LAH, MARÍA BEATRIZ DURÁN ALONSO, AND CORNELIS J F. VAN NOORDEN. *Antiprotease therapy in cancer : hot or not ?* Expert Opin Biol Ther **6**(3), 257–279 Mar (2006). 25
- [121] PEDRO R. LOWENSTEIN AND MARIA G. CASTRO. *Uncertainty in the translation of preclinical experiments to clinical trials. why do most phase iii clinical trials fail ?* Curr Gene Ther **9**(5), 368–374 Oct (2009). 25
- [122] R. P. ARAUJO AND D. L. S. MCELWAIN. *A history of the study of solid tumour growth : The contribution of mathematical modelling*. Bull Math Biol **66**, 1039–1091 (2004). 25
- [123] J. S. LOWENGRUB, H. B. FRIEBOES, F. JIN, Y-L. CHUANG, X. LI, P. MACKLIN, S. M. WISE, AND V. CRISTINI. *Nonlinear modelling of cancer : bridging the gap between cells and tumours*. Nonlinearity **23**(1), R1–R9 (2010). 25, 27, 29, 31, 35, 38
- [124] R. H. THOMLINSON AND L. H. GRAY. *The histological structure of some human lung cancers and the possible implications for radiotherapy*. Br J Cancer **9**(4), 539–549 Dec (1955). 25, 26, 41
- [125] H. P. GREENSPAN. *Models for the growth of a solid tumor by diffusion*. Studies in Appl. Math. **LI**, 317–340 (1972). 25, 26, 27, 41, 42
- [126] T. ROOSE, S. J. CHAPMAN, AND P. K. MAINI. *Mathematical models of avascular tumor growth*. SIAM Review **49**, 179–208 (2007). 25, 31
- [127] A. C. BURTON. *Rate of growth of solid tumours as a problem of diffusion*. Growth **30**(2), 157–176 Jun (1966). 25, 26
- [128] G. G. STEEL AND L. F. LAMERTON. *The growth rate of human tumours*. Br J Cancer **20**(1), 74–86 Mar (1966). 25

Références bibliographiques

- [129] W. C. SUMMERS. *Dynamics of tumor growth : a mathematical model*. Growth **30**(3), 333–338 Sep (1966). 25
- [130] L. A. DETHLEFSEN, J. M. PREWITT, AND M. L. MENDELSON. *Analysis of tumor growth curves*. J Natl Cancer Inst **40**(2), 389–405 Feb (1968). 25
- [131] W. V. MAYNEORD. *On the law of growth of jensen’s rat sarcoma*. Am. J. Cancer **16**, 841–846 (1932). 25
- [132] J. FOLKMAN AND M. HOCHBERG. *Self-regulation of growth in three dimensions*. J Exp Med **138**(4), 745–753 Oct (1973). 26, 27
- [133] R. M. SUTHERLAND, J. A. MCCREDIE, AND W. R. INCH. *Growth of multicell spheroids in tissue culture as a model of nodular carcinomas*. J Natl Cancer Inst **46**(1), 113–120 Jan (1971). 27, 28
- [134] H. P. GREENSPAN. *On the growth and stability of cell cultures and solid tumors*. J Theor Biol **56**(1), 229–242 Jan (1976). 27, 28
- [135] H. M. BYRNE AND M. A. CHAPLAIN. *Growth of nonnecrotic tumors in the presence and absence of inhibitors*. Math Biosci **130**(2), 151–181 Dec (1995). 27
- [136] VITTORIO CRISTINI, JOHN LOWENGRUB, AND QING NIE. *Nonlinear simulation of tumor growth*. J Math Biol **46**(3), 191–224 Mar (2003). 27, 28
- [137] MARKUS BASAN, THOMAS RISLER, JEAN-FRANÇOIS JOANNY, XAVIER SASTRE-GARAU, AND JACQUES PROST. *Homeostatic competition drives tumor growth and metastasis nucleation*. HFSP J **3**(4), 265–272 Aug (2009). 27, 30
- [138] D. L. S. MCELWAIN AND L. E. MORRIS. *Apoptosis as a volume loss mechanism in mathematical models of solid tumor growth*. Math. Biosci. **39**, 147–157 (1978). 27
- [139] R. M. SUTHERLAND AND R. E. DURAND. *Hypoxic cells in an in vitro tumour model*. Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med **23**(3), 235–246 Mar (1973). 27, 28, 41, 42
- [140] A. S. DEAKIN. *Model for the growth of a solid in vitro tumor*. Growth **39**(1), 159–165 Mar (1975). 28
- [141] A. FRIEDMAN AND B. HU. *Bifurcation from stability to instability for a free boundary problem modeling tumor growth by stokes equation*. J. Math. Anal. Appl. **327**, 643–664 (2007). 28
- [142] X. ZHENG, S. M. WISE, AND V. CRISTINI. *Nonlinear simulation of tumor necrosis, neo-vascularization and tissue invasion via an adaptive finite-element/level-set method*. Bull Math Biol **67**(2), 211–259 Mar (2005). 28
- [143] G. K. BATCHELOR. *An introduction to fluid dynamics* chapter 3, pages 131–173. Cambridge University Press (1967). 28

