



HAL
open science

Modélisation de la réponse au traitement en oncologie : exemples en radiothérapie et en thérapies ciblées

Perrine Berment

► **To cite this version:**

Perrine Berment. Modélisation de la réponse au traitement en oncologie : exemples en radiothérapie et en thérapies ciblées. Médecine humaine et pathologie. Université de Bordeaux, 2016. Français. NNT : 2016BORD0089 . tel-01367488

HAL Id: tel-01367488

<https://theses.hal.science/tel-01367488>

Submitted on 16 Sep 2016

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.

THÈSE

pour l'obtention du grade de

Docteur de l'université de Bordeaux

École doctorale de mathématiques et d'informatique
Spécialité : Mathématiques appliquées et calcul scientifique

Perrine Berment

**Modélisation de la réponse au
traitement en oncologie. Exemples
en radiothérapie et en thérapies
ciblées.**

sous la direction de : **Thierry COLIN et Olivier SAUT**

soutenue le 6 Juillet 2016

Devant la commission d'examen :

Luis ALMEIDA	Directeur de recherche	Rapporteur
Thierry COLIN	Professeur des universités	Directeur de thèse
Annabelle COLLIN	Maître de conférences	Examinatrice
Bénédicte HENRIQUES	Radiothérapeute	Examinatrice
Pauline LAFITTE	Professeur des universités	Présidente
Nicolas MEUNIER	Maître de conférences	Rapporteur
Olivier SAUT	Directeur de recherche	Directeur de thèse

MODÉLISATION DE LA RÉPONSE AU TRAITEMENT EN ONCOLOGIE. EXEMPLES EN RADIOTHÉRAPIE ET EN THÉRAPIES CIBLÉES.

Résumé : Cette thèse présente des travaux de modélisation mathématique de la réponse au traitement en oncologie appliquée à trois pathologies différentes.

La première partie traite du cas des GIST et de la réponse à la thérapie ciblée. Deux modèles sont décrits afin d'étudier différents critères de suivi de l'évolution tumorale. La deuxième partie porte sur les tumeurs colorectales et la réponse à la radiothérapie. Un premier modèle d'équations aux dérivées partielles, couplé à un modèle décrivant l'examen du PET-scan, est mis en place, puis il est simplifié afin de rendre la phase de calibration plus rapide. Cette méthode est testée sur deux cas cliniques.

La dernière partie traite des tumeurs ORL sous radiothérapie. Une méthode de personnalisation du modèle, similaire à celle de la partie précédente, est mise en place et est testée sur six cas cliniques.

Mots clés : modélisation, simulation numérique, PET-scan, cancer, réponse au traitement, radiothérapie.

TREATMENT RESPONSE MODELING IN ONCOLOGY. EXAMPLES IN RADIOTHERAPY AND TARGETED THERAPIES

Abstract : This thesis deals with mathematical modeling of treatment response.

We first present two mathematical models to simulate the evolution and the response to treatments of GIST.

Then, we study colorectal tumors and radiotherapy response. We present a partial differential equations model to simulate the tumor evolution, the response to radiotherapy and the PET-scan. We introduce a simplification of the first model to develop a calibration technic based on medical images of the tumor. Two applications on clinical cases are presented.

To finish, a similar method is adapted to ORL tumors and response to radiotherapy and tested on six clinical cases.

Mots clés : modeling, simulation, cancer, PET-scan, treatment response, radiotherapy.

Remerciements

La fin de ces trois ans de travail et l'écriture de ce manuscrit m'auront permis de me rendre compte qu'aucune entreprise de cette difficulté ne peut se faire seul. Je vais donc tenter de remercier l'ensemble des personnes qui ont joué un rôle avant et pendant cette thèse : ce manuscrit leur doit beaucoup et quelques phrases ne suffiront pas à leur exprimer toute ma reconnaissance.

Dans cet ensemble, les deux personnes qui apparaissent naturellement sont Olivier Saut et Thierry Colin. Je tiens à les remercier chaleureusement. Avec du recul, je n'aurais pas pu espérer meilleur duo de directeurs de thèse. Leur complémentarité m'a permis d'évoluer dans des conditions optimales et de ne jamais me sentir perdue face à la diversité des tâches à accomplir. En particulier, merci à Olivier pour sa disponibilité à toute épreuve, sa maîtrise en informatique (et son soutien lors de mes (nombreuses) phases de désespoir sur Avakas), sa pédagogie, son excellence scientifique, et sa vision positive des choses qui m'a permis de toujours garder le moral même dans les phases difficiles de cette thèse. Merci à Thierry d'avoir partagé ses connaissances scientifiques dans de nombreux domaines, mais également pour son franc-parler, sa force de caractère et son humour. Enfin, au delà de l'aspect mathématique, je leur suis extrêmement reconnaissante d'avoir compris mes choix professionnels et de m'avoir toujours soutenue dans cette voie.

Un grand merci également, à mes deux rapporteurs, Luis Almeida et Nicolas Meunier, pour avoir accepté de relire ce manuscrit avec beaucoup de soin. Je remercie aussi Pauline Lafitte, qui a accepté de présider mon jury, ainsi que les autres membres de ce jury : Annabelle Collin et Bénédicte Henriques.

Il me semble tout aussi important de remercier particulièrement les personnes venues assister à ma soutenance. Et principalement ceux qui ont décroché (sont en train de décrocher) de ma présentation, ont attendu (attendent) le pot avec impatience et ont trouvé (trouvent actuellement) du répit dans la lecture de ces remerciements. Merci à vous d'être venu, votre présence me touche énormément.

Je souhaite également remercier l'ensemble des membres de l'équipe MONC pour la bonne ambiance qui règne dans le couloir. En particulier merci à ceux avec qui j'ai partagé le bureau 200, et plus récemment, merci à Agathe et Manon, de m'avoir épaulé dans la lourde tâche de dame-pipi. Je dois également remercier personnellement Vivien de me préparer le café tous les matins (et de faire la vaisselle); Benjamin de râler bien plus que moi; Claudia d'avoir dessiné le plus beau des rectums sur mon tableau; Thierry de me rappeler les paroles de "l'Internationale" régulièrement; Cynthia pour toutes ces photos de chatons; Olivier d'avoir compris mon anatidaephobie dans le bureau 156; et Marie, Julie et Julien, mes premiers camarades de pause. Enfin, ces remerciements n'auraient aucun sens sans citer Annabelle, qui a eu l'excellente idée de

rejoindre la MONC team en tant que chef pour ma dernière année de thèse. Ses conseils, son expérience et son amitié ont fait de ce manuscrit et de ma soutenance ce qu'ils sont !

Il me semble tout autant indispensable de remercier ma famille pour leur soutien depuis toujours. Merci à mes parents d'avoir toujours cru en moi, et de ne jamais avoir remis en cause mes choix (sauf le fait de ne pas revenir à Dieppe !). Merci à vous de m'avoir demandé, inlassablement depuis un an, à chaque coup de téléphone, si tout se passait bien et si vous pouviez faire quelque chose pour m'aider (et aussi si j'avais fini ma thèse et quand était la date de ma soutenance) !

Merci à mes deux soeurs, Élise et Cécile. La fierté que j'ai vu dans vos yeux quand je vous ai annoncé la date de ma soutenance restera mon plus beau cadeau. Je rajoute les deux valeurs ajoutées, Tutuche et VV, car même si l'on ne se voit que trop peu tous les six, c'est toujours une véritable joie de partager les bouteilles de Saint Éstephe de Père lors des repas de Noël à Pâques !

Merci également à Joli Papa et Jolie Maman, pour leur accueil à chaque week-end Breton, et de m'avoir fait l'honneur de venir à Bordeaux pour ma soutenance.

Enfin, merci à Marie-Hélène d'avoir corrigé ce manuscrit, et de m'avoir rappelé tant de règles de français en si peu de temps !

S'installer dans une nouvelle ville n'est jamais chose aisée, mais certaines rencontres auront fait de mes trois années à Bordeaux un souvenir impérissable. Je profite de ces pages pour remercier les gens qui ont eu un rôle dans mon intégration bordelaise : merci à Émilie, ma psy préférée, pour son canapé que j'ai squatté bien trop longtemps, et la seule personne que je connaisse, capable de venir en festival en Bretagne avec une tente non étanche ! Merci à toi d'avoir fait de la fête du vin de Blaye un rendez-vous annuel : Bordeaux sans toi ne serait pas Bordeaux ! Merci également à Stéphane, le seul à être venu au déménagement "de la muerte" ; à Sigo, d'être toujours partante pour sauver le monde ; à Manu, de m'avoir expliqué ce qu'il faisait vraiment au travail ; à Tanguy et Aurélie, d'avoir largement subventionné Brignogan et mon pot de thèse, et d'avoir prouvé que 7 kg de confettis rentrent parfaitement dans 20 m² ; à Coralie, d'égayer régulièrement mes déplacements en vélo ; à Jo, le roi des autorisations de cumul, et à Fred, le meilleur des voisins que l'on puisse rêver !

Ces années à Bordeaux n'auraient pas été les mêmes sans la rencontre avec la famille Dufour ! Merci à vous quatre pour votre confiance, votre café, les plans de ma future maison et votre bonne humeur ! Merci en plus de m'avoir permis d'acquérir mes premiers "Fasquiat" !

Merci également à tous ceux que j'ai connu grâce à mes années rennaises que ce soit par intermédiaire ou non : Marie de m'avoir appris de si belles chansons ; Charlotte d'être toujours là pour nous coucher ; Renan le co-fondateur du maintenant célèbre "picolo-volley" ; Julien d'avoir été un coloc parfait ; Lolo parce que "tsé gavé tsé la manivelle c'était pas moi" ; Anne d'être toujours à l'écoute

et parce qu'il est indispensable d'avoir une juge dans ses contacts ; Laulau, futur collaborateur de rêve ; Viko, Ludo et Cécile de m'avoir aidée à casser le trampoline ; Maria de Corazon de Papel de ne pas être aller dans la caravane en Espagne, contrairement à Julien ; Joujoune, de ne pas aller dans la caravane en Espagne cet été ; les parents de Guezennec-Eude de ne pas avoir suivi mes conseils de prénom ; Manon, d'avoir conduit à Txopito la première fois ; Guigui, de m'avoir fait rencontrer Alfred ; Moumoune, fidèle co-fondatrice du désormais célèbre "picolo-Miss-France" ; Xavier, d'être à Bordeaux (m'a t'on dit) ; Marie, d'avoir accepté de jouer la nounou aujourd'hui et tous les autres qui ont éclairé au moins une partie de ma vie : Adrien, Alice, Chachou, Clémence, Coko, Hélianthe, Jerem, Josy, Maël, Manu, Morgane, Thibault, et tous ceux que j'oublie.

Merci aux Lorientais, en particulier à Matelin d'être venu en Écosse pour baptiser la Love Car et d'être un si bon "plouc", ainsi qu'à Awena et Pierre-Ma, ces rares explorateurs bretons ayant osé franchir la frontière pour venir jusqu'à Bordeaux. Merci aussi à Jolie Sophie et Grappy pour tous ces fous rires en centre bretagne et pour les travaux pratiques sur comment retaper une ruine sans béton !

Merci aux écossais : Paul et Teresa, les meilleurs hôtes au monde et les seuls à me dire que mon anglais est parfait, et à Céline et Graig, pour leur français presque parfait !

Merci à Marion de m'avoir initiée aux (très) bons vins et aux (très) belles robes. Promis, tu auras bientôt ta chambre au dessus du garage ! Merci aussi à Aurélie et Karine, ou l'inverse, d'avoir animé les soirées Rouennaises de ces dernières années !

Il me semble également indispensable de remercier Thibault, qui après 26 ans d'amitié, m'a fait le bonheur de réaliser mon rêve d'enfance : Fort Boyard quoi ! Merci aussi à Yoann de m'avoir nommé capitaine de l'équipe et d'avoir si bravement affronté les épreuves en ma compagnie pour la réintroduction des licornes en milieu sauvage. Quel souvenir mémorable !

Enfin, mes derniers remerciements vont à Ronan, qui m'a un jour embarqué sur l'autoroute du bonheur. Merci de m'avoir suivi jusqu'à Bordeaux, et d'être prêt à aller encore plus loin ! La fin de vie de la Love Car n'est, je l'espère, que le début d'un voyage encore plus long.

À Marie Chantal et Zaza,

Table des matières

1	Introduction	1
1.1	Contexte de la thèse	1
1.1.1	Quelques notions de biologie sur le cancer	2
1.1.2	Contexte mathématique	8
1.2	Objectif et enjeux théoriques	10
1.3	Organisation de la thèse	13
1.4	Développement logiciel	14
1.5	Données d'imagerie	15
1.6	Principaux résultats	15
I	MODÉLISATION DE LA CROISSANCE ET DU TRAITEMENT DE MÉTASTASES DE GIST AU FOIE	21
	Introduction	23
2	Modèle d'évolution temporelle de la tumeur	27
2.1	Description du modèle	27
2.2	Optimisation des paramètres par la méthode des moindres carrés	31
2.3	Émergence de la résistance au traitement	36
2.4	Loi du temps d'émergence de la résistance au traitement	39
3	Prise en compte de la croissance spatiale	43
3.1	Modélisation mathématique	43
3.1.1	Espèces cellulaires	45
3.1.2	Vascularisation de la tumeur	45
3.1.3	Mouvement cellulaire	47
3.1.4	Récapitulatif du modèle	48
3.2	Simulations numériques	49
3.2.1	Conditions de bord et méthodes numériques	49
3.2.2	Résolution numérique	50
3.2.3	Etude des différents indicateurs d'évolution tumorale	52
3.2.4	Sensibilité au traitement	52
	Conclusion de la partie I	56

II	MODÉLISATION DU SUIVI EN PET-SCAN DE LA RÉPONSE À LA RADIOTHÉRAPIE DE TUMEURS COLORECTALES	59
	Introduction	61
4	Étude d'un modèle de croissance tumorale et de PET-scan	67
4.1	Présentation générale du modèle	67
4.1.1	Modélisation mathématique	67
4.1.2	Premières simulations numériques	73
4.2	Interprétation et prise en compte d'une nouvelle modalité d'imagerie : le PET-scan	84
4.2.1	Interprétation mathématique du PET-scan.	87
4.2.2	Premiers résultats numériques	89
4.3	Optimisation des paramètres	94
4.3.1	Analyse de sensibilité des paramètres	94
4.3.2	Problème inverse	100
5	Prise en compte de la radiothérapie	105
5.1	Revue rapide de la littérature	105
5.1.1	Présentation du modèle linéaire quadratique de radiothérapie	105
5.1.2	Présentation du modèle discret de radiothérapie	106
5.2	Etude d'un modèle simplifié	107
5.2.1	Vers un modèle plus simple de croissance tumorale	107
5.2.2	Quelques propriétés mathématiques du modèle simplifié	109
5.2.3	Le PET-scan dans ce nouveau modèle	113
5.2.4	Résultats numériques	113
5.3	Prise en compte de la radiothérapie	116
5.3.1	Étude de l'influence des différents paramètres	116
5.3.2	Intervalles de recherche des paramètres du second modèle	123
6	Réduction de modèle pour une meilleure calibration	135
6.1	Présentation du modèle	135
6.1.1	Méthode d'obtention des paramètres	135
6.2	Étude de deux cas cliniques	140
6.2.1	Premier cas clinique	140
6.2.2	Deuxième cas clinique	143
	Conclusion de la partie II	148
III	MODÉLISATION DE LA RÉPONSE À LA RADIOTHÉRAPIE DE TUMEURS ORL	151
	Introduction	153

7	Modèles simplifiés d'évolution tumorale pour les ganglions ORL	155
7.1	Présentation des deux modèles	155
7.1.1	Évolution des modèles selon les différentes phases	156
7.1.2	Les deux phases d'évolution post-traitement possibles : la décroissance exponentielle et l'évolution plateau	157
7.2	Optimisation des paramètres	158
7.2.1	Phase de pré-traitement	159
7.2.2	Phase de traitement	161
7.2.3	Phase post-traitement	162
8	Premières validations cliniques	163
8.1	Phase de traitement des images cliniques	163
8.1.1	Choix et contour d'un ganglion	163
8.1.2	Reconstruction numérique de la tumeur	164
8.2	Simulations numériques et premiers résultats	167
8.2.1	Cas clinique numéro 1	167
8.2.2	Cas clinique numéro 2	170
8.2.3	Cas clinique numéro 3	172
8.2.4	Cas clinique numéro 4	175
8.2.5	Cas clinique numéro 5	178
8.2.6	Cas clinique numéro 6	180
	Conclusion de la partie III	183
9	Conclusion et perspectives	185
A	La méthode BFGS	189
A.1	Algorithme de la méthode BFGS	189
A.2	Recherche du pas optimal par les critères de Wolfe	190

Chapitre 1

Introduction

Cette thèse a été effectuée au sein de l'équipe MONC de INRIA Bordeaux, équipe travaillant depuis une dizaine d'années sur la modélisation en oncologie et ses applications cliniques. Ma thèse a été encadrée par Thierry Colin et Olivier Saut, et financée par l'Université de Bordeaux.

1.1 Contexte de la thèse

Depuis maintenant de nombreuses années, les mathématiques se mettent au service de la médecine. Qu'il s'agisse de prévoir la rupture d'un anévrisme cérébral ou du développement d'une épidémie, de nombreux modèles ont été développés afin d'aider les spécialistes dans leur travail. En particulier, dans le cas du cancer, la modélisation mathématique peut être utile dans l'étude et la compréhension des différentes interactions intervenant dans le développement d'une tumeur. Ces interactions sont tellement nombreuses qu'il est difficile pour les médecins et les biologistes de toutes les étudier ainsi que de déterminer lesquelles sont les plus influentes. La modélisation mathématique peut donc aider à répondre aux questions découlant de cette problématique. Elle peut également servir à optimiser les traitements des patients ou même à développer de nouvelles modalités de thérapie.

L'objectif de ma thèse est de développer des outils mathématiques et numériques permettant de modéliser l'évolution des tumeurs et leurs réponses aux traitements. Ces outils auront pour but d'aider les médecins dans leurs diagnostics, mais il est important de noter que, le but n'est pas de les remplacer. Il s'agit de leur apporter de nouvelles informations auxquelles ils n'ont pas encore accès.