- [144] W. MUELLER-KLIESER. *Multicellular spheroids. a review on cellular aggregates in cancer research.* J Cancer Res Clin Oncol **113**(2), 101–122 (1987). 28
- [145] R. M. SUTHERLAND. *Cell and environment interactions in tumor microregions : the multicell spheroid model.* Science **240**(4849), 177–184 Apr (1988). 28
- [146] J. ADAM. *A mathematical model of tumor growth. ii. effects of geometry and spatial nonuniformity on stability.* Math. Biosci. **86**, 183–211 (1987). 28
- [147] H. M. BYRNE AND M. A. CHAPLAIN. *Free boundary value problems associated with the growth and development of multicellular spheroids.* Euro. J. of Appl. Math. **8**, 639–658 (1997). 28, 69, 73
- [148] X. LI, V. CRISTINI, Q. NIE, AND J. LOWENGRUB. *Nonlinear three-dimensional simulation of solid tumor growth.* Discrete Dyn. Contin. Dyn. Syst. B **7**, 581–604 (2007). 28
- [149] G. HELMLINGER, P. A. NETTI, H. C. LICHTENBELD, R. J. MELDER, AND R. K. JAIN. *Solid stress inhibits the growth of multicellular tumor spheroids.* Nat Biotechnol **15**(8), 778–783 Aug (1997). 28, 42
- [150] G. GRIFFON-ETIENNE, Y. BOUCHER, C. BREKKEN, H. D. SUIT, AND R. K. JAIN. *Taxane-induced apoptosis decompresses blood vessels and lowers interstitial fluid pressure in solid tumors : clinical implications.* Cancer Res **59**(15), 3776–3782 Aug (1999). 28
- [151] M. STOHRER, Y. BOUCHER, M. STANGASSINGER, AND R. K. JAIN. *Oncotic pressure in solid tumors is elevated.* Cancer Res **60**(15), 4251–4255 Aug (2000). 28
- [152] M. A. SHANNON AND RUBINSKY B. *The effect of tumor growth on the stress distribution in tissue.* The effect of tumor growth on the stress distribution in tissue **231**, 35–38 (1992). 28
- [153] JENNY FINK, NICOLAS CARPI, TIMO BETZ, ANGELIQUE BÉTARD, MERIEM CHEBAH, AMMAR AZIOUNE, MICHEL BORNENS, CECILE SYKES, LUC FETLER, DAMIEN CUVELIER, AND MATTHIEU PIEL. *External forces control mitotic spindle positioning.* Nat Cell Biol **13**(7), 771–778 Jul (2011). 29
- [154] K. Y. VOLOKH. *Stresses in growing soft tissues.* Acta Biomater **2**(5), 493–504 Sep (2006). 29
- [155] TIINA ROOSE, PAOLO A. NETTI, LANCE L. MUNN, YVES BOUCHER, AND RAKESH K. JAIN. *Solid stress generated by spheroid growth estimated using a linear poroelasticity model small star, filled.* Microvasc Res **66**(3), 204–212 Nov (2003). 29
- [156] BEN D. MACARTHUR AND COLIN P. PLEASE. *Residual stress generation and necrosis formation in multi-cell tumour spheroids.* J Math Biol **49**(6), 537–552 Dec (2004). 29

Références bibliographiques

- [157] M. A. CHAPLAIN AND B. D. SLEEMAN. *Modelling the growth of solid tumours and incorporating a method for their classification using nonlinear elasticity theory*. J Math Biol **31**(5), 431–473 (1993). 29
- [158] D. AMBROSI AND MOLLIKA F. *On the mechanics of a growing tumor*. Int. J. Eng. Sci. **40**, 1297–1316 (2002). 29
- [159] D. AMBROSI AND F. MOLLIKA. *The role of stress in the growth of a multicell spheroid*. J Math Biol **48**(5), 477–499 May (2004). 29, 30
- [160] J. DERVAUX AND M. BEN AMAR. *Buckling condensation in constrained growth*. Journal of the Mechanics and Physics of Solids **59**, 538–560 (2011). 29, 30, 31
- [161] E. K. RODRIGUEZ, A. HOGER, AND A. D. MCCULLOCH. *Stress-dependent finite growth in soft elastic tissues*. J Biomech **27**(4), 455–467 Apr (1994). 29
- [162] J. DERVAUX. *Morphogénèse et élasticité en géométrie mince*. Thèse de Doctorat, Université Paris Diderot (2010). 29, 31, 70, 71, 73
- [163] L. GRAZIANO AND L. PREZIOSI. *Modeling of Biological Materials* chapter Mechanics in Tumor Growth, pages 267–328. Birkhäuser (2007). 29
- [164] DAVIDE AMBROSI AND LUIGI PREZIOSI. *Cell adhesion mechanisms and stress relaxation in the mechanics of tumours*. Biomech Model Mechanobiol **8**(5), 397–413 Oct (2009). 29, 30
- [165] L. CARDAMONE, A. VALENTÍN, J. F. EBERTH, AND J. D. HUMPHREY. *Origin of axial prestretch and residual stress in arteries*. Biomech Model Mechanobiol Jan (2009). 30
- [166] REBECCA VANDIVER AND ALAIN GORIELY. *Differential growth and residual stress in cylindrical elastic structures*. Philos Transact A Math Phys Eng Sci **367**(1902), 3607–3630 Sep (2009). 30
- [167] JONAS RANFT, MARKUS BASAN, JENS ELGETI, JEAN-FRANÇOIS JOANNY, JACQUES PROST, AND FRANK JÜLICHER. *Fluidization of tissues by cell division and apoptosis*. Proc Natl Acad Sci U S A **107**(49), 20863–20868 Dec (2010). 30
- [168] R. WETTE AND N. AND RODIN E. Y. KATZ. *Stochastic processes for solid tumor kinetics i. surface-regulated growth*. Math. Biosci. **19**, 231–255 (1974). 30
- [169] R. WETTE, B. KATZ, AND E. Y. RODIN. *Stochastic processes for solid tumor kinetics ii. diffusion-regulated growth*. Math Biosci **21**, 311–338 (1974). 30
- [170] R. A. WEINBERG. *One renegade cell : how cancer begins*. Phoenix (1998). 31
- [171] MARK SHACKLETON, ELSA QUINTANA, ERIC R. FEARON, AND SEAN J. MORRISON. *Heterogeneity in cancer : cancer stem cells versus clonal evolution*. Cell **138**(5), 822–829 Sep (2009). 31