Dans un premier temps, quelques notions de biologie sur le cancer sont proposées au lecteur non spécialiste de la maladie. Il ne s'agit évidemment pas d'une description exhaustive, et celle-ci reste assez simpliste, mais elle permettra de comprendre la modélisation mathématique présentée ensuite.

1.1.1 Quelques notions de biologie sur le cancer

Le cancer est une maladie connue et décrite par les médecins depuis l'antiquité. Longtemps considéré comme incurable, les progrès actuels de la médecine permettent de guérir de plus en plus de pathologies différentes. Cependant, de part le nombre de cas estimés chaque année (près de 365 000 en France), ainsi que le nombre de décès, le cancer est devenu l'un des enjeux de santé publique les plus importants du XXI^{ème} siècle [74].

Les différents stades du cancer

En l'absence de traitement, la majorité des cancers évolue en suivant les mêmes étapes types. Cependant, selon la spécificité du cancer d'un patient, ces étapes peuvent être plus ou moins longues et avoir des modalités et des effets secondaires différents.

Nous allons donc décrire cette évolution spontanée en dehors de toute intervention en quatre étapes allant de l'apparition de la maladie, jusqu'à sa propagation dans tout le corps. De nombreux détails sur l'évolution de la maladie sont disponibles dans [2] et [5].

* Apparition de la maladie

Le corps humain est constitué de nombreuses cellules qui forment le tissu et les organes. Celui-ci pour se renouveler, utilise un phénomène appelé mitose : les cellules se développent et se divisent pour remplacer celles qui sont endommagées ou vieillissantes. En effet, la plupart des cellules ont une durée de vie limitée et subissent un processus de mort cellulaire programmé, appelé l'apoptose. C'est ce renouvellement cellulaire qui permet au corps humain de rester en bonne santé.

Lorsque le corps a besoin de nouvelles cellules, il envoie des signaux chimiques aux cellules qui vont alors se diviser en deux cellules identiques grâce à la retranscription de l'ADN de la cellule mère.

Cependant, lors de la mitose, la transmission du patrimoine génétique peut être altérée par des erreurs de réécriture, erreurs appelées mutations. La plupart de ces erreurs sont directement corrigées par l'organisme lors de la relecture de l'ADN par des protéines dédiées. Cependant, il peut arriver qu'une erreur ne soit pas détectée immédiatement. Dans ce cas, la cellule finit de se développer et lors de sa mise en fonction, l'organisme détecte la mutation de l'ADN.

Cela a deux conséquences possibles. La cellule peut rentrer dans une phase d'apoptose, c'est-à-dire qu'elle déclenche elle-même sa mort. Ce principe, que l'on peut comparer à un suicide, permet également à l'organisme de se protéger des mutations d'ADN de ses cellules. Mais la mutation peut également avoir permis à la cellule de se protéger de ce phénomène. Dans ce cas, la cellule ne va pas mourir et peut présenter des modifications de son fonctionnement d'origine. Dans la plupart des cas, ces modifications n'ont aucun impact sur le rôle de la cellule. Elles peuvent même être bénéfiques pour l'organisme en étant à

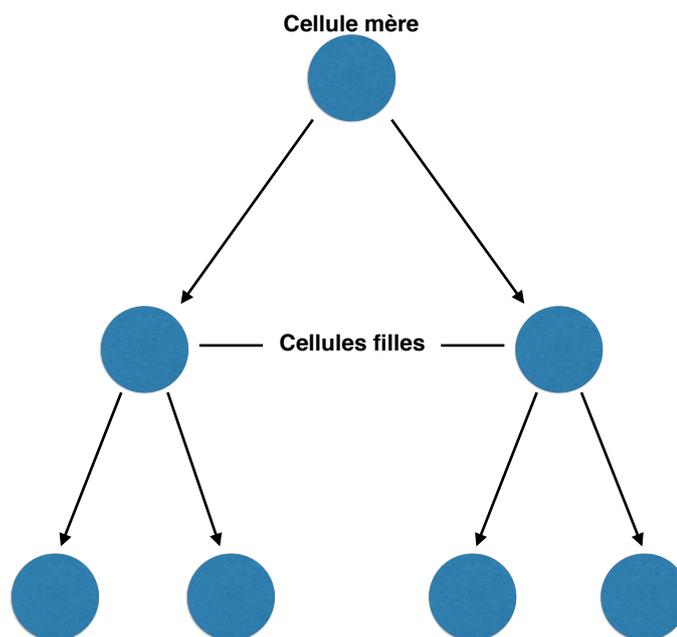


FIGURE 1.1 – La division cellulaire

l'origine d'évolutions avantageuses. Cependant, il arrive que les modifications d'ADN touchent également les gènes régulant la prolifération cellulaire. Cela implique en particulier que la cellule ne va plus réagir aux signaux chimiques envoyés par les cellules saines pour contrôler la duplication cellulaire. Dans ce cas, une cellule cancéreuse est née.

* La phase avasculaire

Il s'agit de la première phase, à proprement parler, de la maladie.

Comme toutes les cellules de l'organisme, la tumeur a besoin d'oxygène et de nutriments pour se développer. À ce stade, la tumeur ne mesurant que quelques millimètres de diamètre, trouve les nutriments et l'oxygène nécessaire à sa croissance grâce aux vaisseaux sanguins et réseaux lymphatiques environnants. Les cellules en périphérie de la tumeur peuvent donc se diviser en permanence puisque ce sont elles qui ont accès en premier aux nutriments et à l'oxygène.

Cependant, à partir d'une certaine taille de tumeur, les cellules au centre ne reçoivent plus assez de nutriments et d'oxygène puisque ceux-ci sont consommés en priorité par les cellules périphériques. Les cellules centrales sont alors obligées de stopper leur division. Ces cellules sont appelées cellules quiescentes, en opposition aux cellules proliférantes.

Dans ces conditions, si la tumeur continue de croître, les cellules centrales reçoivent de moins en moins de nutriments, et peuvent mourir faute d'approvisionnement. On parle alors d'hypoxie et une partie de cellules nécrosées se

forme au centre de la tumeur. Un schéma de cette évolution est représenté sur la figure 1.2.

À ce stade, une telle tumeur a une taille limitée par l'apport restreint de nutriments par le milieu environnant, et est très difficilement détectable par les techniques d'imagerie médicale que nous décrirons par la suite.

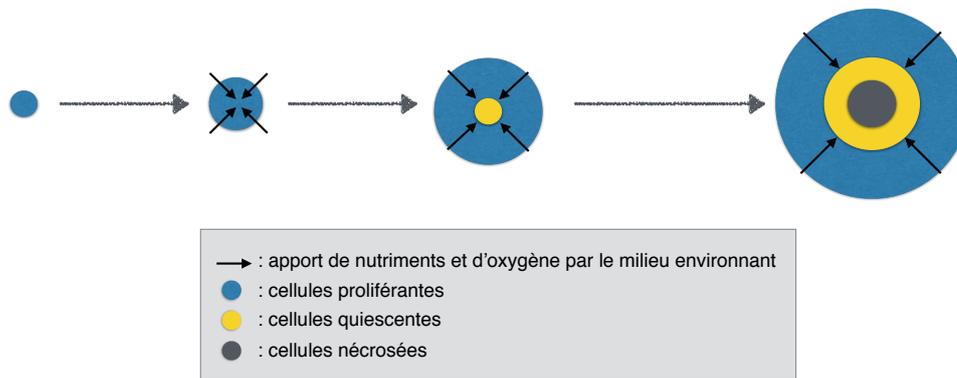


FIGURE 1.2 – Schéma de l'évolution d'une tumeur lors du stade avasculaire.

* La phase vasculaire

Une fois que la tumeur a consommé la plupart des nutriments et de l'oxygène disponible dans son environnement avoisinant, elle doit trouver une solution pour obtenir de nouveaux nutriments afin de continuer à croître.

Elle va alors encourager l'organisme à produire de nouveaux vaisseaux sanguins pour pouvoir créer son propre système d'irrigation : ce phénomène s'appelle l'angiogénèse [15] [32] et est décrit sur les figures 1.3 et 3.3.

Il s'agit d'un mécanisme normal du développement cellulaire afin que chaque cellule puisse disposer des nutriments nécessaires lorsqu'elle doit se diviser sous la demande de l'organisme. Cependant, dans le cas de cellules cancéreuses, celles-ci ont acquis une mutation génétique leur permettant de sécréter à tous moments des agents chimiques déclenchant l'angiogénèse. C'est-à-dire que les cellules tumorales libèrent des molécules qui portent un signal au tissu sain avoisinant. Ces signaux activent certains gènes dans le tissu normal qui à son tour favorise la croissance et la création de nouveaux vaisseaux sanguins venant infiltrer la tumeur. Une protéine, le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), est un des facteurs clés dans le signal transmis déclenchant l'angiogénèse. Nos modèles mathématiques, lorsqu'ils incluront l'angiogénèse, se limiteront donc à la modélisation du VEGF.

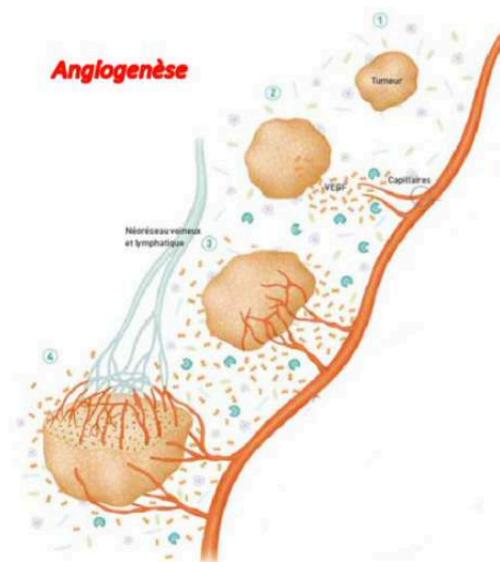


FIGURE 1.3 – Schéma simplifié de l'angiogénèse.
Source : <http://gfme.free.fr>.

Une fois les vaisseaux sanguins créés et fonctionnels, la tumeur dispose de son propre système d'irrigation. Cela lui permet un apport continu de nutriments et d'oxygène ainsi qu'un système d'élimination des déchets cellulaires. La tumeur peut donc se développer autant qu'elle veut.

* L'apparition de métastases

La vascularisation permet en premier lieu à la tumeur de se développer. Cependant, ce réseau ainsi que le réseau lymphatique peuvent également servir à des cellules cancéreuses qui se sont désolidarisées de la tumeur, de se disséminer dans l'ensemble du corps humain. Après leur passage dans le sang ou dans la lymphe, si ces cellules réussissent à sortir du réseau empreinté et à s'implanter dans de nouveaux tissus, elles vont pouvoir se développer et former une nouvelle tumeur que l'on nomme métastase.

Les métastases sont un réel problème pour les médecins pour plusieurs raisons. En effet, les examens d'imagerie médicale n'ont pas tous une résolution suffisante permettant de dépister les petites métastases. Par ailleurs, une métastase peut ne pas se développer directement, et attendre quelques temps avant de reprendre sa phase de croissance. À nouveau, cela peut empêcher les médecins de la détecter, malgré une résolution d'image suffisante. Enfin, il arrive qu'une métastase ne se développe pas seule : plusieurs nodules peuvent envahir le même organe, ce qui rend toute chirurgie très difficile puisque le risque pour le patient de lésions létales est trop important.

Enfin, il est important de noter que, selon le lieu où se situe la tumeur primitive, certains organes sont plus touchés que d'autres par les métastases. Chaque

cancers a une préférence métastatiques [58, 49] Cela permet aux médecins de privilégier une zone de recherche lorsqu'ils suspectent l'apparition de nodules. Ainsi, les tumeurs du tube digestif et du rectum ont tendance à métastaser au foie, alors que les tumeurs ORL métastasent très facilement dans les ganglions lymphatiques ou les poumons. Nous n'étudierons pas ici le processus de diffusion métastatique. Le lecteur intéressé par ce phénomène pourra se référer à [6], [8] et [9].

Détection des tumeurs : les principales techniques d'imagerie médicale

Les progrès de la médecine concernant les traitements et la prise en charge des différents cancers sont en grande partie dûs aux progrès réalisés dans le domaine de l'imagerie médicale. En effet, la multiplication des différents types d'examen d'imagerie possibles et la qualité de ces examens ont permis une meilleure détection de la maladie, un meilleur suivi des patient ainsi qu'une meilleure compréhension des phénomènes biologiques liés à cette maladie.

Les méthodes d'imagerie médicale peuvent être séparées en deux types : l'imagerie anatomique, permettant de voir où se situe les différents organes ainsi que leurs formes, et l'imagerie fonctionnelle, s'intéressant de son coté à la manière dont fonctionnent les tissus. Ces deux types d'imagerie sont très complémentaires l'un de l'autre et lorsqu'ils sont couplés, ils permettent de voir apparaître de nouvelles informations utiles pour le suivi des patients.

De nombreuses techniques existent, et il aurait été impossible de toutes les décrire dans la suite. Nous avons fait le choix de décrire les principales, et celles qui, dans le cas des pathologies qui nous étudierons par la suite, seront souvent utilisées.

* Le CT-scan

Le scanner (dit aussi CT Scan (computerized tomography scan) ou tomodensitométrie) est un examen radiologique qui donne des images de l'organisme en coupes grâce au balayage du patient par des faisceaux de rayons. Il repose sur le principe que les différents éléments de l'organisme n'ont pas les mêmes densités. Les rayons X ne seront pas atténués de la même façon. Cela se traduit sur les images par différentes nuances de gris.

Il s'agit de l'examen le plus souvent réalisé, même s'il est irradiant pour le patient.

* L'IRM

L'IRM ou Imagerie par Résonance Magnétique est une des techniques d'imagerie médicale les plus récentes. Elle permet de visualiser avec précision les organes et les tissus sur différentes coupes de l'espace. Cela permet de déterminer la position exacte des lésions. Son principe repose sur l'alignement

des moments magnétiques de spins d'atomes des tissus grâce à un champ magnétique. Celui-ci permettent ensuite de mettre ces atomes en résonance. Lors de la relaxation des atomes, le signal émis est alors enregistré et transformé en image.

* L'échographie

L'échographie utilise les ondes ultrasonores. C'est la mesure de la propagation de ces ultrasons qui permet de visualiser les tissus et les organes. Comme cet examen n'utilise pas les rayons X, il ne mène pas à une irradiation du patient. Cependant, cette technique d'imagerie dépend énormément de l'opérateur et est peu reproductible.

* Le PET-scan

La tomographie par émission de positons est un examen qui repose sur l'injection d'un produit de contraste radioactif. Pour détecter les tumeurs, grandes consommatrices de glucose pour permettre de nombreuses mitoses, on utilise comme traceur un "glucose" rendu radioactif. Ce traceur est donc marqué par un atome radioactif qui va émettre des positons. L'annihilation¹ de chaque positon va produire deux photons. C'est en repérant ces photons, que l'on va être capable de remonter à la source de leur émission et de détecter l'endroit où le glucose est le plus consommé. Comme les cellules cancéreuses sont les plus grandes consommatrices de glucose, l'examen mettra en avant les tumeurs.

Il s'agit donc d'un examen d'imagerie fonctionnelle métabolique, puisqu'il ne cherche pas à mettre en avant l'anatomie des organes, mais leur fonctionnalité.

Cet examen est décrit plus en détails dans la section 4.2, puisque nous cherchons à le modéliser.

Traitements et méthode de lutte contre le cancer

Les progrès actuels de la médecine ont permis de disposer de plus en plus de traitements et de moyens pour lutter contre la maladie. Selon le type de cancer, et le moment où la maladie est découverte, les techniques utilisées sont complètement différentes. Actuellement, une des stratégies souvent mise en place est de coupler plusieurs traitements, afin d'améliorer leur efficacité.

Nous faisons par la suite, un rapide résumé des traitements proposés, résumé qui n'est évidemment pas exhaustif.

* La chirurgie

La chirurgie est considérée comme étant le meilleur moyen de guérir un cancer. En effet, comme elle consiste à enlever la tumeur, s'il n'y a pas encore eu

1. L'annihilation entre une particule et son antiparticule consiste en la disparition de l'une et de l'autre, donnant lieu à une libération d'énergie.

de métastase et que la résection est complète, alors le patient sera complètement guéri.

Cependant dans certains cas, la chirurgie peut-être une source de dissémination de métastases [78]. De plus, dans les cas d'emblée métastatiques, elle n'apporte pas, en général, de bénéfice en terme de survie alors que les effets secondaires et les risques encourus sont bien présents. Elle n'est donc pas pratiquée dans de nombreux cas. Enfin, selon la position de la tumeur (tumeur du cerveau par exemple), la chirurgie n'est simplement pas praticable.

* La chimiothérapie

La chimiothérapie est un traitement médicamenteux qui agit sur les cellules cancéreuses en les détruisant lors des phases de proliférations. L'inconvénient majeur de ce traitement, est que les médicaments attaquent également les cellules saines qui se reproduisent rapidement, ce qui a de nombreux effets secondaires : fatigue, nausées, toxicité neurologique et/ou cardiaque ...

* La radiothérapie

La radiothérapie consiste à envoyer des rayons X durs dans une zone ciblée du corps. Ces rayons vont alors casser les brins d'ADN des cellules qu'ils vont croiser, ce qui va empêcher ces cellules de se reproduire. Les cellules saines et les cellules cancéreuses sont alors toutes touchées. Un traitement par radiothérapie consiste en général à faire une séance par jour, 5 fois par semaine pendant plusieurs semaines. Le fait de faire une séance par jour, permet aux cellules saines de réparer leur ADN avant le lendemain, chose que les cellules cancéreuses ne sont pas capables de faire.

* Les thérapies ciblées

Le but de ces thérapies est de cibler les mutations génétiques des cellules cancéreuses, afin de limiter leur croissance. L'une des thérapies ciblées souvent utilisés dans le cas des GIST est le traitement anti-angiogénique.

* La radiologie interventionnelle

La radiologie interventionnelle joue maintenant un rôle clé dans la prise en charge locale des pathologies tumorales (métastases pulmonaires, hépatiques...) et ceci par différentes techniques (radiofréquence, cryothérapie ...).

1.1.2 Contexte mathématique

La modélisation mathématique de la croissance tumorale et de la réponse aux traitements est un véritable enjeu puisqu'elle permet de répondre à de nombreuses interrogations des médecins et des biologistes. De nombreuses méthodes ont été inventées au court du temps, on en fait un rapide descriptif afin que le lecteur comprenne mon approche.

* Les modèles continus scalaires

Ces méthodes sont très souvent basées sur des équations aux dérivées ordinaires qui vont décrire des grandeurs scalaires de la tumeur tels que le volume ou la masse.

Ces modèles s'inspirent largement du modèle de Gompertz ([35]), modèle écrit au XIX^{ème} siècle afin de décrire l'évolution d'une population du modèle en fonction de la capacité d'accueil du milieu. La tumeur est alors vue comme une population de cellules évoluant dans un milieu avec une quantité de nutriments limitée. Parmi l'ensemble des travaux s'inspirant de ce modèle, on peut citer entre autre les travaux de Hahnfeldt ([38]) et de Norton([60]).

Ces modèles, très utiles pour étudier des grandeurs scalaires, tels que le volume [73] ou la masse de la tumeur, ne permettent cependant pas de prendre en compte les informations spatiales, comme la forme de la tumeur, ni les informations de textures. C'est pour cette raison que des systèmes d'équations aux dérivées partielles ont vu le jour, afin d'intégrer les informations de formes aux modèles. Certains travaux, comme [7] utilisent à la fois des modèles continus scalaires et des modèles EDP pour décrire plusieurs phénomènes en même temps.

* Les modèles discrets

Il s'agit de méthodes spatiales consistant à prendre en compte chaque cellule. C'est alors des lois de probabilités qui décrivent les phénomènes de mitose ou de mort de chaque cellule tumorale. Ces méthodes ont pour but l'étude de la maladie à un stade très précoce puisque dès que la tumeur grossit, les calculs deviennent très vite coûteux.

Les modèles discrets peuvent être séparés en deux types. D'un côté, les modèles types : *les automates cellulaires*. Il s'agit des modèles où les cellules sont placées sur une grille fixe. Quand une nouvelle cellule apparaît, elle est alors placée sur un noeud fixe de la grille, mais pas obligatoirement à proximité directe de la cellule mère. Ce type de modèle n'est donc pas très pertinent au niveau biologique. Un exemple d'un tel modèle est donné dans [61] ou dans [1]. L'autre type de modèle : *les modèles d'agents* [52, 4], supposent que les cellules se déplacent librement dans l'espace. Cela implique qu'il faut calculer les interactions entre chaque cellules, ce qui est très coûteux en temps de calcul. De plus, on ne dispose pas, à l'heure actuelle, de modèle fiable permettant de décrire les interactions cellules-cellules sur une telle échelle.

Par ailleurs, les techniques d'imagerie ne permettent pas d'avoir une résolution donnant une vision cellulaire de la tumeur. Les images médicales ne sont donc malheureusement pas utilisables dans les modèles discrets.

* Mon approche : modèles continus décrivant des densités cellulaires

L'approche utilisé dans ce manuscrit consiste à étudier plusieurs types de cellules en même temps et à décrire l'évolution des densités cellulaires [63] [13].

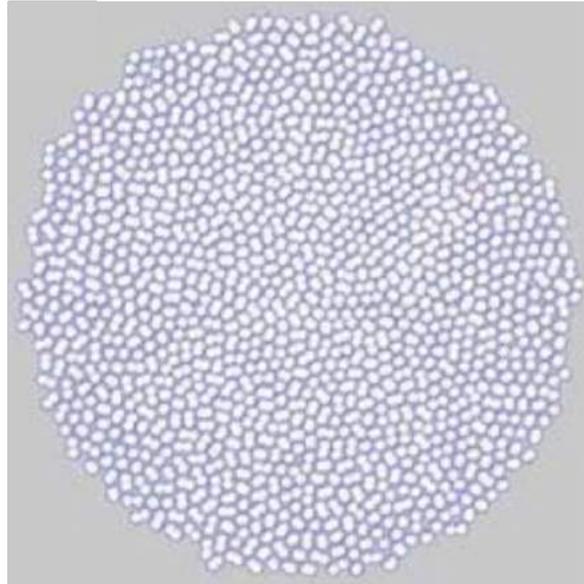


FIGURE 1.4 – Simulation d'un ensemble de cellules présentant une forte adhérence.
Source : [14].

Il s'agit d'écrire des équations d'évolutions (EDP) sur les différentes familles de cellules que nous voulons étudier (cellules saines, cellules cancéreuses...) et sur les quantités influençant cette évolution (mitose, mort, nutriments...). L'avantage de ce type de modèle est que les différentes densités de cellules peuvent être facilement reliés aux valeurs des différents voxels des images médicales.

Cette approche a, par exemple, permis au modèle de Sherratt-Chaplain [72] de décrire l'évolution des densités des cellules proliférantes, des cellules quiescentes et des cellules nécrosés au seins d'une tumeur.

L'équipe MONC dans laquelle j'ai effectué ma thèse utilise historiquement ce type de modèle pour décrire l'évolution des tumeurs et les paramètres grâce à des données d'imagerie [12, 18, 21]. C'est ce qui a motivé l'utilisation de ce type de modèles dans mes travaux.

1.2 Objectif et enjeux théoriques

* L'un des enjeux en cancérologie est le suivi médical des patients. Ce dernier doit permettre aux médecins de connaître l'évolution de la tumeur à chaque nouvel examen de manière rapide et précise afin d'estimer la réponse au traitement. Actuellement, les médecins utilisent, en majorité, un critère appelé RECIST. Ce critère a l'avantage d'être très rapide à obtenir pour les médecins, mais est considéré dans certains cas, comme trop simple, et non représentatif de l'état de la tumeur. De façon simplifiée, il consiste à mesurer le plus grand

diamètre de la tumeur ou bien à mesurer la somme des diamètres des cinq plus grandes lésions en cas de lésions multiples.

Il est donc intéressant de s'interroger sur la création de nouveaux critères, et de les comparer afin de mettre en évidence ou non la pertinence du critère RECIST. Il est également important de s'intéresser à la reproductibilité d'un critère : même si un critère est meilleur qu'un autre, il faut avant tout que les médecins disposent d'outils pour l'obtenir et pour l'utiliser de la même manière. Il s'agit de la première contribution de cette thèse qui peut se résumer par :

C1. Évaluation de différents critères d'évolution tumorale et de leur reproductibilité.

Pour mettre en avant cette évaluation, nous avons décidé de faire notre étude sur les tumeurs stromales gastro-intestinale. Ces tumeurs ont la particularité de toujours présenter une résistance au traitement à partir d'un certain moment. Elles sont donc toutes désignées pour permettre l'évaluation des différents critères sur une phase de décroissance et sur une phase de reprise de croissance. En effet, rien ne permet de savoir si les critères que nous allons étudier réagissent de la même manière pendant ces deux phases.

Le premier modèle que nous allons étudier prendra en compte l'évolution des grandeurs P_1 et P_2 représentant les densités de cellules tumorales qui respectivement réagissent au traitement et sont résistantes au traitement. Ce modèle est particulièrement simple puisqu'il s'agit d'un système d'EDO. Cependant, il ne permet pas de décrire le critère RECIST, nous avons donc décidé de l'améliorer pour ajouter une dimension spatiale aux différentes densités de cellules. Nous nous sommes alors inspirés des travaux de [48], de [50] et de [20], travaux décrivant respectivement l'évolution de métastases du poumon, de GIST et du sein, pour proposer un nouveaux modèle d'EDP inspiré du précédent.

Ce modèle permet de décrire des phénomènes biologiques tel que l'angiogénèse [10] intervenant dans la croissance tumorale, ce qui en fait un modèle très pertinent au niveau de la biologie. L'ajout de la dimension spatiale à ce modèle a donc permis d'effectuer une comparaison de différents critères d'évolution tumorale que nous avons choisi. Il est apparu que même si le critère RECIST n'est évidemment pas le meilleur, tant que les médecins ne disposeront pas d'un outil numérique permettant la reproductibilité d'un autre critère par le plus grand nombre, le suivi des patients ne pourra pas être amélioré.

Par ailleurs, certains critères ont permis de mettre en évidence le fait que la dose de traitement reçue par le patient joue un rôle particulier dans l'évolution de la tumeur. En effet, on a pu constater qu'une dose plus forte n'est pas forcément celle qui a l'impact le plus bénéfique sur l'évolution de la tumeur à long terme.

Le modèle EDO est présenté dans le chapitre 2, alors que le modèle EDP et l'étude des différents critères sont étudiés dans le chapitre 3.

* L'une des autres grandes motivations de la modélisation mathématique appliquée au cancer est la suivante : un modèle peut-il être prédictif pour

chaque patient ? Autrement dit, peut-on le personnaliser facilement ? Cela permettrait au médecin d'avoir un temps d'avance sur la maladie et donc d'optimiser les traitements des patients. Pour que cela soit réalisable, il faut avoir des renseignements sur le patient et dans notre cas, les meilleures données exploitables sont les images médicales des différents examens réalisés par le patient. Au sein de l'équipe MONC, les examens utilisés sont généralement les CT-scans puisqu'il s'agit des examens qui sont toujours effectués dans le cas du suivi d'une tumeur. Il est cependant apparu que les PET-scan, examens d'imagerie fonctionnelle apportaient d'autres informations sur la tumeur, comme l'endroit où se situait les cellules cancéreuses proliférantes, ce qui nous a poussé à chercher à inclure ce type d'imagerie dans nos modèles.

La seconde contribution de cette thèse est donc la suivante :

C2. Intégration de données d'imagerie fonctionnelle à la modélisation.

Afin de mettre en avant les avantages à intégrer les données d'imagerie fonctionnelle à nos modèles, nous avons choisi de nous intéresser au cas du cancer du rectum. Il s'agit en effet d'une pathologie où les PET-scans sont réalisés lors de chaque série d'examen.

Une des problématiques que nous avons rencontrée était la manière dont nous allions réussir à coupler les données d'imagerie anatomique et fonctionnelle. Pour cela, nous avons choisi de réaliser un modèle d'évolution tumorale largement inspiré du modèle d'EDP précédent. Ce modèle est cependant plus simple que le précédent puisque dans le cas du cancer du rectum et de la radiothérapie, il n'y a pas de résistance acquise au traitement. Nous lui avons ensuite couplé un modèle représentant le PET-scan en tout temps.

La suite du chapitre 4 est consacrée à l'optimisation du modèle à chaque patient. Cependant, le lecteur pourra remarquer que la méthode que nous avons utilisé n'a pas abouti. À ce moment là, nous n'avions pas encore inclus la réponse au traitement dans le système. Mais, comme la phase d'optimisation des paramètres est déjà infructueuse, elle n'aurait été que plus difficile sur un modèle comprenant la phase de radiothérapie.

Le chapitre 5 est donc consacré dans un premier temps à la simplification du modèle, puis à l'ajout de la phase de radiothérapie dans la modélisation. Le fait d'avoir simplifié le modèle a permis de se rendre compte que dans certaines conditions, la grandeur que nous calculions pour modéliser le PET-scan était maintenant proportionnelle à l'un des termes du système d'équations. Certaines propriétés mathématiques de ce modèle ont alors été étudiées afin de rendre la programmation numérique - nécessaire pour l'étude des cas cliniques - plus simple.

Enfin, afin de faciliter la phase d'optimisation, nous nous sommes intéressés aux différents intervalles de variations des paramètres. Pour cela, nous avons obtenu une expression du volume tumoral grâce au modèle EDP, ce qui en utilisant les images des examens médicaux a permis de borner l'espace de variation de chaque paramètre.

Enfin, le chapitre 6 est consacré à une des difficultés interdisciplinaires que nous avons rencontrée dans cette thèse. En effet, la méthode décrite dans le

chapitre précédent pour optimiser les paramètres est très rigoureuse au niveau mathématique. Cependant, elle nécessite d'avoir au minimum trois examens de chaque patient pour obtenir les paramètres. Il se trouve que malheureusement, concernant les données dont nous disposons et concernant des cas de cancer du rectum, les patients n'ont bénéficié que de deux PET-scan durant leur radiothérapie, ce qui rend la méthode décrite inutilisable.

Le chapitre 6 est alors consacré à une dernière modification du modèle pour cette pathologie. Cette modification du modèle consiste à améliorer l'effet de la radiothérapie en considérant que ce traitement agit à la fois sur les cellules cancéreuses, mais également sur les cellules saines. Ce nouveau modèle m'a alors permis de mettre en place une méthode mathématique permettant l'optimisation des paramètres à chaque patient. J'ai pu tester sur deux cas cliniques cette méthode et les résultats obtenus sont très encourageants.

* Pour terminer, certaines pathologies lors de la radiothérapie voient apparaître un retard dans l'efficacité du traitement. Les médecins se demandent alors si ce retard n'est pas un signe précurseur d'une évolution typique de la maladie. Il est donc intéressant de se demander si la modélisation d'un tel phénomène nous permet de mettre en évidence des signes particuliers qui pourraient aider le médecin à mieux prévoir le suivi du patient. Ma dernière contribution est donc la suivante :

C3. Modélisation du retard à la radiothérapie particulièrement visible dans le cas des tumeurs ORL.

L'une des premières chose que l'on remarque lorsque l'on modélise les tumeurs ORL est la différence d'évolution des tumeurs post-radiothérapie. Alors que certains patients voient la taille de leur tumeur se stabiliser après l'arrêt du traitement d'autres ont la taille de leur tumeur qui continue de décroître. Nous avons donc proposé deux types d'évolutions permettant de décrire dans un cas une résistance de la tumeur au traitement, et dans l'autre cas, une réponse complète au traitement. Dans ces deux modèles, un retard à la radiothérapie peut apparaître.

L'étude de plusieurs cas cliniques a permis de montrer que le retard à la radiothérapie et le type d'évolution étaient spécifiques à chaque patient, et n'étaient malheureusement pas simplement liés l'un à l'autre. Cependant, augmenter le nombre de patients de cette étude permettrait sûrement de réaliser du machine learning sur cette pathologie et permettrait de voir apparaître des liens plus complexes entre retard à la radiothérapie et type d'évolution. Pour cela, l'une des premières motivations que nous avons est d'intégrer dans la modélisation la texture des tumeurs [17, 57], ce qui permettrait de mieux exploiter les données pour chaque patient.

1.3 Organisation de la thèse

Ce manuscrit est partagé en trois grandes parties, qui correspondent chacune à une pathologie.

Partie I

Dans cette partie, il est question des tumeurs stromales-gastro-intestinales et de la comparaison des différents critères médicaux. Les modèles utilisés sont les modèles (2.4) et (3.9).

Partie II

Cette partie est consacrée à l'étude des tumeurs du rectum et de leurs PET-scan. Plusieurs modèles sont utilisés dans cette partie, du modèle (4.11), le plus pertinent biologiquement, au modèle (6.1), beaucoup plus simple mathématiquement, mais permettant de s'adapter aux contraintes médicales imposées par la pathologie étudiée.

Partie III

Enfin, la dernière partie de cette thèse se concentre sur l'étude des tumeurs ORL et de leurs particularités : le retard au traitement que l'on voit apparaître chez certains patients, ainsi que les deux types d'évolutions possibles pour chaque tumeur. Le modèle utilisé est légèrement modifié lorsque l'on s'intéresse à la résistance à la radiothérapie.

1.4 Développement logiciel

Les simulations des parties I et III ont été faites respectivement sous Matlab et sous Scilab. Ces langages, plus simple que le C++, permettaient de coder très facilement les EDO et les formules des volumes tumoraux obtenus par la théorie.

Par ailleurs, toutes les simulations numériques de la partie II correspondent à des simulations basées sur de la représentation spatiale des tumeurs. Pour cette partie, j'ai implémenté grâce à Cadmos - une librairie mise au point par Olivier Saut regroupant de nombreux solveurs - l'ensemble des résultats numériques en C++. Tous les algorithmes ont d'abord été codés en 2D puis en 3D, afin de pouvoir s'adapter aux différents types d'images médicales dont nous disposons pour l'étude des cas cliniques.

L'ensemble des calculs et des simulations numériques ont été menés sur le cluster Avakas du Mésocentre de Calcul Intensif Aquitain et sur la plateforme PlaFRIM.

Enfin, la visualisation et le traitement des images médicales ont été possibles grâce au logiciel Osirix [67, 64], permettant l'export des images médicales au format vtk ou des segmentation des tumeurs au format xml.

1.5 Données d'imagerie

Les données cliniques d'imagerie dont nous disposons et qui ont été utilisées dans ces travaux proviennent de différentes collaborations :

- Les données utilisées dans la partie **I** concernant les métastases hépatiques de GIST proviennent de l'Institut Bergonié et ont été sélectionnées par François Cornelis, médecin au CHU de Bordeaux.
- Les données sur les tumeurs colorectales dans la partie **II** nous ont été transmises par Dimitri Visvikis et Mathieu Hatt (LATIM, Brest) que nous remercions chaleureusement.
- Les données ORL de la partie **III** proviennent de l'Institut Bergonié et ont été sélectionnées, segmentées, et analysées par Claudia Pouypoudat (interne en radiothérapie à Bordeaux) avec l'aide de Cynthia Perier (Ingénieur de l'équipe MONC, Inria Bordeaux).

1.6 Principaux résultats

L'enjeu principal de cette thèse est de réussir à **adapter la modélisation mathématiques aux données cliniques en oncologie**.

Pour cela, nous proposons des stratégies pour trois pathologies cliniques : **les GIST sous thérapies ciblées, les cancers du rectum sous radiothérapie et les tumeurs ORL sous radiothérapie**.

Les principaux résultats obtenus sont présentés dans les trois figures suivantes, chaque figures représentant une partie de cette thèse. Nous espérons que ces schémas aideront le lecteur à mieux comprendre la logique de ce manuscrit et à mieux se repérer dans celui-ci.

FIGURE 1.5 – Principaux résultats de la partie I.