- [172] MUHAMMAD AL-HAJJ, MAX S. WICHA, ADALBERTO BENITO-HERNANDEZ, SEAN J. MORRISON, AND MICHAEL F. CLARKE. *Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells*. Proc Natl Acad Sci U S A **100**(7), 3983–3988 Apr (2003). 31
- [173] SHEILA K. SINGH, CYNTHIA HAWKINS, IAN D. CLARKE, JEREMY A. SQUIRE, JANE BAYANI, TAKUICHIRO HIDE, R MARK HENKELMAN, MICHAEL D. CUSIMANO, AND PETER B. DIRKS. *Identification of human brain tumour initiating cells*. Nature **432**(7015), 396–401 Nov (2004). 31
- [174] LUCIA RICCI-VITIANI, DARIO G. LOMBARDI, EMANUELA PILOZZI, MAURO BIFFONI, MATILDE TODARO, CESARE PESCHLE, AND RUGGERO DE MARIA. *Identification and expansion of human colon-cancer-initiating cells*. Nature **445**(7123), 111–115 Jan (2007). 31
- [175] TIJANA BOROVSKI, LOUIS VERMEULEN, MARTIN R. SPRICK, AND JAN PAUL MEDEMA. *One renegade cancer stem cell?* Cell Cycle **8**(6), 803–808 Mar (2009). 31
- [176] PHILIP L. TOWNES AND JOHANNES HOLTFRETER. *Directed movements and selective adhesion of embryonic amphibian cells*. Journal of Experimental Zoology **128**, 53–120 (1955). 32, 33, 75
- [177] GLAZIER AND GRANER. *Simulation of the differential adhesion driven rearrangement of biological cells*. Phys Rev E Stat Phys Plasmas Fluids Relat Interdiscip Topics **47**(3), 2128–2154 Mar (1993). 31, 32, 33
- [178] NIKODEM J. POPLAWSKIA, UBIRAJARA AGERO, J. SCOTT GENS, MACIEJ SWAT, JAMES A. GLAZIER, AND ALEXANDER R.A. ANDERSON. *Front instabilities and invasiveness of simulated avascular tumors*. Bull. Math. Biol. **71**, 1189–1227 (2009). 31, 32, 33
- [179] BECHHOEFER AND LIBCHABER. *Testing shape selection in directional solidification*. Phys Rev B Condens Matter **35**(3), 1393–1396 Jan (1987). 33
- [180] D. DRASDO. *Multiscale Modeling* chapter On selected individual-based approaches to the dynamics of multicellular systems, pages 169–205. Alt, W. and Chaplain, M. and Griebel, M. and Lenz, J. (2003). 31
- [181] ALEXANDER R A. ANDERSON. *A hybrid mathematical model of solid tumour invasion : the importance of cell adhesion*. Math Med Biol **22**(2), 163–186 Jun (2005). 31, 32
- [182] ALEXANDER R A. ANDERSON, ALISSA M. WEAVER, PETER T. CUMMINGS, AND VITO QUARANTA. *Tumor morphology and phenotypic evolution driven by selective pressure from the microenvironment*. Cell **127**(5), 905–915 Dec (2006). 31, 32
- [183] DAVIDE ALEMANI, FRANCESCO PAPPALARDO, MARZIO PENNISI, SANTO MOTTA, AND VLADIMIR BRUSIC. *Combining cellular automata and lattice boltzmann method to model*

Références bibliographiques

- multiscale avascular tumor growth coupled with nutrient diffusion and immune competition*. J Immunol Methods **376**(1-2), 55–68 Feb (2012). 31
- [184] STEFAN HOEHME AND DIRK DRASDO. *A cell-based simulation software for multi-cellular systems*. Bioinformatics **26**(20), 2641–2642 Oct (2010). 31, 33
- [185] K. A. REJNIAK. *An immersed boundary framework for modeling the growth of individual cells : an application to the early tumour development*. J. Theor. Biol. **247**, 186–204 (2007). 31
- [186] DIRK DRASDO AND STEFAN HÖHME. *A single-cell-based model of tumor growth in vitro : monolayers and spheroids*. Phys Biol **2**(3), 133–147 Sep (2005). 33
- [187] HELEN BYRNE AND DIRK DRASDO. *Individual-based and continuum models of growing cell populations : a comparison*. J Math Biol **58**(4-5), 657–687 Apr (2009). 33
- [188] ELAINE L. BEARER, JOHN S. LOWENGRUB, HERMANN B. FRIEBOES, YAO-LI CHUANG, FANG JIN, STEVEN M. WISE, MAURO FERRARI, DAVID B. AGUS, AND VITTORIO CRISTINI. *Multiparameter computational modeling of tumor invasion*. Cancer Res **69**(10), 4493–4501 May (2009). 34
- [189] C. TRUESDELL AND R. TOUPIN. *Handbuch der Physik* chapter The classical field theory. Berlin : Springer (1960). 34
- [190] C. TRUESDELL. *Rational Thermodynamics*. Springer (1984). 34
- [191] T. MÜLLER. *A thermodynamic theory of mixtures of fluids*. Arch. Rational Mech. Anal. **28**, 1–39 (1968). 34
- [192] M. R. BAER AND J. W. NUNZIATO. *A two-phase mixture theory for the deflagration-to-detonation transition (ddt) in reactive granular materials*. INT J MULTIPHAS FLOW **12**, 861–889 (1986). 34
- [193] W. R. TINGA, W. A. G. VOSS, AND D. F. BLOSSEY. *Generalized approach to multi-phase dielectric mixture theory*. J APPL PHYS **44**, 3897–3902 (1973). 34
- [194] R. DECKER AND R. L. BROWN. *A turbulent mixture theory for the atmospheric mixture of snow and air*. ANN GLACIOL **4**, 37–41 (1983). 34
- [195] C. P. PLEASE, G. J. PETTET, AND D. L. S. MCELWAIN. *A new approach to modelling the formation of necrotic regions in tumours*. Appl. Math. Lett. **11**, 89–94 (1998). 34
- [196] C. P. PLEASE, G. J. PETTET, AND D. L. S. MCELWAIN. *Avascular tumour dynamics and necrosis*. Math. Models Methods Appl. Sci **9**, 569–579 (1999). 34
- [197] K. A. LANDMAN AND C. P. PLEASE. *Tumour dynamics and necrosis : surface tension and stability*. IMA J Math Appl Med Biol **18**(2), 131–158 Jun (2001). 34