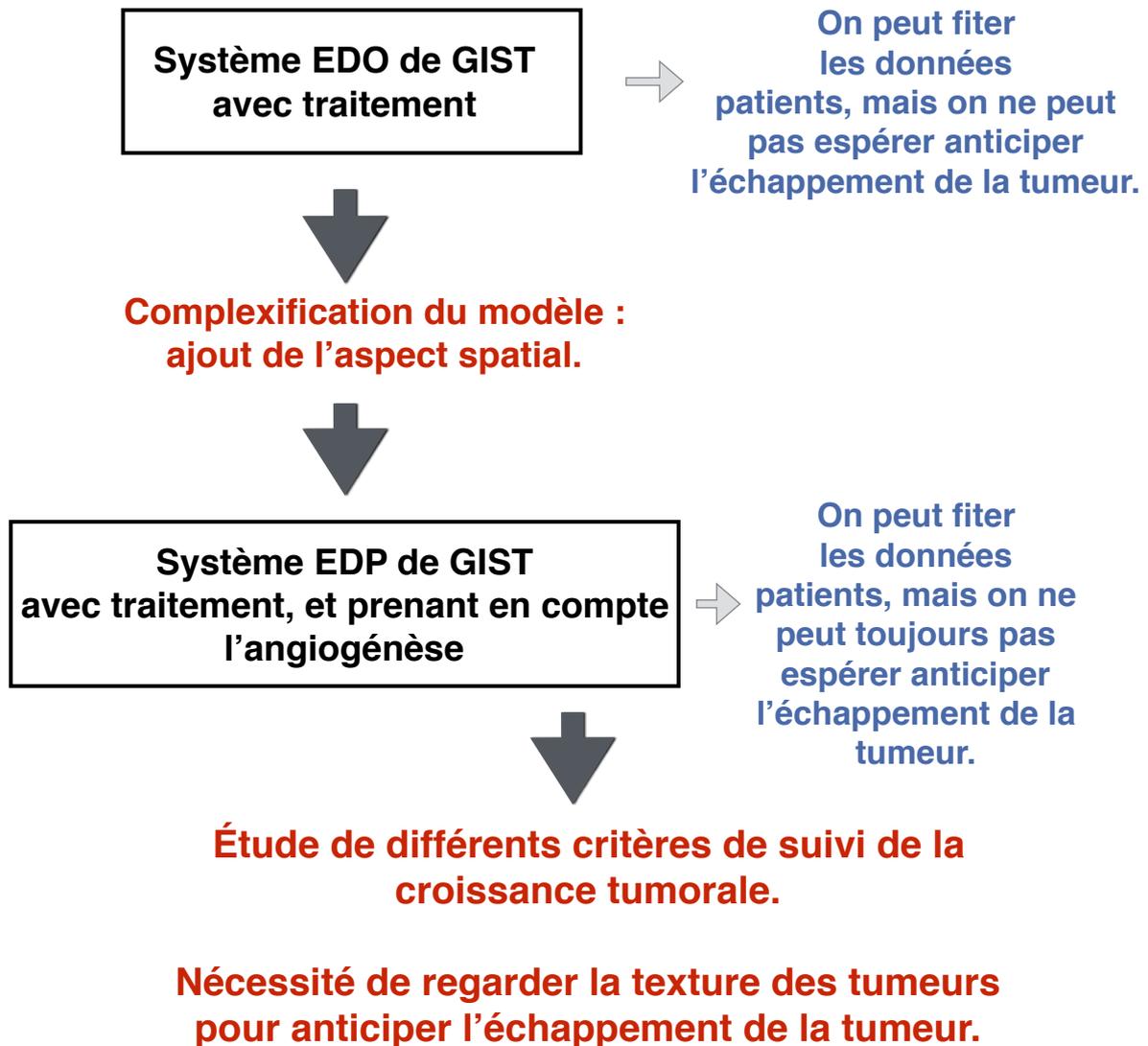


FIGURE 1.6 – Principaux résultats de la partie II.

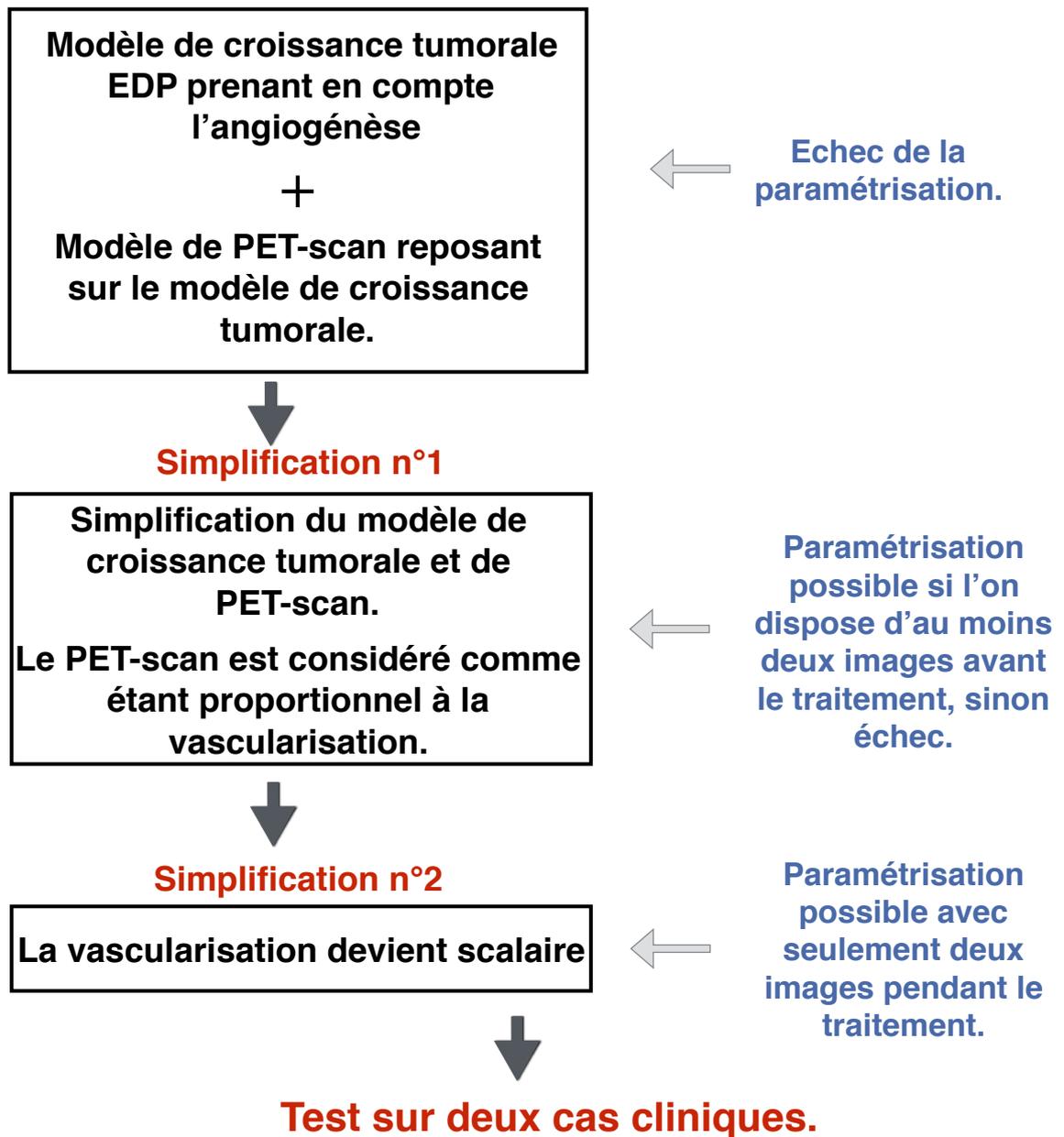
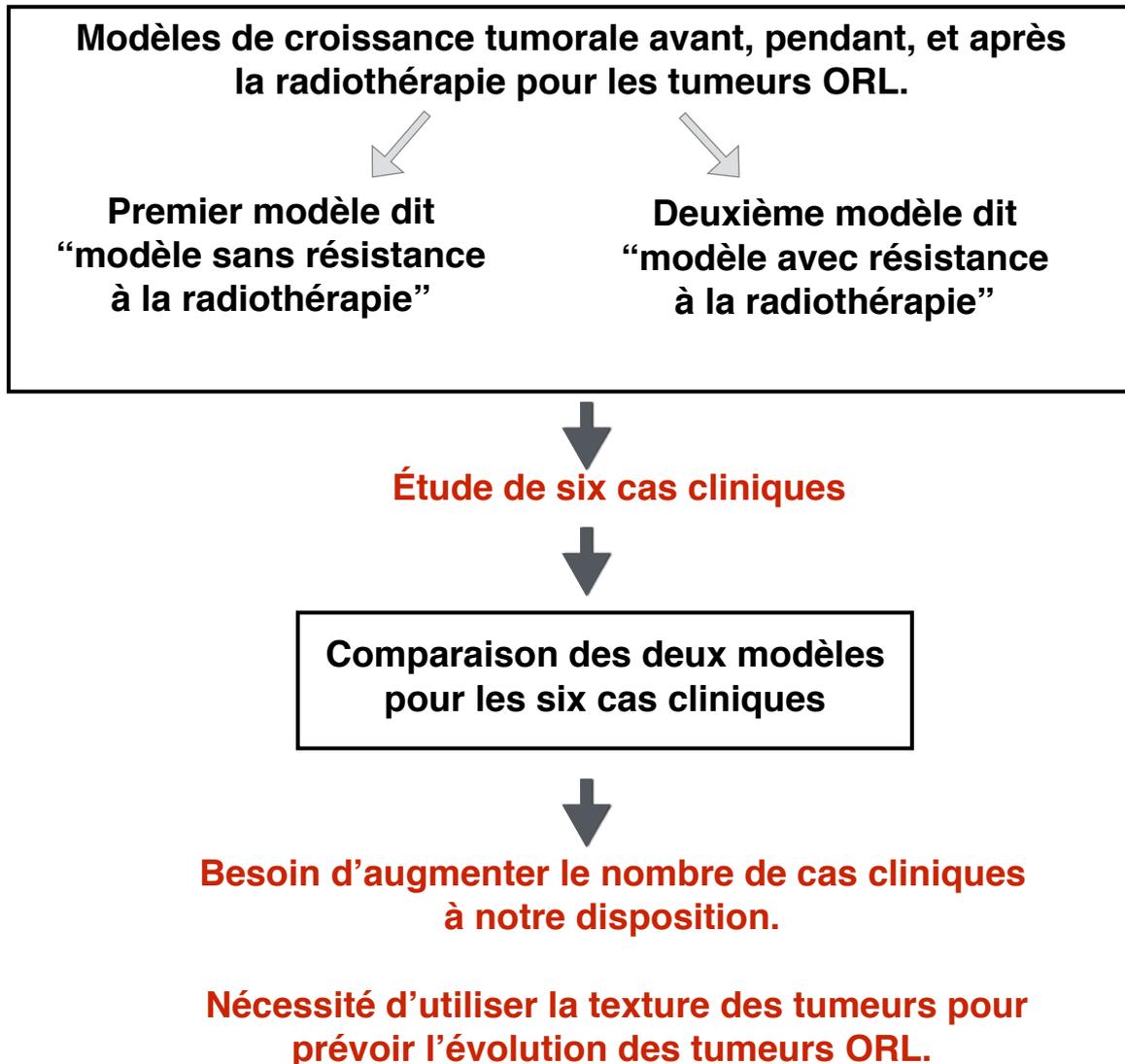


FIGURE 1.7 – Principaux résultats de la partie III.



Première partie

MODÉLISATION DE LA CROISSANCE ET DU TRAITEMENT DE MÉTASTASES DE GIST AU FOIE

Introduction

Une tumeur stromale gastro-intestinale, également appelée GIST, est une tumeur résultant d'une forme rare de cancer qui se développe dans le tube digestif. Ces tumeurs apparaissent donc principalement dans l'estomac, l'intestin grêle ou l'œsophage. Dans certains cas, à cause de l'invasion métastatique, la tumeur peut se propager à d'autres organes, en particulier au foie dans 25 % des cas [27]. Ce sont ces métastases que nous allons étudier par la suite.

Il s'agit d'un cancer assez rare puisqu'il ne touche qu'une dizaine de personnes sur un million par an [59]. Le problème principal de ce type de cancer est le suivi clinique de la réponse aux traitements. Cela rend très intéressant la modélisation et l'étude de la réponse aux traitements de ce cancer en se basant sur les images cliniques dont on dispose.

En effet, dans la plupart des cas, les cellules cancéreuses des GIST présentent une mutation de l'oncogène² c-KIT. Ce gène est à la base de la production d'une protéine KIT, qui est sécrétée quand l'organisme a besoin de créer un plus grand nombre de cellules interstitielles. La mutation du gène fait en sorte qu'il ne peut plus se désactiver : les cellules peuvent alors croître et se diviser sans aucune contrainte. D'autres types de mutations peuvent également être la cause des GIST, comme par exemple la mutation qui entraîne une trop grande production de PDGFRA, protéine agissant de la même façon que la protéine KIT.

La découverte de la tyrosine kinase, récepteur KIT des tumeurs, puis d'un inhibiteur de tyrosine kinase, l'imatinib, a permis d'améliorer largement les traitements des GIST [42]. L'imatinib (commercialisé sous le nom de Glivec) réintroduit l'apoptose dans le cycle cellulaire ce qui finalement, permet l'élimination des cellules tumorales.

Actuellement, les GIST peuvent être traitées de deux manières différentes : soit grâce aux traitements conventionnels tels que la chimiothérapie ou la radiothérapie, soit grâce à une thérapie ciblée. Dans notre cas, nous nous intéresserons en particulier à l'action du Glivec. Cependant, les mutations rencontrées dans le cas de tumeurs stromales gastro-intestinales font que les métastases que nous allons étudier par la suite soit sont directement résistantes aux traitements, soit le deviennent au cours du temps [11]. L'efficacité du Glivec ne dure donc au mieux qu'un temps [29] et la tumeur finit par y être résistante. Le traitement est alors remplacé par un anti-angiogénique [28, 69, 45], le sunitinib (commercialisé sous le nom de Stutent), qui limite la néo-vascularisation de la

2. Les oncogènes sont des gènes dont l'expression favorise le développement du cancer.

tumeur. Cette dernière devient alors hypoxique, c'est à dire que sa croissance est ralentie et que certaines cellules meurent par hypoxie. Mais, au bout d'un certain temps, le Stutent devient lui aussi inefficace.

La surveillance des tumeurs gastro-intestinales est donc indispensable afin de voir émerger les résistances aux différents traitements. Pour cela, les patients atteints de GIST sont suivis tous les deux mois environ afin que les médecins puissent effectuer les examens d'imagerie médicale leur permettant de contrôler l'évolution de la tumeur.

De nos jours, le suivi médical de ces tumeurs se fait grâce au critère RECIST³ : pour rappel, ce critère correspond soit à la mesure du plus grand diamètre de la tumeur en cas de lésion unique, soit à la somme des diamètres des cinq plus grandes lésions en cas de lésions multiples (dans ce cas, les cinq lésions sont choisies lors du premier examen et ne peuvent pas être remplacées, même en cas de nouvelles lésions plus importantes) [76]. Ce critère est relativement simple et rapide à obtenir pour les radiologues effectuant ce suivi. Cependant, il ne semble pas être le critère optimal puisque c'est l'évolution de la somme des diamètres qui détermine l'évolution de la tumeur. Les médecins considèrent que si cette somme a progressé de plus de 20 % par rapport à l'examen précédent, la maladie a progressé. Dans le cas où la somme a diminué de plus de 30 %, c'est qu'il y a une réponse au traitement. En revanche, si la somme est comprise entre ces deux valeurs, alors on considère que la maladie est stable. Une étude clinique comparant le critère RECIST à deux autres critères est faite dans [70].

Cependant, il apparaît depuis plusieurs années et ce grâce aux techniques d'imagerie médicale de plus en plus développées, que les tumeurs peuvent se redensifier, sans pour autant changer de volume, juste avant de devenir résistantes à un traitement. Dans ce cas, le critère RECIST ne permet pas de voir apparaître cette résistance. Par ailleurs, ce critère dépend largement de l'utilisateur puisque le critère RECIST varie suivant les lésions choisies par ce dernier, et du choix du plus grand diamètre, ce qui n'est pas forcément évident sur une tumeur non sphérique.

D'autres critères de suivi des tumeurs existent et sont utilisables, comme le critère OMS décrit dans la figure 1.8, ou encore la masse ou le volume de la tumeur. Cependant, d'une part obtenir certains de ces autres critères est long et fastidieux, et d'autre part aucune étude réalisée n'a encore permis de prouver l'amélioration du suivi par ces autres critères.

Le but de cette partie est d'utiliser la modélisation de la réponse aux traitements en se basant sur des images cliniques afin d'apporter une réponse aux questions suivantes :

- *Peut-on prédire la croissance de la tumeur avec ou sans traitement en fonction de l'histoire de cette tumeur ?*
- *Peut-on aider à détecter au plus vite l'émergence de cellules résistantes au traitement ?*

3. Response Evaluation Criteria In Solid Tumors.

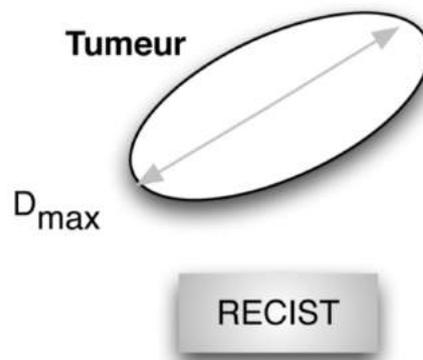


FIGURE 1.8 – Le critère RECIST.

— *Peut-on optimiser la thérapie ?*

Dans un premier temps, nous travaillerons sur un modèle d'évolution temporelle de la tumeur, puis, afin de mieux comprendre la répartition des différents types de cellules dans la tumeur, nous étudierons un modèle spatial et temporel.

Par mesure de simplification, il ne sera étudié, dans cette partie, que la réponse au premier traitement, le Glivec.

Enfin, tous les résultats numériques présentés dans cette partie ont été obtenus en programmant sous MATLAB.

Chapitre 2

Modèle d'évolution temporelle de la tumeur

Le but de ce chapitre est de construire un modèle d'évolution temporelle, reproduisant l'évolution des métastases hépatiques de GIST avant et pendant le premier traitement.

Ce modèle sera représenté par un système d'équations aux dérivées partielles qui décrira, entre autres, les densités des différents types de cellules présents dans la tumeur.

2.1 Description du modèle

La particularité des GIST est leur capacité à devenir résistantes aux traitements. En particulier, ces tumeurs développent toutes, à un moment ou à un autre, une résistance au premier traitement, le Glivec. On peut voir cette résistance dans la figure 2.1 puisque la taille de la tumeur croît à partir du jour 776 alors que le patient est toujours sous traitement.

Afin de modéliser cette résistance, la tumeur va être décrite à l'aide de deux espèces cellulaires :

- une espèce qui répond au traitement : les cellules P_1 ;
- une espèce résistante au traitement : les cellules P_2 .

De plus, ces cellules, qu'elles soient résistantes ou non, ont besoin de nutriments pour survivre et se multiplier. Or, si ceux-ci sont trop rares, les deux types de cellule P_1 et P_2 risquent de mourir par hypoxie. En revanche, si la quantité de nutriments est suffisante, elles vont se multiplier grâce à la mitose. L'évolution des ces deux types de cellules est résumée par le schéma de la figure 2.2.

Par ailleurs, les conditions environnementales sont très importantes dans le développement d'une tumeur puisque ce sont elles qui influencent, entre autres, l'hypoxie et la mitose. Parmi les nombreuses conditions qui existent, le choix a été fait de considérer que seule la vascularisation a un impact sur le développement de la tumeur. En effet, celle-ci permet de décrire l'apport de nutriments et d'oxygène, qui sont une des bases de ce développement. De plus, la mitose, l'hypoxie, ou encore la réponse au traitement dépendent largement de l'état de vascularisation dans lequel se trouve la tumeur. Bien évidemment,

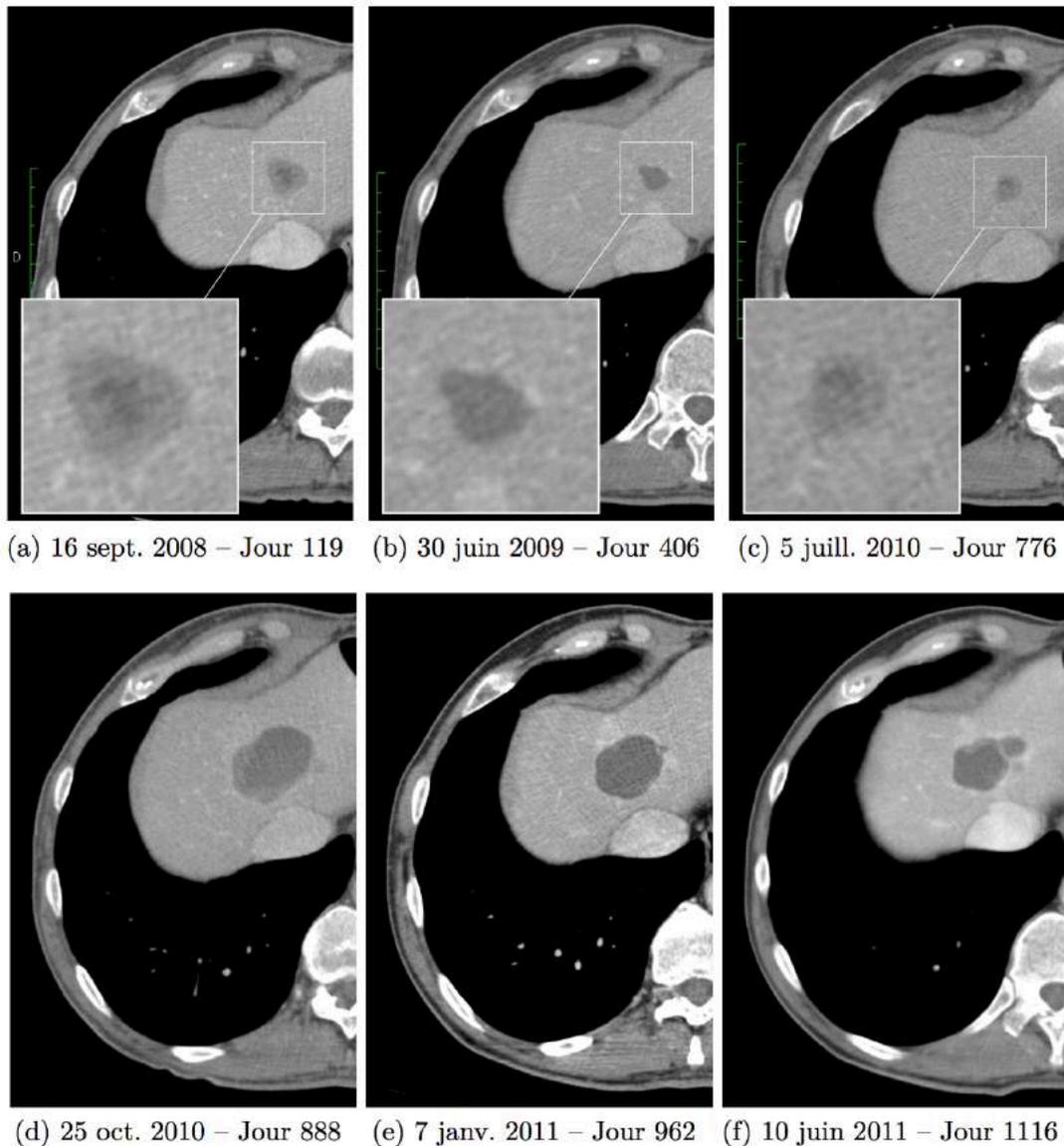


FIGURE 2.1 – Évolution d’une métastase hépatique de GIST.
source : [50]

il s’agit d’un choix simplificateur mais ayant l’avantage d’obtenir un modèle facilement paramétrisable.

Soit Ω le domaine sur lequel la tumeur est étudiée et $\partial\Omega$ son bord.

$\partial\Omega$ est supposé aussi régulier que nécessaire et suffisamment loin du bord de la tumeur afin de pouvoir imposer des conditions de bord simples.

Sur ce domaine, l’évolution de la tumeur suit le schéma de la figure 2.2, ce qui se traduit par les équations suivantes :

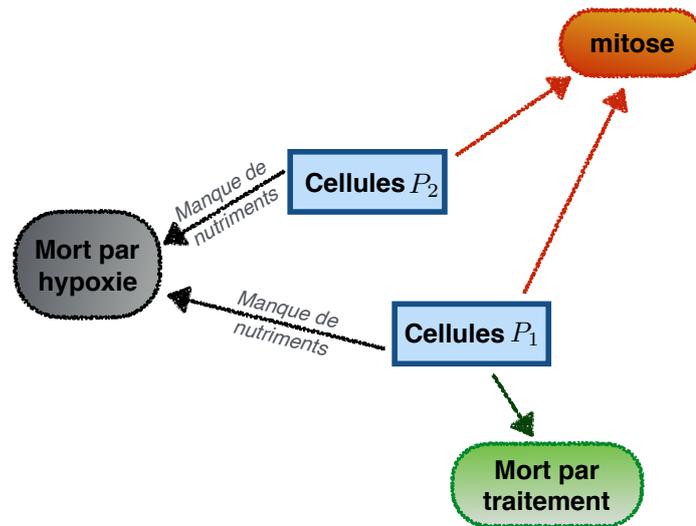


FIGURE 2.2 – Évolution des deux types de cellules cancéreuses.

$$\begin{cases} \frac{dP_1}{dt} = \underbrace{\gamma_p(\mathcal{M})P_1}_{\text{cellules qui se divisent}} - \underbrace{\gamma_m(\mathcal{M})P_1}_{\text{mort par hypoxie}} - \underbrace{\delta\mathcal{M}P_1\mathbb{1}_{t>T_{trait}}}_{\text{cellules tuées par le Glivec}}, \\ \frac{dP_2}{dt} = \underbrace{\gamma_p(\mathcal{M})P_2}_{\text{cellules qui se divisent}} - \underbrace{\gamma_m(\mathcal{M})P_2}_{\text{mort par hypoxie}}, \end{cases} \quad (2.1)$$

avec :

- P_1 : masse des cellules répondant au traitement dans la tumeur ;
- P_2 : masse des cellules résistantes au traitement dans la tumeur ;
- T_{trait} : temps de début du traitement par le Glivec ;
- \mathcal{M} : vascularisation ;
- $\gamma_p(\mathcal{M})$: taux de prolifération par mitose ;
- $\gamma_m(\mathcal{M})$: taux de mort par hypoxie ;
- δ : sensibilité au traitement.

Les taux de prolifération par mitose et de mort par hypoxie dépendent largement de la vascularisation. Nous définissons donc un seuil, appelé seuil d'hypoxie et noté \mathcal{M}_{hyp} , en dessous duquel la tumeur est en manque de nutriments : on dit alors qu'elle est en état d'hypoxie. En revanche, au-dessus de ce seuil, l'environnement est considéré comme favorable à la multiplication cellulaire par mitose.

Les coefficients de prolifération γ_p et de mort γ_m peuvent donc être considérés comme étant des fonctions de Heaviside dépendant de \mathcal{M}_{hyp} . Cependant, afin de faciliter l'étude du modèle, ces deux fonctions sont lissées et régularisées au moyen d'une tangente hyperbolique, ce qui donne :

$$\begin{cases} \gamma_p(\mathcal{M}) = \gamma_0 \frac{1 + \tanh(K(\mathcal{M} - \mathcal{M}_{hyp}))}{2}, \\ \gamma_m(\mathcal{M}) = \gamma_1 \frac{1 - \tanh(K(\mathcal{M} - \mathcal{M}_{hyp}))}{2}, \end{cases} \quad (2.2)$$

avec :

- γ_0 : taux de mitose maximal ;
- γ_1 : taux de mort naturelle maximal ;
- \mathcal{M}_{hyp} : vascularisation seuil en dessous de laquelle il y a hypoxie ;
- K : constante de raideur de la tangente hyperbolique. Dans la suite, nous prenons $K = 5$ de manière arbitraire.

Enfin, la vascularisation permet à la tumeur d'être alimentée en nutriments. Pour modéliser cette vascularisation, on considère pour l'instant que les cellules cancéreuses permettent une création de vaisseaux sanguins là où la tumeur est en expansion, c'est-à-dire là où il y a beaucoup de cellules cancéreuses.

Par ailleurs, modéliser chaque vaisseau sanguin n'est pas envisageable, tant par la complexité de la modélisation que par les méthodes de résolution numérique qu'il faudrait mettre en place. La vascularisation sera donc représentée de manière continue sur tout le domaine Ω et correspondra à une densité d'apport de nutriments. Cette densité sera plus ou moins importante selon que la zone sera plus ou moins vascularisée.

Par abus de langage, nous continuerons d'appeler \mathcal{M} la vascularisation.

Au final, on obtient l'équation suivante :

$$\frac{d\mathcal{M}}{dt} = \underbrace{\alpha \left(1 - \frac{\gamma_p}{\gamma_0}\right) (P_1 + P_2)^{2/3}}_{\text{création de vaisseaux}} - \underbrace{\beta \mathcal{M} \frac{\gamma_p}{\gamma_0} (P_1 + P_2)^{1/3}}_{\text{dégradation naturelle par l'organisme}} \quad (2.3)$$

avec :

- α : taux de création de vaisseaux,
- β : taux de dégradation cellulaire.

La création de vaisseaux sanguins se faisant d'abord sur la surface de la tumeur avant de commencer à s'infiltrer dans celle-ci, on a privilégié ce développement surfacique grâce aux puissances $\frac{2}{3}$ et $\frac{1}{3}$ dans l'équation précédente.

Le système d'équations complet régissant l'évolution tumorale est alors le suivant :

$$\begin{cases} \frac{dP_1}{dt} = \gamma_p(\mathcal{M})P_1 - \gamma_m(\mathcal{M})P_1 - \delta \mathcal{M} P_1 \mathbf{1}_{t > T_{trait}}, \\ \frac{dP_2}{dt} = \gamma_p(\mathcal{M})P_2 - \gamma_m(\mathcal{M})P_2, \\ \frac{d\mathcal{M}}{dt} = \alpha \left(1 - \frac{\gamma_p}{\gamma_0}\right) (P_1 + P_2)^{2/3} - \beta \mathcal{M} \frac{\gamma_p}{\gamma_0} (P_1 + P_2)^{1/3}. \end{cases} \quad (2.4)$$

Il s'agit d'un système d'équations aux dérivées ordinaires représentant de manière très simplifiée l'évolution de métastases hépatiques de GIST. Ce modèle

n'a pas de composante spatiale. Le lecteur intéressé par un modèle plus complexe, incluant cette composante spatiale et décrivant cette pathologie pourra se reporter au chapitre 3.

Les patients atteints de GIST que nous avons étudiés présentent tous une courbe d'évolution de la masse de leur tumeur similaire. En effet, entre leur premier et leur deuxième examen, les patients ne suivent pas encore de traitement ; leur tumeur est donc en phase de croissance, phase que nous appellerons la phase A. Puis, les patients sont mis sous traitement, leurs tumeurs sont alors en phase de décroissance (phase B), puisque le traitement est efficace. Enfin chaque tumeur devient résistante au traitement (mais à des temps qui diffèrent selon chaque patient), et sa masse devient incontrôlable. Le patient entre alors dans la phase C de sa maladie.

Le modèle (2.4) doit donc pouvoir reproduire les trois phases décrites précédemment pour être pertinent afin de décrire au mieux la maladie. Cela signifie qu'en fonction des valeurs que nous donnons aux paramètres, nous devons pouvoir obtenir la durée des phases A, B et C que nous souhaitons.

Nous avons donc testé ce modèle avec les paramètres du tableau 2.1, et nous avons obtenu la courbe de masse de la figure 2.3. Sur cette figure, il est facile de repérer les trois phases clefs de la maladie.

Le modèle (2.4) semble donc suffisamment pertinent pour modéliser les différentes phases de la maladie.

Paramètres	Simulation
$P_1(t = 0)$	$1 - P_2(t = 0)$
$P_2(t = 0)$	1.1×10^{-6}
α	1.11
β	0.06
δ	1
γ_0	0.7
γ_1	0.1
\mathcal{M}_{hyp}	0.6
$\mathcal{M}(t = 0)$	0.2

TABLE 2.1 – Liste et valeurs des paramètres utilisés dans la modélisation de la figure 2.3.

2.2 Optimisation des paramètres par la méthode des moindres carrés

Un des principaux intérêts d'un tel modèle de croissance tumorale est d'adapter ce modèle à chaque patient pour pouvoir prédire l'évolution d'une

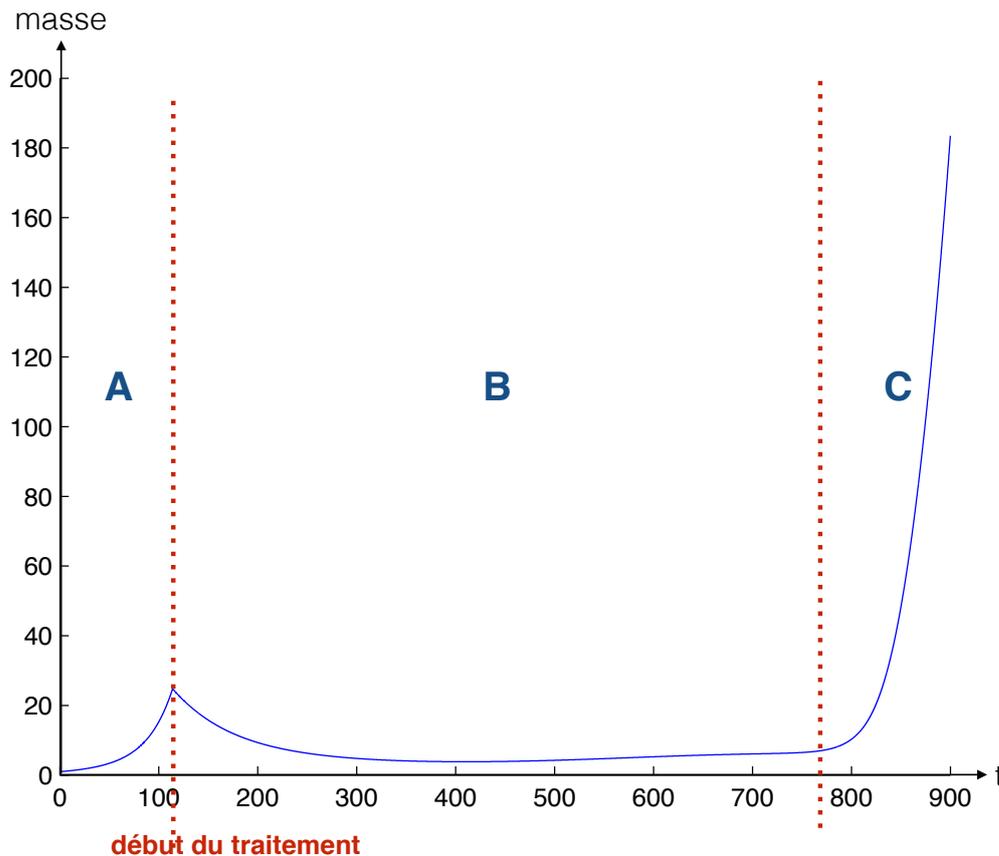


FIGURE 2.3 – Evolution de la masse tumorale au cours du temps selon le système (2.4).

tumeur en particulier sur le long terme. Dans le cas des GIST, l'information principale que les médecins cherchent à obtenir est le moment où la tumeur développe une résistance au traitement, c'est-à-dire le moment où le patient entre dans la phase C de sa maladie. Pour cela, il est nécessaire d'obtenir les paramètres optimaux du patient : ceux permettant de trouver une courbe de masse au plus près des examens réalisés sur le patient en question.

Dans le cas des GIST, la résistance au premier traitement apparaît souvent entre deux et trois ans après le début de celui-ci. Chaque patient a donc été suivi pendant une dizaine d'examens. Nous appellerons N le nombre d'examens réalisés sur un patient et t_i les dates de ces examens.

Le modèle (2.4) est un modèle à neuf paramètres. Il faudrait donc chercher à tous les optimiser. Cependant, on a remarqué que si l'on fixe les paramètres : $P_1(t=0)$, $P_2(t=0)$ et \mathcal{M}_{hyp} à la valeur du tableau 2.1, alors l'optimisation sur la méthode des moindres carrés donne un résultat équivalent pour un temps de calcul plus court. Dans la suite, nous considérons donc que seuls les paramètres γ_0 , γ_1 , $\mathcal{M}(t=0)$, α et β sont à optimiser.