- [198] H.M. BYRNE, J.R. KING, D.L.S. MCELWAIN, AND L. PREZIOSI. *A two-phase model of solid tumour growth*. APPL MATH LETT **16**, 567–573 (2003). 34
- [199] HELEN BYRNE AND LUIGI PREZIOSI. *Modelling solid tumour growth using the theory of mixtures*. Math Med Biol **20**(4), 341–366 Dec (2003). 34, 50
- [200] L. PREZIOSI AND A. FARINA. *On darcys law for growing porous media*. Int. J. Non-Linear Mechanics **37**, 485–491 (2002). 34
- [201] R. P. ARAUJO AND D. L. S. MCELWAIN. *A mixture theory for the genesis of residual stresses in growing tissues*. SIAM J. Appl. Math **65**, 1261–1284 (2005). 34
- [202] L. PREZIOSI AND G. VITALE. *A multiphase model of tumor and tissue growth including cell adhesion and plastic reorganization*. MATH MOD. METH. APPL. S. **21**, 1901–1932 (2011). 34
- [203] S. M. WISE, J. S. LOWENGRUB, H. B. FRIEBOES, AND V. CRISTINI. *Three-dimensional multispecies nonlinear tumor growth—i model and numerical method*. J Theor Biol **253**(3), 524–543 Aug (2008). 36
- [204] VITTORIO CRISTINI, XIANGRONG LI, JOHN S. LOWENGRUB, AND STEVEN M. WISE. *Nonlinear simulations of solid tumor growth using a mixture model : invasion and branching*. J Math Biol **58**(4-5), 723–763 Apr (2009). 36, 38, 70, 73
- [205] M. DOI AND A. ONUKI. *Dynamic coupling between stress and composition in polymer solutions and blends*. J. Phys. II **2**, 1631–1656 (1992). 36, 37
- [206] L. D. LANDAU AND E. M. LIFSHITZ. *Statistical Physics, 1*. Oxford New York : Pergamon Press (1980). 37
- [207] L. ONSAGER. *Reciprocal relations in irreversible processes*. Phys. Rev. **37**, 405–426 (1931). 37
- [208] M. DOI. *Variational principle for the kirkwood theory for the dynamics of polymer solutions and suspensions*. J. Chem. Phys. **79**, 5080–5087 (1983). 37
- [209] L. PREZIOSI AND H. M. BYRNE. *Modeling solid tumor growth using the theory of mixtures*. Math. Med. Biol. **20**, 341–366 (2003). 38, 39
- [210] L. AMBROSI, D. AND PREZIOSI. *On the closure of mass balance models for tumour growth*. Math. Models Methods Appl. Sci. **12**, 737–754 (2002). 38
- [211] CLÉMENT CHATELAIN, PASQUALE CIARLETTA, AND MARTINE BEN AMAR. *Morphological changes in early melanoma development : influence of nutrients, growth inhibitors and cell-adhesion mechanisms*. J Theor Biol **290**, 46–59 Dec (2011). 38

Références bibliographiques

- [212] P. CIARLETTA, L. FORET, AND M. BEN AMAR. *The radial growth phase of malignant melanoma : multi-phase modelling, numerical simulations and linear stability analysis*. J R Soc Interface **8**(56), 345–368 Mar (2011). 39, 51, 58, 59
- [213] A. ONUKI. *Phase transition dynamics*. Cambridge University Press (2002). 40
- [214] F. KALLINOWSKI, K. H. SCHLENGER, S. RUNKEL, M. KLOES, M. STOHRER, P. OKUNIEFF, AND P. VAUPEL. *Blood flow, metabolism, cellular microenvironment, and growth rate of human tumor xenografts*. Cancer Res **49**(14), 3759–3764 Jul (1989). 41, 42
- [215] K. A. ELLEM AND G. F. KAY. *The nature of conditioning nutrients for human malignant melanoma cultures*. J Cell Sci **62**, 249–266 Jul (1983). 41, 42, 44, 60
- [216] A. A. CREASEY, H. S. SMITH, A. J. HACKETT, K. FUKUYAMA, W. L. EPSTEIN, AND S. H. MADIN. *Biological properties of human melanoma cells in culture*. In Vitro **15**(5), 342–350 May (1979). 42, 44
- [217] L ISABEL CÁRDENAS-NAVIA, DAOHAI YU, ROD D. BRAUN, DAVID M. BRIZEL, TIMOTHY W. SECOMB, AND MARK W. DEWHIRST. *Tumor-dependent kinetics of partial pressure of oxygen fluctuations during air and oxygen breathing*. Cancer Res **64**(17), 6010–6017 Sep (2004). 42, 44
- [218] M. E. HYSTAD AND E. K. ROFSTAD. *Oxygen consumption rate and mitochondrial density in human melanoma monolayer cultures and multicellular spheroids*. Int J Cancer **57**(4), 532–537 May (1994). 42, 44
- [219] H. WIIG, R. K. REED, AND O. TENSTAD. *Interstitial fluid pressure, composition of interstitium, and interstitial exclusion of albumin in hypothyroid rats*. Am J Physiol Heart Circ Physiol **278**(5), H1627–H1639 May (2000). 44
- [220] P. M. VAN KEMENADE, J. M. HUYGHE, AND L. F. A. DOUVEN. *Triphasic fe modeling of skin water barrier*. Transp. Porous Media **50**, 93–109 (2003). 44
- [221] M. E. JOHNSON, D. BLANKSCHTEIN, AND R. LANGER. *Evaluation of solute permeation through the stratum corneum : lateral bilayer diffusion as the primary transport mechanism*. J Pharm Sci **86**(10), 1162–1172 Oct (1997). 44
- [222] R. K. JAIN. *Transport of molecules in the tumor interstitium : a review*. Cancer Res **47**(12), 3039–3051 Jun (1987). 44
- [223] C. A. KRISTENSEN, M. NOZUE, Y. BOUCHER, AND R. K. JAIN. *Reduction of interstitial fluid pressure after tnf-alpha treatment of three human melanoma xenografts*. Br J Cancer **74**(4), 533–536 Aug (1996). 44
- [224] Y. KUWAHARA, Y. SHIMA, D. SHIRAYAMA, M. KAWAI, K. HAGIHARA, T. HIRANO, J. ARIMITSU, A. OGATA, T. TANAKA, AND I. KAWASE. *Quantification of hardness, elasticity and viscosity of the skin of patients with systemic sclerosis using a novel sensing*