Pour cela, on introduit la fonction erreur : \mathcal{F}_{opt} correspondant à l'erreur au carré entre la masse aux temps t_i , calculée grâce aux images médicales, et la masse à ces mêmes temps issue de la modélisation.

On définit alors les notations suivantes :

- i : numéro de l'examen (entre 1 et N) ;
- t_i : temps (en jours) de l'examen i depuis le premier examen ($t=0$) ;
- m_i : masse de la tumeur lors de l'examen i ;
- $m(t_i)$: masse calculée par le modèle au temps t_i .

À partir des scanners du patient, dont certains sont disponibles à la figure 2.4, les tumeurs ont été contourées comme sur la figure 2.5. Ce contourage permet ensuite de calculer la masse totale de la tumeur pour chaque examen, c'est-à-dire les masses m_i . Elles ont été regroupées dans le tableau 2.2.

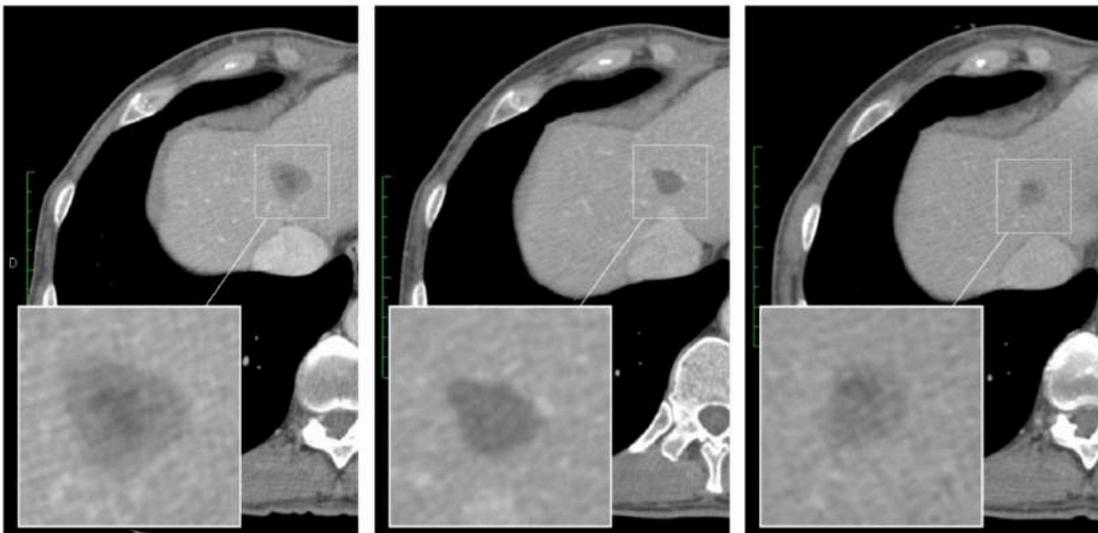


FIGURE 2.4 – Scanners d'un patient aux jours 114, 401 et 771.

Il vient alors :

$$\mathcal{F}_{opt}(\gamma_0, \gamma_1, \mathcal{M}(t=0), \alpha, \beta) = \sum_{i=1}^N (m_i - m(t_i))^2 \quad (2.5)$$

En minimisant la fonction \mathcal{F}_{opt} avec les données patients du tableau 2.2, et cela grâce à une méthode classique de gradient, on obtient les paramètres du tableau 2.2, donnant la courbe de masse de la figure 2.6.

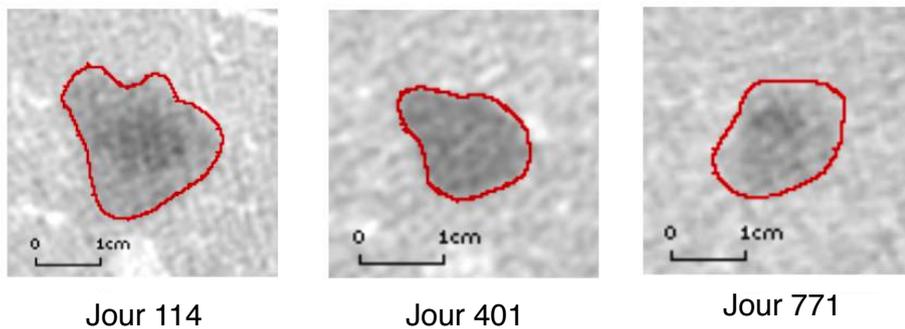


FIGURE 2.5 – Contourage d’une coupe de la tumeur aux jours 114, 401 et 771.

Temps (jours)	Masse tumorale (normalisée)
0	1.0
114	18.68
204	10.10
270	6.63
326	6.39
401	5.76
488	4.40
530	4.36
606	4.18
683	4.03
771	8.05
883	96.11

Paramètres	Valeurs optimisées
γ_0	0.6839
γ_1	0.0071
M_0	0.2890
α	1.1102
β	0.0040

TABLE 2.2 – Masse tumorale calculée pour chaque examen sur le patient A et les paramètres optimisés.

La figure 2.6 illustre bien le fait que le modèle (2.4) permet d’obtenir une évolution de la masse de la tumeur d’un patient très proche de la masse obtenue lors des examens pratiqués par le patient.

Or, comme cela a été dit, ce qui est particulièrement important pour le médecin est de savoir quand le patient va rentrer dans la phase C de sa maladie. En effet, cela permet de prévoir l’apparition de la résistance au traitement, et donc de prévoir le changement de traitement. Or, si ce moment est connu trop tard, la tumeur aura eu le temps de grossir, sans que le traitement soit changé,

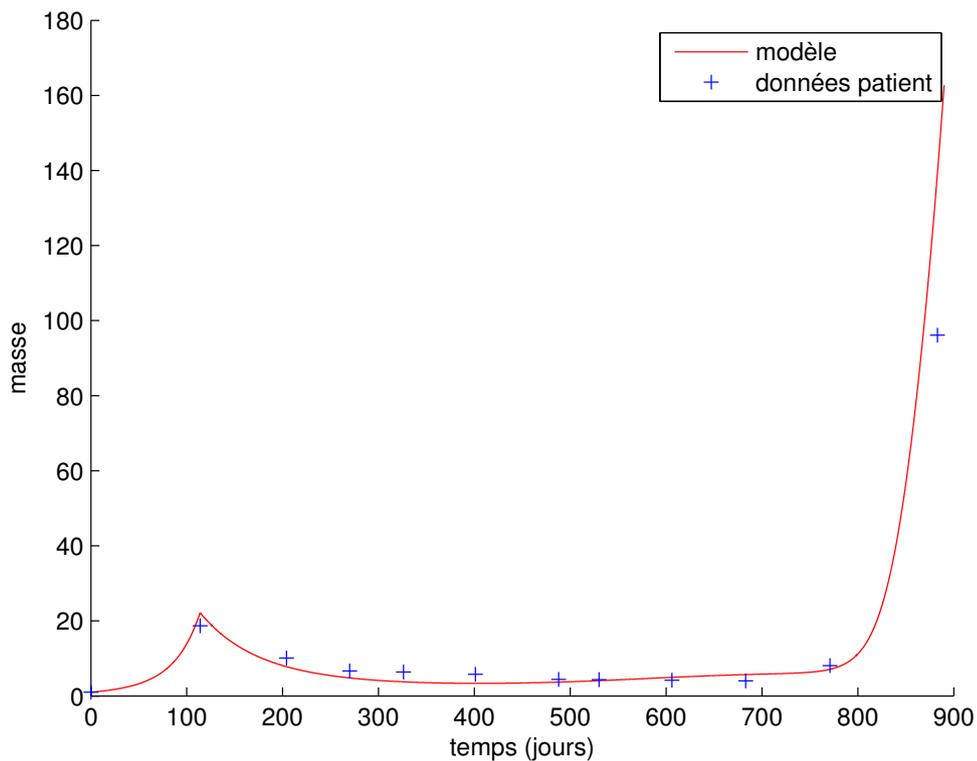


FIGURE 2.6 – Comparaison de l'évolution de la masse tumorale au cours du temps et des données patients.

et la taille de la tumeur aura explosé.

La courbe de la figure 2.6 a été obtenue en utilisant tous les examens à disposition, c'est-à-dire ceux ayant également eu lieu dans la phase C de la maladie. Le moment où la taille de la tumeur commence à exploser est donc déjà connu grâce aux examens médicaux. Le fait que nous retrouvions ce temps par la modélisation et l'optimisation n'est donc pas surprenant.

La question qui se pose est donc la suivante : est-il possible de prévoir, sans utiliser les examens de la phase C, le moment où émerge la résistance au traitement ? Dans le cas des examens présentés dans le tableau 2.2, on se demande donc s'il est possible, à $t = 683$, de prédire le moment où la taille de la tumeur va commencer à exploser.

Pour répondre à cette question, l'optimisation des paramètres du modèle (2.4) a été refaite en utilisant cette fois seulement les 10 premiers examens, et ceci en suivant exactement la même méthode des moindres carrés, puis du gradient pour minimiser la fonction erreur. La courbe de masse obtenue grâce aux nouveaux paramètres est comparée à l'ancienne dans la figure 2.7.

La figure 2.7 permet de remarquer qu'il n'est plus possible de prédire de manière précise l'émergence de la résistance au traitement de la tumeur si l'on ne

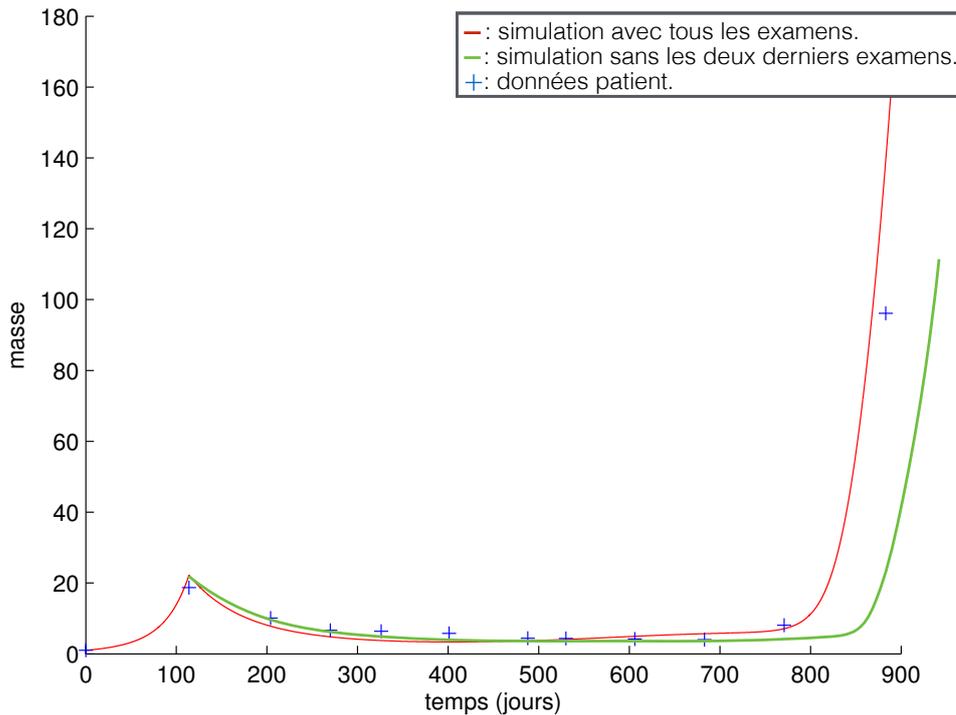


FIGURE 2.7 – Évolution de la masse après optimisation des paramètres en fonction des examens pris en compte.

dispose pas des examens ayant eu lieu dans la phase C de la maladie. Le temps d'explosion prévisionnel, c'est-à-dire le moment où la résistance au traitement devient visible, est en effet en retard par rapport au temps d'explosion réel, ce qui en fait une mauvaise prévision puisque le médecin ne peut pas anticiper au bon moment la résistance au traitement. À l'inverse, prédire une entrée dans la phase C en avance revient à dire qu'il faut changer le traitement du patient, alors que celui-ci est encore efficace. Malheureusement, dans le cas des GIST, le nombre de traitements différents est limité : un patient est en moyenne sensible à trois médicaments avant que l'évolution de sa tumeur devienne totalement incontrôlable par voie médicamenteuse. Changer de traitement alors que celui-ci est encore actif n'est donc pas une solution viable à long terme.

Il devient alors évident que l'obtention d'un temps d'explosion précis est très important dans l'étude des GIST.

2.3 Émergence de la résistance au traitement

Le moment où apparaît l'émergence de la résistance au traitement d'une tumeur, aussi appelé temps d'explosion et noté T_{mut} par la suite, est caractérisé

par le moment où la masse de la tumeur subit une forte croissance. Cela se traduit sur la courbe de masse par une forte augmentation de la dérivée de la courbe. Une manière simple de repérer ce temps est de le faire correspondre au moment où la dérivée de la courbe de masse devient plus grande qu'un certain taux τ . La difficulté est donc dorénavant d'obtenir le meilleur τ , c'est-à-dire, celui permettant d'obtenir le temps d'explosion le plus proche de la réalité.

Afin d'obtenir ce taux, un nouveau modèle a été créé. Il est très proche, biologiquement, du modèle précédent, à la différence près que la tumeur ne contient plus qu'un seul type de cellules cancéreuses \mathbb{P} , et que toutes ces cellules mutent à un certain temps T_{mut} pour devenir résistantes au traitement. Ce temps T_{mut} est alors un nouveau paramètre de la modélisation.

Le nouveau système (2.6) s'écrit alors, avec les mêmes notations que le système (2.4), de la manière suivante :

$$\begin{cases} \frac{d\mathbb{P}}{dt} = \gamma_p(\mathcal{M})\mathbb{P} - \gamma_m(\mathcal{M})\mathbb{P} - \delta\mathcal{M}\mathbb{P}\mathbf{1}_{t < T_{mut}}, \\ \frac{d\mathcal{M}}{dt} = \alpha\left(1 - \frac{\gamma_p}{\gamma_0}\right)(\mathbb{P})^{2/3} - \beta\mathcal{M}\frac{\gamma_p}{\gamma_0}(\mathbb{P})^{1/3}. \end{cases} \quad (2.6)$$

L'intérêt de ce nouveau modèle est que, cette fois, le temps de mutation est un paramètre du modèle. Il varie donc seulement en fonction de la valeur que nous lui donnons. En revanche, dans l'ancien modèle (2.4), ce temps n'apparaît pas de manière explicite. On cherche donc une correspondance entre les deux modèles pour l'obtenir également de manière explicite.

La ressemblance biologique des deux modèles implique qu'à paramètres égaux, et pour un temps de mutation T_{mut} choisi de manière pertinente, les deux modèles permettent d'obtenir deux évolutions de la courbe de masse de la tumeur qui sont quasiment identiques. Comme dans ce cas, on peut donc considérer que le temps de mutation du premier modèle (2.6) correspond au temps de mutation du second modèle (2.4).

La figure 2.8 illustre le propos précédent. Les paramètres communs et ceux n'intervenant que dans le modèle (2.4) sont pris selon les valeurs données par le tableau 2.2. Par ailleurs, pour le modèle (2.6), les deux paramètres n'ayant pas de valeurs dans le tableau 2.2 sont pris égaux à : $T_{mut} = 683$ et $\mathbb{P}_{t=0} = 1$. On remarque bien que, pour le temps de mutation choisi, les deux courbes de masses sont très proches l'une de l'autre.

Afin d'optimiser T_{mut} , on effectue une méthode de gradient sur une nouvelle fonction erreur correspondant à la différence au carré entre les deux courbes de masse obtenues, et ne dépendant que de T_{mut} . Une fois le T_{mut} optimal obtenu, on calcule la valeur de la dérivée de la courbe de masse du modèle (2.4) au temps de mutation obtenu. On obtient alors le τ recherché.

Dans le cas de la figure 2.8, la méthode de gradient à pas optimal permet d'obtenir la valeur de la dérivée suivante : $\tau = 0.45$.

Au final, cela se résume de la manière suivante :

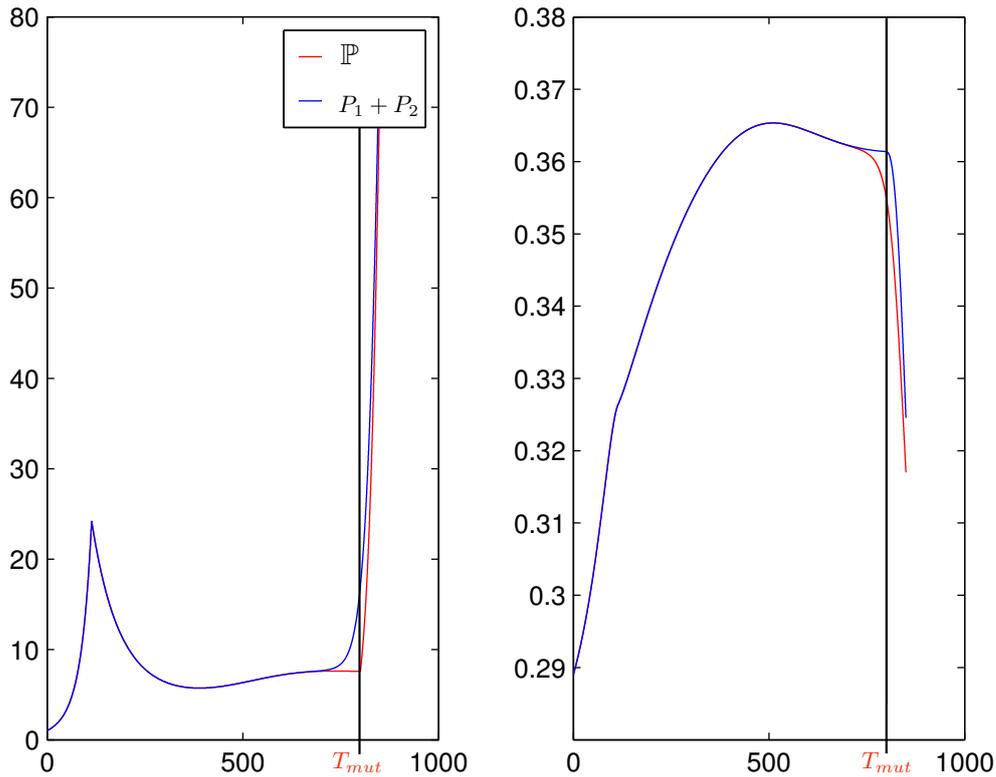


FIGURE 2.8 – Évolution de la masse et de la vascularisation dans chacun des deux modèles précédents.

- Création de la fonction différence au carré des deux courbes de masse, fonction ne dépendant que de T_{mut} .
- Méthode de gradient sur la fonction précédente.
- Obtention du temps de mutation optimal pour que les deux courbes de masse soient les plus proches possibles.
- Calcul de la dérivée τ de la courbe de masse du premier modèle au temps obtenu.

Dans la suite, le temps d'émergence de la résistance au traitement dans le modèle (2.4) sera pris comme étant le temps où la dérivée de la courbe de masse devient supérieur à 0.45 et ce temps sera, par abus de langage, également noté T_{mut} .

Ce temps étant dépendant des autres paramètres dans le modèle (2.4), nous allons chercher à étudier la dépendance de T_{mut} aux autres paramètres.

2.4 Loi du temps d'émergence de la résistance au traitement

Au cours de la maladie d'un patient, nous considérons que tous les paramètres du modèle (2.4) sont fixés dès le début de celle-ci, sauf la sensibilité au traitement, qui correspond à la dose de thérapie reçue par le patient. En effet, les médecins peuvent décider de changer cette dose selon les résultats des examens du dit patient. Ce changement de dose n'a qu'un seul but : retarder l'émergence de la résistance au traitement chez le patient.

Afin d'obtenir la loi de probabilité du temps de mutation, nous fixons donc tous les paramètres du modèle selon les valeurs du tableau 2.2 et nous faisons varier la sensibilité δ selon une loi uniforme sur l'intervalle $[0.65, 1]$. L'intervalle précédent a été choisi afin d'obtenir des temps de mutation dans l'intervalle $[600; 1000]$, intervalle centré autour du temps de mutation optimal calculé précédemment.

On s'intéresse donc à la fonction de survie de T_{mut} , c'est-à-dire à la fonction S telle que :

$$S(t) = P(T_{mut} > t). \quad (2.7)$$

La fonction de survie de la figure 2.9b a été obtenue en faisant 1400 tirages de la sensibilité δ dans l'intervalle $[0.65, 1]$ et en obtenant le temps de mutation grâce à la dérivée de la courbe de masse selon la méthode décrite dans la partie précédente. Les courbes de masses obtenues selon la sensibilité tirée aléatoirement sont représentées dans la figure 2.9a.

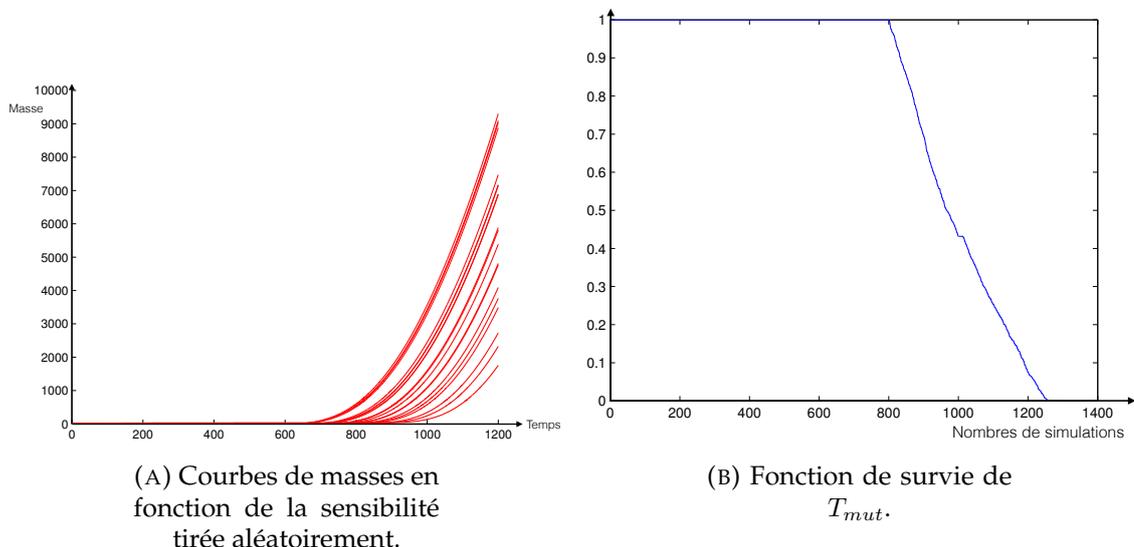


FIGURE 2.9 – Courbes de masses et fonction de survie de T_{mut} associée.

La fonction de survie obtenue dans la figure 2.9b n'étant pas une droite, cela signifie que la loi du temps de mutation ne dépend pas seulement de la sensibilité au traitement. Il est donc nécessaire de rechercher les autres paramètres dont cette fonction dépend afin d'obtenir sa loi.

Le temps de mutation n'apparaissant pas de manière explicite dans le système (2.4), trois hypothèses supplémentaires sont faites afin de pouvoir simplifier ce modèle autour du temps de mutation :

- **H1** : \mathcal{M} est considérée constante et égale à une valeur $\mathcal{M}_{plateau}$ pour des temps proches du temps de mutation.
- **H2** : on applique au patient le traitement dès le temps $t = 0$. Cela revient à dire que nous ne nous intéressons à l'évolution de la tumeur qu'à partir du deuxième examen du patient.
- **H3** : le temps de mutation est assimilé au temps où les courbes d'évolution des masses des cellules P_1 et P_2 se croisent, comme dans la figure 2.10 ci-dessous.

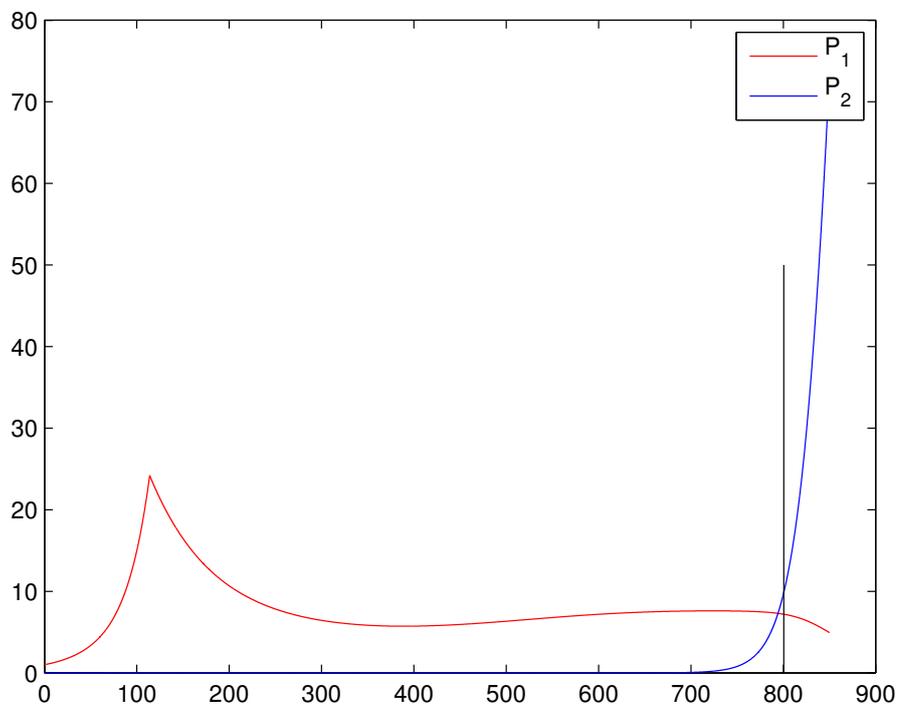


FIGURE 2.10 – Évolution de la masse de cellules P_1 et P_2 .

Sous ces hypothèses, et en considérant un nouveau paramètre α' le modèle se réécrit :

$$\begin{cases} \frac{dP_1}{dt} = \alpha' P_1 - \delta \mathcal{M} P_1, \\ \frac{dP_2}{dt} = \alpha' P_2. \end{cases} \quad (2.8)$$

On obtient donc :

$$\begin{cases} P_1 = P_1(t=0)e^{(\alpha'-\delta\mathcal{M})t}, \\ P_2 = P_2(t=0)e^{\alpha't}. \end{cases} \quad (2.9)$$

Or, comme on a supposé que les courbes d'évolution de masses de P_2 et de P_1 se croisent à T_{mut} , cela signifie que l'on a les mêmes proportions de cellules P_1 et P_2 au temps de mutation T_{mut} . Il s'ensuit :

$$P_1(t=0)e^{(\alpha'-\delta\mathcal{M})T_{mut}} = P_2(t=0)e^{\alpha'T_{mut}},$$

i.e.

$$\delta\mathcal{M}T_{mut} = \ln\left(\frac{P_1(t=0)}{P_2(t=0)}\right). \quad (2.10)$$

Cette équation semble donc indiquer que la loi de probabilité de T_{mut} va dépendre de la vascularisation \mathcal{M} , et donc des paramètres dont dépend \mathcal{M} . Cependant la régression linéaire de la figure 2.11 indique que $\delta\mathcal{M}$ dépend linéairement de δ et donc que T_{mut} dépend seulement de la sensibilité δ .

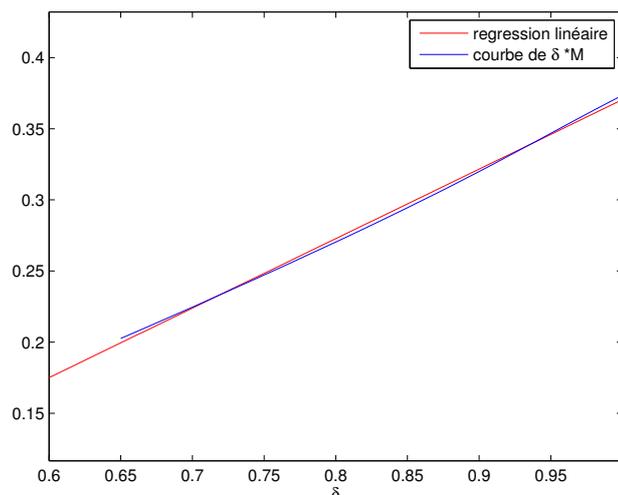


FIGURE 2.11 – Régression linéaire sur la courbe de $\delta\mathcal{M}$.

La fonction de survie obtenue précédemment montrait que la loi de T_{mut} ne dépendait pas seulement de la sensibilité, d'où une contradiction dans les résultats obtenus.

Or, parmi les trois hypothèses que nous avons faites, **H2** est indolore et **H3** est très raisonnable au vu de la figure 2.10. Le problème vient donc, sans doute, du fait que \mathcal{M} n'est pas constant au voisinage du temps d'explosion (hypothèse **H1**). Cela est néanmoins conforme à ce que l'on attend : la tumeur semble être sujette à une forte activité fonctionnelle avant l'échappement de sa taille.

Cela empêche d'obtenir la loi du temps de mutation et donc empêche de pouvoir prédire l'émergence de la résistance au traitement dans le cas des GIST avec le modèle (2.4). Ce modèle n'est donc pas suffisamment précis et n'est pas adapté aux problèmes posés au début de ce chapitre.

Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons étudié un premier modèle de croissance des GIST et de réponse au traitement. Ce modèle est basé sur un système d'équations différentielles ordinaires ainsi que sur une méthode des moindres carrés pour optimiser les paramètres sur les données cliniques mises à disposition. Lorsque l'on utilise tous les examens d'un patient, les résultats de calibration et de prédiction sont très satisfaisants. Cependant, si l'on ne prend en compte que les examens ayant lieu avant la résistance au traitement, le modèle ne permet plus de prédire avec précision quand va apparaître l'émergence de la résistance au traitement. Comme, dans le cas des GIST, cet événement correspond au moment le plus délicat du suivi du patient, il n'est pas raisonnable de se contenter d'une approximation grossière du temps où il se produit.

Il apparaît également que l'échappement de la taille de la tumeur est précédé d'une forte activité métabolique. Ces éléments sont étudiés dans [50] et s'appuient sur des études de textures des tumeurs [54, 16, 39, 33].

Il semble donc intéressant de modifier le modèle, en lui ajoutant un côté spatial permettant de prendre en compte la répartition des différents types de cellules au sein de la tumeur. Cela servira également à étudier d'autres critères que la masse de la tumeur lors du suivi d'un patient, et de voir si l'un de ces critères permet de voir apparaître l'émergence de la résistance au traitement plus tôt que les autres.

Chapitre 3

Prise en compte de la croissance spatiale

Nous avons vu qu'en utilisant le modèle précédent, le suivi de la tumeur grâce à sa masse ne permet pas d'obtenir de manière précise le temps d'émergence de la résistance au traitement dans le cas des GIST.

Le but de ce chapitre est donc de s'intéresser à différents critères de suivi d'évolution d'une tumeur et d'étudier lequel permet de voir apparaître au plus tôt l'émergence de la résistance au traitement.

Le critère RECIST, largement utilisé par les médecins, ou la masse de la tumeur sont-ils alors les meilleurs critères à utiliser ?

Certains critères que nous voulons étudier utilisent la répartition spatiale des cellules au sein de la tumeur. Nous allons donc améliorer le modèle d'équation aux dérivées partielles utilisé dans le chapitre précédent, afin d'obtenir un modèle spatial. Ce modèle est inspiré de [51]. Pour cela, le mouvement des cellules sera désormais pris en compte dans le modèle. Ce mouvement sera décrit par un terme de transport, et la représentation spatiale se fera sur une grille cartésienne où les densités de cellules seront étudiées sur chaque voxel de la grille.

3.1 Modélisation mathématique

Soit Ω le domaine sur lequel la tumeur est étudiée et $\partial\Omega$ son bord. $\partial\Omega$ est supposé aussi régulier que nécessaire et suffisamment loin du bord de la tumeur afin de pouvoir garder des conditions de bord constantes tout au long des différentes modélisations.

Lors de la mitose, une cellule se divise pour former deux nouvelles cellules, ce qui implique une augmentation du volume tumoral. Afin de trouver la place nécessaire à cette augmentation du nombre de cellules, la cellule en phase de mitose va pousser sur son environnement périphérique comme décrit dans la figure 3.1. Cette augmentation de volume peut se décrire par un mouvement des cellules environnantes ou par une compression de celles-ci. Il est admis dans la suite de ce travail, par mesure de simplification, que les cellules, peu importe leur nature, sont incompressibles. Cela implique que les cellules environnantes de la cellule en cours de mitose n'ont pas d'autre choix que de se laisser déplacer sous l'effet de la pression due à l'augmentation de volume.

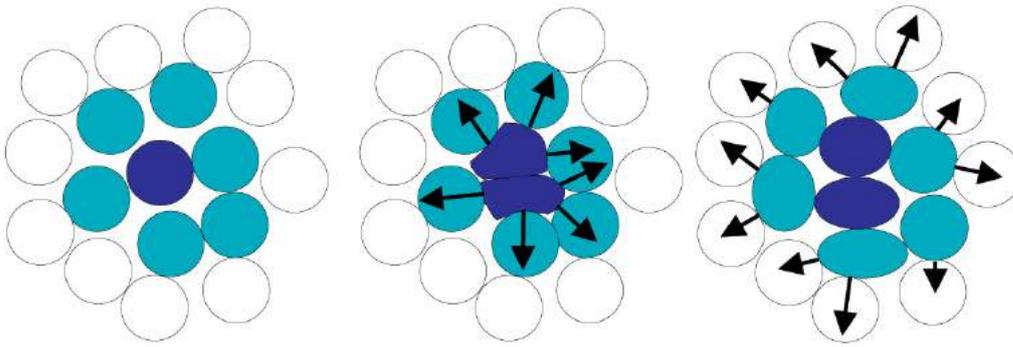


FIGURE 3.1 – Schéma de la mitose.
Référence : Angelis et Preziosi [25].

Ce mouvement, et son champ de vitesse ϑ associé, sera le seul mouvement pris en compte dans ce nouveau modèle et découle donc simplement des effets mécaniques dûs à la mitose et à l'incompressibilité des cellules.

Chaque densité de cellule, sur chaque voxel, va donc évoluer selon le schéma de la figure 3.2, c'est-à-dire que chaque type de cellules va pouvoir, selon ses spécificités, soit se déplacer, soit proliférer, soit mourir.

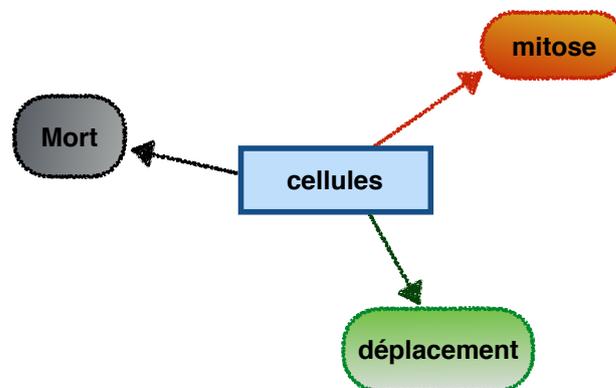


FIGURE 3.2 – Évolution de la densité cellulaire sur chaque voxel.

3.1.1 Espèces cellulaires

L'hypothèse d'incompressibilité des cellules implique que la somme des différentes densités cellulaires présentes dans la tumeur et son environnement proche est constante. Il est donc nécessaire de détailler les évolutions de toutes ces espèces cellulaires afin que le système d'équations aux dérivées partielles soit complet.