- device (vesmeter) : a proposal for a new outcome measurement procedure.* Rheumatology (Oxford) **47**(7), 1018–1024 Jul (2008). 44
- [225] E. A. SWABB, J. WEI, AND P. M. GULLINO. *Diffusion and convection in normal and neoplastic tissues.* Cancer Res **34**(10), 2814–2822 Oct (1974). 44
- [226] H.M. SHAW AND W.H MCCARTHY. *Small-diameter malignant melanoma : a common diagnosis in new south wales, australia.* J. Am. A. Dermatol. **27**, 679–682 (1992). 46, 47
- [227] G. M. HALLIDAY, A. PATEL, M. J. HUNT, F. J. TEFANY, AND R. S. BARNETSON. *Spontaneous regression of human melanoma/nonmelanoma skin cancer : association with infiltrating cd4+ t cells.* World J Surg **19**(3), 352–358 (1995). 55
- [228] C.M. BENDER AND S.A. ORSZAG. *Advanced Mathematical Methods for Scientists and Engineers. Asymptotic Method and Perturbation Theory.* McGraw Hill (1978). 56, 62
- [229] F. CHARRU. *Instabilités hydrodynamiques.* EDP Sciences Paris Edition, CNRS (2007). 64
- [230] DIRK RUITER, THOMAS BOGENRIEDER, DAVID ELDER, AND MEENHARD HERLYN. *Melanoma-stroma interactions : structural and functional aspects.* Lancet Oncol **3**(1), 35–43 Jan (2002). 65
- [231] HERMANN B. FRIEBOES, XIAOMING ZHENG, CHUNG-HO SUN, BRUCE TROMBERG, ROBERT GATENBY, AND VITTORIO CRISTINI. *An integrated computational/experimental model of tumor invasion.* Cancer Res **66**(3), 1597–1604 Feb (2006). 70, 73
- [232] KARA PHAM, HERMANN B. FRIEBOES, VITTORIO CRISTINI, AND JOHN LOWENGRUB. *Predictions of tumour morphological stability and evaluation against experimental observations.* J R Soc Interface **8**(54), 16–29 Jan (2011). 71, 73
- [233] M. BEN AMAR AND L. J. CUMMINGS. *Fingering instabilities in driven thin nematic films.* PHYS FLUIDS **13**, 1160–1166 (2001). 73
- [234] A. V. LYUSHNIN, A. A. GOLOVIN, AND L. M. PISMEN. *Fingering instability of thin evaporating liquid films.* Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys **65**(2 Pt 1), 021602 Feb (2002). 73
- [235] J. M. DAVIS AND S. M. TROIANA. *On a generalized approach to the linear stability of spatially nonuniform thin film flows.* PHYS FLUIDS **15**, 1344–1347 (2003). 73
- [236] G. ARGENZIANO, H. KITTLER, G. FERRARA, P. RUBEGNI, J. MALVEHY, S. PUIG, L. COWELL, I. STANGANELLI, V. DE GIORGI, L. THOMAS, P. BAHADORAN, S. W. MENZIES, D. PICCOLO, A. A. MARGHOOB, AND I. ZALAUDEK. *Slow-growing melanoma : a dermoscopy follow-up study.* Br J Dermatol **162**(2), 267–273 Feb (2010). 73, 74, 109

Références bibliographiques

- [237] MALCOLM S. STEINBERG. *Differential adhesion in morphogenesis : a modern view*. Curr Opin Genet Dev **17**(4), 281–286 Aug (2007). 75, 76
- [238] RAMSEY A. FOTY AND MALCOLM S. STEINBERG. *The differential adhesion hypothesis : a direct evaluation*. Dev Biol **278**(1), 255–263 Feb (2005). 76
- [239] A. NOSE, A. NAGAFUCHI, AND M. TAKEICHI. *Expressed recombinant cadherins mediate cell sorting in model systems*. Cell **54**(7), 993–1001 Sep (1988). 76
- [240] JENNIFER M. HALBLEIB AND W JAMES NELSON. *Cadherins in development : cell adhesion, sorting, and tissue morphogenesis*. Genes Dev **20**(23), 3199–3214 Dec (2006). 76
- [241] B. M. GUMBINER. *Cell adhesion : the molecular basis of tissue architecture and morphogenesis*. Cell **84**(3), 345–357 Feb (1996). 76
- [242] JOSÉ M. PÉREZ-POMARES AND RAMSEY A. FOTY. *Tissue fusion and cell sorting in embryonic development and disease : biomedical implications*. Bioessays **28**(8), 809–821 Aug (2006). 76
- [243] ADRIAN NEAGU, KAROLY JAKAB, RICHARD JAMISON, AND GABOR FORGACS. *Role of physical mechanisms in biological self-organization*. Phys Rev Lett **95**(17), 178104 Oct (2005). 76
- [244] JIN XU, KAPIL GUPTA, WILLIAM V. STOECKER, YAMINI KRISHNAMURTHY, HAROLD S. RABINOVITZ, AUSTIN BANGERT, DAVID CALCARA, MARGARET OLIVIERO, JOSEPH M. MALTERS, RHETT DRUGGE, R JOE STANLEY, RANDY H. MOSS, AND M EMRE CELEBI. *Analysis of globule types in malignant melanoma*. Arch Dermatol **145**(11), 1245–1251 Nov (2009). 77, 88, 110
- [245] S. PURI, A. J. BRAY, AND J. L. LEBOWITZ. *Phase-separation kinetics in a model with order-parameter-dependent mobility*. Phys. Rev. E **56**, 758–765 (1997). 79, 81, 88
- [246] A. NOVICK-COHEN. *Handbook of Differential Equations : Evolutionary Equations vol 4* chapter The Cahn-Hilliard equation, pages 201–228. Amsterdam : Elsevier (2008). 79, 88
- [247] A. J. BRAY. *Theory of phase-ordering kinetics*. Adv. Phys. **43**, 357–459 (1994). 81, 82
- [248] L. LEIBLER. *Theory of microphase separation in block copolymers*. Macromolecules **13**, 1602–1617 (1980). 83
- [249] H. YABU, T. HIGUCHI, AND M. SHIMOMURA. *Unique phase-separation structures of block-copolymer nanoparticles*. Adv. Materials **17**, 2062–2065 (2005). 83
- [250] GLOTZER, DI MARZIO EA, AND MUTHUKUMAR. *Reaction-controlled morphology of phase-separating mixtures*. Phys Rev Lett **74**(11), 2034–2037 Mar (1995). 83, 88

- [251] ALLON M. KLEIN, VARVARA NIKOLAIDOU-NEOKOSMIDOU, DAVID P. DOUPÉ, PHILIP H. JONES, AND BENJAMIN D. SIMONS. *Patterning as a signature of human epidermal stem cell regulation*. J R Soc Interface **8**(65), 1815–1824 Dec (2011). 83
- [252] J.A. MCGRATH, R.A.J. EADY, AND F.M. POPE. *Rook's Textbook of Dermatology* chapter Anatomy and Organization of Human Skin. Blackwell Science (2008). 89
- [253] T. SAIDA, A. MIYAZAKI, AND C. M. GRIN. *Précis illustré de dermoscopie* chapter Mélanomes acrolentigineux. Arnette Blackwell (2007). 89
- [254] L. CHRISTINE, L. MACKENZIE, AND T. IBERALL. *The Grasping Hand* chapter During contact, pages 204–211. North-Holland (1994). 89
- [255] TOSHIAKI SAIDA, ATSUSHI MIYAZAKI, SHINJI OGUCHI, YASUSHI ISHIHARA, YORIKO YAMAZAKI, SUMIO MURASE, SHUSUKE YOSHIKAWA, TETSUYA TSUCHIDA, YASUHIRO KAWABATA, AND KUNIIHIKO TAMAKI. *Significance of dermoscopic patterns in detecting malignant melanoma on acral volar skin : results of a multicenter study in japan*. Arch Dermatol **140**(10), 1233–1238 Oct (2004). 89
- [256] TOSHIAKI SAIDA. *Lessons learned from studies of the development of early melanoma*. Int J Clin Oncol **10**(6), 371–374 Dec (2005). 91
- [257] S. OGUCHI, T. SAIDA, Y. KOGANEHIRA, S. OHKUBO, Y. ISHIHARA, AND S. KAWACHI. *Characteristic epiluminescent microscopic features of early malignant melanoma on glabrous skin. a videomicroscopic analysis*. Arch Dermatol **134**(5), 563–568 May (1998). 90
- [258] D. ALTAMURA, E. ALTOBELLI, T. MICANTONIO, D. PICCOLO, M.C. FARGNOLI, AND K. PERIS. *Dermoscopic patterns of acral melanocytic nevi and melanomas in a white population in central italy*. Arch Dermatol **142**, 1123–1128 (2006). 90
- [259] TOSHIAKI SAIDA, HIROSHI KOGA, YASUFUMI GOTO, AND HISASHI UHARA. *Characteristic distribution of melanin columns in the cornified layer of acquired acral nevus : an important clue for histopathologic differentiation from early acral melanoma*. Am J Dermatopathol **33**(5), 468–473 Jul (2011). 90, 92, 100
- [260] TOSHIAKI SAIDA, HIROSHI KOGA, AND HISASHI UHARA. *Key points in dermoscopic differentiation between early acral melanoma and acral nevus*. J Dermatol **38**(1), 25–34 Jan (2011). 90
- [261] S. SIGNORETTI, G. ANNESSI, P. PUDDU, AND T. FARAGGIANA. *Melanocytic nevi of palms and soles : a histological study according to the plane of section*. Am J Surg Pathol **23**(3), 283–287 Mar (1999). 90, 92
- [262] M. KIMOTO, M. SAKAMOTO, H. IYATOMI, AND M. TANAKA. *Three-dimensional melanin distribution of acral melanocytic nevi is reflected in dermoscopy features : analysis of the parallel pattern*. Dermatology **216**(3), 205–212 (2008). 90

Références bibliographiques

- [263] GIOVANNI MARIA PALLESCHI, CARMELO URSO, EUGENIO TORRE, AND DANIELE TORCHIA. *Histopathological correlates of the parallel-furrow pattern seen in acral melanocytic nevi at dermatoscopy*. *Dermatology* **217**(4), 356–8; author reply 359 (2008). 92, 105
- [264] YASUSHI ISHIHARA, TOSHIAKI SAIDA, ATSUSHI MIYAZAKI, HIROSHI KOGA, AYAKO TANIGUCHI, TETSUYA TSUCHIDA, MIKI TOYAMA, AND KUNIAKI OHARA. *Early acral melanoma in situ : correlation between the parallel ridge pattern on dermoscopy and microscopic features*. *Am J Dermatopathol* **28**(1), 21–27 Feb (2006). 92
- [265] KRISTIAN P. NIELSEN, ZHAO LU, PETRAS JUZENAS, JAKOB J. STAMNES, KNUT STAMNES, AND JOHAN MOAN. *Reflectance spectra of pigmented and nonpigmented skin in the uv spectral region*. *Photochem Photobiol* **80**(3), 450–455 (2004). 93
- [266] JOSEF THINGNES, LEIV OYEHAUG, EIVIND HOVIG, AND STIG W. OMHOLT. *The mathematics of tanning*. *BMC Syst Biol* **3**, 60 (2009). 94
- [267] R DOVER. *The Keratinocyte Handbook* chapter Cell kinetics of keratinocytes, pages 203–234. *Cambr* (1994). 94
- [268] M. BEN AMAR, L. J. CUMMINGS, AND Y. POMEAU. *Transition of a moving contact line from smooth to angular*. *PHYS FLUIDS* **15**, 2949–2961 (2003). 95
- [269] NAOHISA OGAWA. *Curvature-dependent diffusion flow on a surface with thickness*. *Phys Rev E* **81**(6 Pt 1), 061113 Jun (2010). 102, 103
- [270] SHARON GERECHT-NIR, SIVAN OSENBERG, ORI NEVO, ANNA ZISKIND, RAYMOND COLEMAN, AND JOSEPH ITS KOVITZ-ELDOR. *Vascular development in early human embryos and in teratomas derived from human embryonic stem cells*. *Biol Reprod* **71**(6), 2029–2036 Dec (2004). 111
- [271] W. RISAU AND I. FLAMME. *Vasculogenesis*. *Annu Rev Cell Dev Biol* **11**, 73–91 (1995). 111
- [272] W. RISAU. *Mechanisms of angiogenesis*. *Nature* **386**(6626), 671–674 Apr (1997). 111
- [273] P. GERWINS, E. SKÖLDENBERG, AND L. CLAESSON-WELSH. *Function of fibroblast growth factors and vascular endothelial growth factors and their receptors in angiogenesis*. *Crit Rev Oncol Hematol* **34**(3), 185–194 Jun (2000). 111
- [274] D. HANAHAN AND R. A. WEINBERG. *The hallmarks of cancer*. *Cell* **100**(1), 57–70 Jan (2000). 111
- [275] ABRAHAM D. STROOCK AND CLAUDIA FISCHBACH. *Microfluidic culture models of tumor angiogenesis*. *Tissue Eng Part A* **16**(7), 2143–2146 Jul (2010). 112
- [276] P. CARMELIET AND R. K. JAIN. *Angiogenesis in cancer and other diseases*. *Nature* **407**(6801), 249–257 Sep (2000). 112

- [277] SHEILA MACNEIL. *Progress and opportunities for tissue-engineered skin*. Nature **445**(7130), 874–880 Feb (2007). 112
- [278] E. B. HUNZIKER. *Articular cartilage repair : basic science and clinical progress. a review of the current status and prospects*. Osteoarthritis Cartilage **10**(6), 432–463 Jun (2002). 112
- [279] HARALD C. OTT, BEN CLIPPINGER, CLAUDIUS CONRAD, CHRISTIAN SCHUETZ, IRINA POMERANTSEVA, LAERTIS IKONOMOU, DARRELL KOTTON, AND JOSEPH P. VACANTI. *Regeneration and orthotopic transplantation of a bioartificial lung*. Nat Med **16**(8), 927–933 Aug (2010). 112
- [280] THOMAS H. PETERSEN, ELIZABETH A. CALLE, LIPING ZHAO, EUN JUNG LEE, LIQIONG GUI, MICHA SAM B. RAREDON, KSENIYA GAVRILOV, TAI YI, ZHEN W. ZHUANG, CHRISTOPHER BREUER, ERICA HERZOG, AND LAURA E. NIKLASON. *Tissue-engineered lungs for in vivo implantation*. Science **329**(5991), 538–541 Jul (2010). 112
- [281] DAVID M. HOGANSON, HOWARD I PRYOR, 2ND, AND JOSEPH P. VACANTI. *Tissue engineering and organ structure : a vascularized approach to liver and lung*. Pediatr Res **63**(5), 520–526 May (2008). 112
- [282] DYLAN L. STEER AND SANJAY K. NIGAM. *Developmental approaches to kidney tissue engineering*. Am J Physiol Renal Physiol **286**(1), F1–F7 Jan (2004). 112
- [283] MOTOTSUGU EIRAKU, NOZOMU TAKATA, HIROKI ISHIBASHI, MASAKO KAWADA, ERIKO SAKAKURA, SATORU OKUDA, KIYOTOSHI SEKIGUCHI, TAIJI ADACHI, AND YOSHIKI SASAI. *Self-organizing optic-cup morphogenesis in three-dimensional culture*. Nature **472**(7341), 51–56 Apr (2011). 112
- [284] MOTOTSUGU EIRAKU, KIICHI WATANABE, MAMI MATSUI-TAKASAKI, MASAKO KAWADA, SHIGENOBU YONEMURA, MICHIRU MATSUMURA, TAKAFUMI WATAYA, AYAKA NISHIYAMA, KEIKO MUGURUMA, AND YOSHIKI SASAI. *Self-organized formation of polarized cortical tissues from escs and its active manipulation by extrinsic signals*. Cell Stem Cell **3**(5), 519–532 Nov (2008). 112
- [285] HENRY C H. KO, BRUCE K. MILTHORPE, AND CLIVE D. MCFARLAND. *Engineering thick tissues—the vascularisation problem*. Eur Cell Mater **14**, 1–18; discussion 18–9 (2007). 112
- [286] LINDA G. GRIFFITH AND GAIL NAUGHTON. *Tissue engineering—current challenges and expanding opportunities*. Science **295**(5557), 1009–1014 Feb (2002). 112
- [287] VLADIMIR MIRONOV, RICHARD P. VISCONTI, VLADIMIR KASYANOV, GABOR FORGACS, CHRISTOPHER J. DRAKE, AND ROGER R. MARKWALD. *Organ printing : tissue spheroids as building blocks*. Biomaterials **30**(12), 2164–2174 Apr (2009). 112

Références bibliographiques

- [288] MICHAEL LOVETT, KYONGBUM LEE, AURELIE EDWARDS, AND DAVID L. KAPLAN. *Vascularization strategies for tissue engineering*. Tissue Eng Part B Rev **15**(3), 353–370 Sep (2009). 112
- [289] G. F. OSTER, J. D. MURRAY, AND A. K. HARRIS. *Mechanical aspects of mesenchymal morphogenesis*. J Embryol Exp Morphol **78**, 83–125 Dec (1983). 112, 114
- [290] ROELAND M H. MERKS AND JAMES A. GLAZIER. *Dynamic mechanisms of blood vessel growth*. Nonlinearity **19**(1), C1–C10 (2006). 112
- [291] P. BUTTA, F. CERRETI, V. D. P. SERVEDIO, AND L. TRIOLO. *Molecular dynamics simulation of vascular network formation*. J STAT MECH-THEORY E page P05013 (2009). 112
- [292] GUIDO SERINI, DAVIDE AMBROSI, ENRICO GIRAUDO, ANDREA GAMBA, LUIGI PREZIOSI, AND FEDERICO BUSSOLINO. *Modeling the early stages of vascular network assembly*. EMBO J **22**(8), 1771–1779 Apr (2003). 112
- [293] PATRICK NAMY, JACQUES OHAYON, AND PHILIPPE TRACQUI. *Critical conditions for pattern formation and in vitro tubulogenesis driven by cellular traction fields*. J Theor Biol **227**(1), 103–120 Mar (2004). 112
- [294] MAKOTO KAMEI, W BRIAN SAUNDERS, KAYLA J. BAYLESS, LOUIS DYE, GEORGE E. DAVIS, AND BRANT M. WEINSTEIN. *Endothelial tubes assemble from intracellular vacuoles in vivo*. Nature **442**(7101), 453–456 Jul (2006). 113
- [295] D. STAUFFER AND A. AHARONY. *Introduction to Percolation Theory*. Taylor & Francis, London, 1992 (1992). 113
- [296] C. D. LORENZ AND R. M. ZIFF. *Precise determination of the critical percolation threshold for the three-dimensional "swiss cheese" model using a growth algorithm*. J CHEM PHYS **114**, 3659–3661 (2001). 113
- [297] XIA AND THORPE. *Percolation properties of random ellipses*. Phys Rev A **38**(5), 2650–2656 Sep (1988). 113
- [298] V. CROSS. *BIOPHYSICAL AND CHEMICAL MECHANISMS OF CELLULAR ORGANIZATION AND DYNAMICS DURING 3-D VASCULOGENESIS*. Thèse de Doctorat, Cornell University (2010). 114, 118
- [299] WONSHILL KOH, AMBER N. STRATMAN, ANASTASIA SACHARIDOU, AND GEORGE E. DAVIS. *In vitro three dimensional collagen matrix models of endothelial lumen formation during vasculogenesis and angiogenesis*. Methods Enzymol **443**, 83–101 (2008). 114
- [300] P. K. V. V. NUKALA AND S. SIMUNOVIC. *An efficient algorithm for simulating fracture using large fuse networks*. J PHYS A-MATH GEN **36**, 11403–11412 (2003). 116

- [301] J. C. CHEN, R. BERNATZ, K. D. CARLSON, AND W. LIN, editors. *Finite Anlytics Method in Flows and Heat Transfer* chapter Velocity, Pressure and Staggered Grids, pages 219–230. Taylor & Francis (2000). 125
- [302] S. CHEN, D. B. JOHNSON, P. E. RAAD, AND D. FADDA. *The surface marker and micro cell method*. INT J NUMER METH FL **25**, 749–778 (1997). 127
- [303] J. A. SETHIAN AND P. SMEREKA. *Level set methods for fluid interfaces*. ANNU REV FLUID MECH **35**, 341–372 (2003). 128
- [304] D. ENRIGHT, R. FEDKIW, J. FERZIGER, AND I. MITCHELL. *A hybrid particle level set method for improved interface capturing*. J COMPUT PHYS **183**, 83–116 (2002). 128

Titre Morphogénèse du mélanome in situ

Résumé Le mélanome est le cancer de la peau le plus mortel. S'il est détecté de manière précoce il peut cependant être traité par simple excision et les chances de guérison sont alors très bonnes. Des algorithmes de diagnostic différentiels basés sur des critères morphologiques permettent ainsi de distinguer cette tumeur d'autres lésions bénignes présentes à la surface de la peau. Les mécanismes engendrant les formes et les microstructures caractéristiques d'un mélanome restent cependant pratiquement inconnus. L'objectif de ce travail est d'éclairer les processus morphogénétiques à l'oeuvre lors du développement des tumeurs mélanocytaires à l'aide des outils de la physique macroscopique.

On commence par développer un modèle multiphase en couche mince pour décrire la croissance du mélanome dans l'épiderme. On montre analytiquement et numériquement l'existence d'une instabilité conduisant à l'apparition d'ondulations sur le contour d'une lésion initialement circulaire que l'on compare avec les irrégularités de contour fréquemment observées dans les mélanomes. L'identification des paramètres contrôlant cette instabilité permet ainsi de corrélérer les propriétés microscopiques de la tumeur à la forme et l'évolution macroscopique de la lésion.

On montre ensuite la possibilité d'une décomposition spinodale dans cette classe de modèle multiphase, engendrant la formation d'agrégats de cellules tumorales. Le comportement du système aux temps long est cependant perturbée par les mécanismes de régulation de la prolifération cellulaire et un état d'équilibre est atteint où les agrégats de cellules forment une structure symétrique en points, en bandes ou en quadrillage. Ces prédictions permettent de mieux comprendre la présence de points et de globules pigmentés au sein de ces lésions, de taille, de forme et de répartition uniforme dans les tumeurs bénignes, et plus irrégulière dans les mélanomes.

On s'intéresse finalement à la peau glabre et on illustre comment la géométrie particulière de l'épiderme dans ces régions influence l'aspect des tumeurs. En montrant comment le transport et la répartition de la mélanine est modifiée on propose ainsi une explication à l'apparition des bandes parallèles pigmentées et à la localisation des colonnes de mélanine. Afin d'étudier l'influence de la géométrie sur la répartition des cellules tumorales on développe un modèle multiphase en couche mince sur surface courbe. On propose ainsi un mécanisme expliquant la localisation d'agrégats cellulaires dans les crêtes épidermiques.

Mots clés : mélanome, cancer, tumeur, morphogénèse, instabilité, théorie des mélanges, biomécanique

Title Morphogenesis during early melanoma growth

Abstract Melanoma is the leading cause of death from skin cancer. However if it is detected early, it can be treated by simple excision and the prognosis is excellent. Clinical diagnosis is based on various morphological features of the skin lesion but little is known about the mechanisms responsible for generating the shapes and microstructures typical of melanoma. The aim of this work is to explore the morphogenetic processes involved during the development of melanocytic lesions using the tools of macroscopic physics.

We first derive a multiphase model in a lubrication limit to describe the radial growth phase of melanoma in the epidermis. We prove analytically and numerically the occurrence of a contour instability leading to the apparition of undulations that we compare to the irregular border often observed in melanoma. The analytical results correlate the microscopic properties of the tumor to its macroscopic shape and evolution.

We then demonstrate the possibility of a spinodal decomposition in the class of multiphase model considered and leading to cell aggregation. We show how the behavior of the aggregates is perturbed at long time by the mechanisms regulating cell proliferation and find the existence of a steady state where tumor cells are organized symmetrically, in dots, in lines or in a grid-pattern. These results explain the presence of dots and globules in pigmented lesion, uniform in size, shape and distribution in benign lesions and more irregular in melanoma.

Focusing finally on glabrous skin, we investigate how the particular geometry of the epidermis in these regions influences the appearance of pigmented lesions. By modeling melanin transport we present a mechanism explaining the apparition of a parallel pattern and the localization of melanin columns. To investigate how geometry influence the repartition of tumor cells we derive a multiphase model describing growth in a thin curved layer, showing how cell aggregates are found in epidermal ridges.

Keywords : melanoma, cancer, tumor, morphogenesis, instability, mixture theory, biomechanics