- Comme dans le modèle (2.4), la tumeur est constituée de deux types de cellules cancéreuses, celles résistantes au traitement (P_2), et les autres (P_1), qui évoluent de la même manière que dans le chapitre précédent, à la différence près qu'il s'agit désormais d'un modèle spatial. Il est donc important de prendre en compte le transport des cellules à la vitesse ϑ , d'où les équations suivantes :

$$\begin{cases} \partial_t P_1 + \underbrace{\nabla \cdot (\vartheta P_1)}_{\text{transport des cellules } P_1} = \underbrace{\gamma_p(\mathcal{M})P_1}_{\text{cellules qui se divisent}} - \underbrace{\gamma_m(\mathcal{M})P_1}_{\text{mort par hypoxie}} - \underbrace{\delta \mathcal{M} P_1 \mathbf{1}_{t > T_{\text{trait}}}}_{\text{cellules tuées par le Glivec}} , \\ \partial_t P_2 + \underbrace{\nabla \cdot (\vartheta P_2)}_{\text{transport des cellules } P_2} = \underbrace{\gamma_p(\mathcal{M})P_2}_{\text{cellules qui se divisent}} - \underbrace{\gamma_m(\mathcal{M})P_2}_{\text{mort par hypoxie}} . \end{cases} \quad (3.1)$$

- L'espace Ω contient également des cellules saines, qui, n'étant pas des cellules tumorales, ne se divisent pas de manière effrénée. On peut donc considérer que leur multiplication par mitose compense leur mort naturelle. Leur densité sur chaque voxel n'évolue donc que par leur déplacement et leur mort par hypoxie, d'où :

$$\partial_t \mathcal{S} + \underbrace{\nabla \cdot (\vartheta \mathcal{S})}_{\text{transport des cellules } \mathcal{S}} = - \underbrace{\gamma_m(\mathcal{M})\mathcal{S}}_{\text{mort par hypoxie}} . \quad (3.2)$$

- Enfin, les images scanner à disposition montrent que, régulièrement, une partie de la tumeur devient moins dense avec le temps. Cette perte de densité peut s'expliquer par le fait que les cellules nécrosées ne sont pas forcément toutes évacuées de la tumeur par l'organisme. Ces tissus nécrosés correspondent à l'ensemble des autres cellules, cancéreuses ou non, qui sont mortes :

$$\partial_t \mathcal{N} + \underbrace{\nabla \cdot (\vartheta \mathcal{N})}_{\text{transport}} = \underbrace{\gamma_m(\mathcal{M})(\mathcal{S} + P_1 + P_2)}_{\text{cellules mortes par hypoxie}} + \underbrace{\delta \mathcal{M} P_1 \mathbf{1}_{t > T_{\text{trait}}}}_{\text{cellules tuées par le Glivec}} - \underbrace{\mu \mathcal{M} \mathcal{N}}_{\text{élimination naturelle}} . \quad (3.3)$$

3.1.2 Vascularisation de la tumeur

Parmi les traitements donnés aux patients dans le cas des GIST figurent les anti-angiogéniques, qui ont pour but de limiter l'angiogénèse. Il paraît donc

nécessaire, afin d'améliorer notre modélisation, de prendre en compte l'angiogénèse dans l'explication de l'évolution de la vascularisation.

Pour rappel, l'angiogénèse tumoral est un phénomène qui se produit lorsque la tumeur est en état d'hypoxie. En effet, au début du développement de la tumeur, toutes les cellules ont assez de nutriments pour se multiplier. La quantité de cellules cancéreuses augmente alors jusqu'à ce que certaines cellules, les plus éloignées des vaisseaux sanguins, n'aient plus assez de nutriments pour se développer, les nutriments étant tous consommés par les cellules plus proches des vaisseaux existants. Les cellules cancéreuses en manque de nutriments sont alors en état d'hypoxie et sécrètent des protéines, dont le VEGF, qui permettent la création de nouveaux vaisseaux sanguins là où leur concentration est la plus forte (voir [53] et [15]). Une fois les nouveaux vaisseaux créés, les cellules qui étaient en état d'hypoxie ont à nouveau des nutriments à disposition. Elles quittent donc cet état d'hypoxie pour redevenir proliférantes.

Le schéma 3.3 schématise l'angiogénèse au niveau des cellules hypoxiques et permet de voir comment se crée la vascularisation au sein de la tumeur.

La prise en compte de ce phénomène est essentielle dans l'étude de l'effet de nouvelles thérapies ciblées telles que les anti-angiogéniques. Pour cela, un modèle continu d'angiogénèse est proposé dans [10].

La façon dont agit exactement le VEGF et ses variantes étant extrêmement complexe, on ne considérera par la suite qu'un modèle simpliste. Ce modèle consiste à décrire l'action des facteurs endothéliaux par une variable scalaire $\xi(t)$, alors que la concentration de VEGF est évidemment un champ valeur distribué en espace. Cette fonction $\xi(t)$ vérifie l'équation suivante :

$$\partial_t \xi(t) = \alpha \left[\int_{\Omega} \left(1 - \frac{\gamma_p}{\gamma_0} \right) (P_1 + P_2) \right] - \lambda \xi(t). \quad (3.4)$$

Le premier terme correspond à la création de VEGF par les cellules en état d'hypoxie, alors que le deuxième terme correspond à l'élimination naturelle par l'organisme.

Une modélisation plus poussée du phénomène d'angiogénèse est faite dans [23].

Il devient alors possible de définir la vascularisation comme un champ scalaire, de la manière suivante :

$$\partial_t \mathcal{M} = \frac{\xi(t)}{\xi(t) + 1} S \left(1 - \frac{\mathcal{M}}{\mathcal{M}_{\max}} \right) - \nu (P_1 + P_2) \mathcal{M}. \quad (3.5)$$

En effet, \mathcal{M} correspond à la fois à la vascularisation et à la concentration en nutriments dans le tissu. \mathcal{M} évolue donc soit en étant apporté à la tumeur grâce au tissu sain, là où il y a un manque de nutriments (ce qui correspond à la première partie de l'équation), soit par la destruction des vaisseaux sanguins par les cellules proliférantes, et par la consommation de nutriments par ces mêmes cellules (deuxième partie de l'équation).

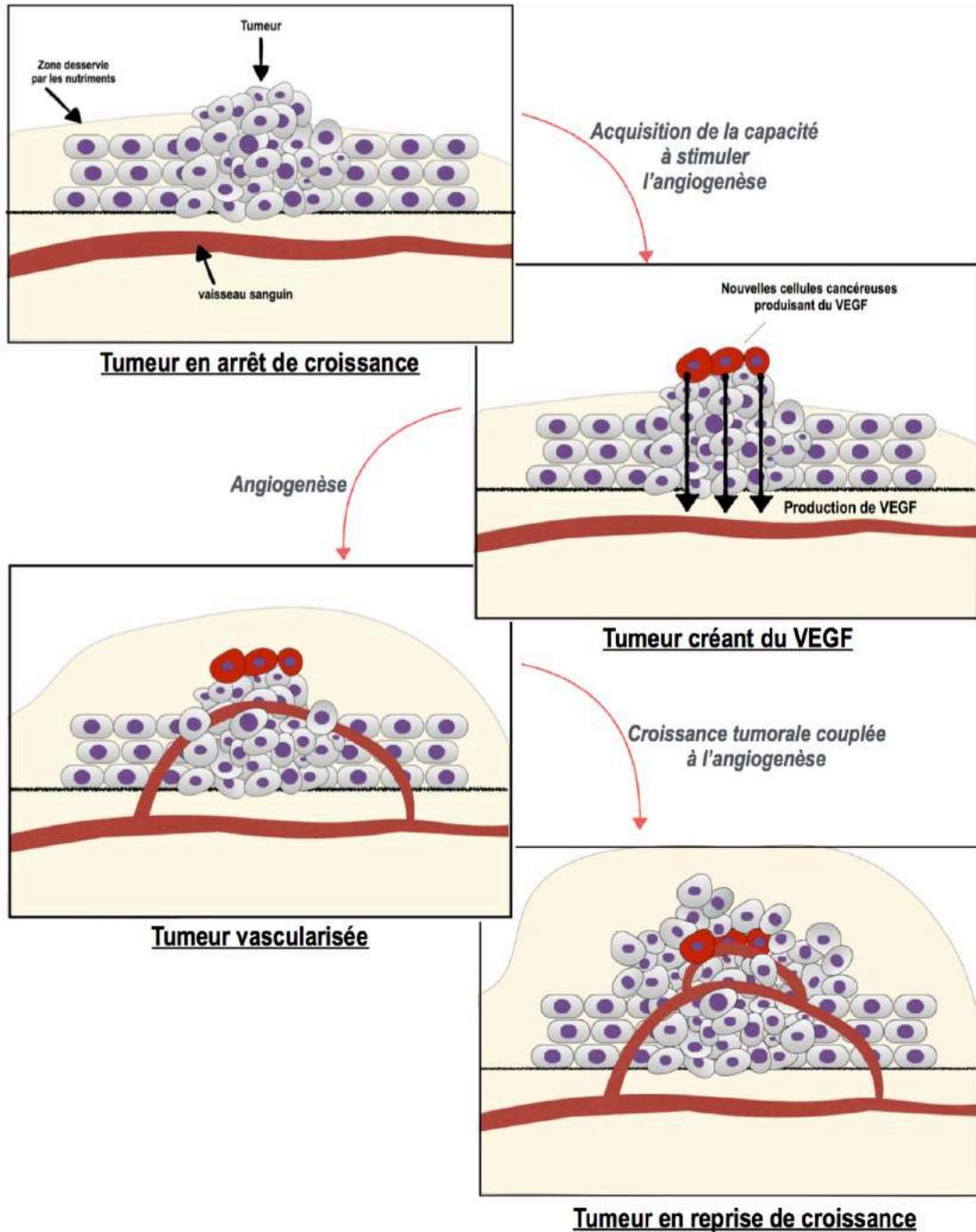


FIGURE 3.3 – Représentation simplifiée de l'angiogenèse.

3.1.3 Mouvement cellulaire

L'incompressibilité des cellules impose que la densité totale de cellules est constante au cours du temps (voir [12]). Une normalisation des densités des

différentes espèces cellulaires présentes au sein de la tumeur donne alors :

$$P_1 + P_2 + \mathcal{N} + \mathcal{S} = 1. \quad (3.6)$$

En additionnant les équations (3.1) - (3.2) - (3.3) et en utilisant (3.6), on obtient l'équation suivante sur la divergence de la vitesse :

$$\nabla \cdot \vartheta = \gamma_p(P_1 + P_2) - \mu\mathcal{M}\mathcal{N}. \quad (3.7)$$

Enfin, pour fermer ce système d'équations aux dérivées partielles, il est fait l'hypothèse que la vitesse ϑ suit une loi de Darcy (voir [3]), c'est-à-dire qu'elle dérive d'une pression π , d'où :

$$\vartheta = -k\nabla\pi, \quad (3.8)$$

avec k un coefficient de porosité qui sera pris égal à 1 dans toute la suite.

On aurait également pu utiliser une loi de comportement de type équation de Stokes pour décrire la vitesse [12], mais cela aurait compliqué le modèle sans pour autant améliorer sa pertinence au niveau mathématique. On peut également prendre en compte l'influence d'une membrane élastique (comme dans [24]) sur l'évolution de la croissance d'une tumeur. De la même manière, une équation viscoélastique aurait pu être utilisée [43].

3.1.4 Récapitulatif du modèle

Au final, la composition des différentes espèces cellulaires au sein du domaine Ω évolue selon le système d'équations aux dérivées partielles suivant :

$$\left\{ \begin{array}{l} \partial_t P_1 + \nabla \cdot (\vartheta P_1) = (\gamma_p(\mathcal{M}) - \gamma_m(\mathcal{M}))P_1 - \delta\mathcal{M}P_1\mathbf{1}_{t>T_{trait}}, \\ \partial_t P_2 + \nabla \cdot (\vartheta P_2) = (\gamma_p(\mathcal{M}) - \gamma_m(\mathcal{M}))P_2, \\ \partial_t \mathcal{S} + \nabla \cdot (\vartheta \mathcal{S}) = -\gamma_m(\mathcal{M})\mathcal{S}, \\ \partial_t \mathcal{N} + \nabla \cdot (\vartheta \mathcal{N}) = \gamma_m(\mathcal{M})(\mathcal{S} + P_1 + P_2) + \delta\mathcal{M}P_1\mathbf{1}_{t>T_{trait}} - \mu\mathcal{M}\mathcal{N}, \\ \nabla \cdot \vartheta = \gamma_p(P_1 + P_2) - \mu\mathcal{M}\mathcal{N}, \\ \partial_t \xi(t) = \alpha \left[\int_{\Omega} \left(1 - \frac{\gamma_p}{\gamma_0} \right) (P_1 + P_2) \right] - \lambda\xi(t), \\ \partial_t \mathcal{M} = \frac{\xi(t)}{\xi(t) + 1} S \left(1 - \frac{\mathcal{M}}{\mathcal{M}_{\max}} \right) - \nu(P_1 + P_2)\mathcal{M}, \end{array} \right. \quad (3.9)$$

avec la vitesse ϑ vérifiant :

$$-\Delta(\pi) = \nabla \cdot \vartheta,$$

et la condition aux limites suivantes :

$$\pi|_{\partial\Omega} = 0.$$

Cette condition aux limites a un sens biologique car elle permet aux tissus de sortir sur le bord du domaine de calcul. Tant que la tumeur ne touche pas le bord du domaine, on impose $\mathcal{S} = 1$, $P_1 = 0$, $P_2 = 0$ et $\mathcal{N} = 0$ sur la partie du bord où $\vartheta \cdot n < 0$, *i.e.* lorsque la vitesse est sortante. Lorsque la tumeur touche le bord du domaine Ω , le modèle cesse d'être valable.

3.2 Simulations numériques

Le modèle présenté ci-dessus est plus pertinent au niveau de la biologie que celui du chapitre 2, puisqu'il fait intervenir le transport des cellules et permet une représentation spatiale des différentes densités cellulaires. Cela implique qu'il possède plus de paramètres que le précédent modèle, ce qui le rend plus compliqué à utiliser, que ce soit au niveau des méthodes mathématiques à mettre en place ou du temps de calcul.

Désormais, nous ne cherchons plus à suivre l'évolution de la tumeur d'un patient en particulier, mais à étudier différents critères de suivi d'évolution de la tumeur. Nous allons donc étudier ces différents critères sur une forme simplifiée de tumeurs (mais assez réaliste pour des métastases) : les tumeurs à symétrie sphérique.

3.2.1 Conditions de bord et méthodes numériques

La symétrie sphérique implique qu'il suffit par la suite d'étudier la densité de chaque espèce cellulaire sur un rayon de la tumeur $[0; \mathcal{R}]$ pour en connaître la répartition dans toute la tumeur. Tous les résultats numériques seront donc en 1D. De plus, comme la taille de la tumeur varie, le rayon de celle-ci \mathcal{R} varie aussi.

Au centre de la tumeur, les forces de pression s'annulent toutes les unes les autres à cause de la symétrie sphérique. Cela impose donc une condition de Neumann sur la pression : en $r = 0$, on a donc que $\partial_r \pi = 0$. Par ailleurs, sur le bord de la tumeur et en dehors de celle-ci, on considère qu'il n'y a pas de division cellulaire donc pas de pression : $\pi(r \geq \mathcal{R}) = 0$.

Enfin, afin de ne pas avoir de problème en $r = 0$, la pression est calculée sur les bords des mailles. Puis, la vitesse ϑ , ainsi que toutes les autres grandeurs, sont calculées au centre des mailles, comme expliqué dans la figure 3.4.

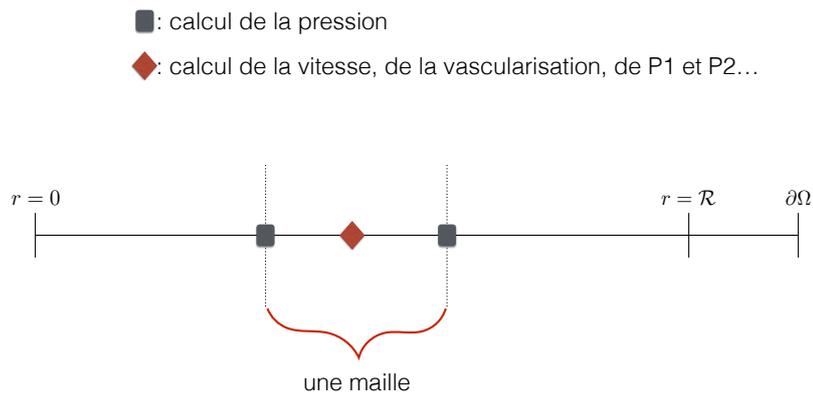
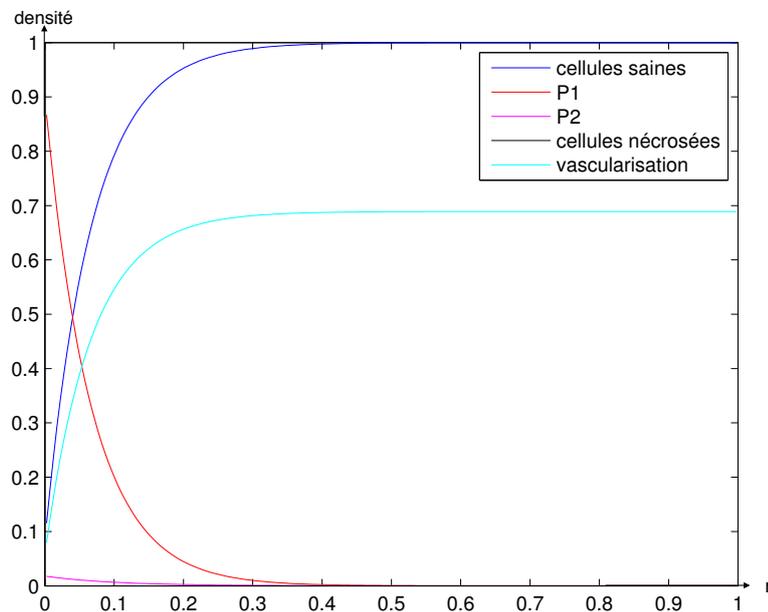


FIGURE 3.4 – Discrétisation du domaine.

3.2.2 Résolution numérique

La simulation numérique présentée ci-après a pour condition initiale la répartition des différentes densités de cellules présentées dans la figure 3.5. Le domaine Ω est alors l'intervalle $[0, 1]$ et le rayon initial de la tumeur est $\mathcal{R} = 0.5$.

FIGURE 3.5 – Répartition des différentes densités cellulaires dans la tumeur à $t = 0$.

La répartition spatiale au cours du temps des différentes densités de cellules évolue alors de la manière suivante :

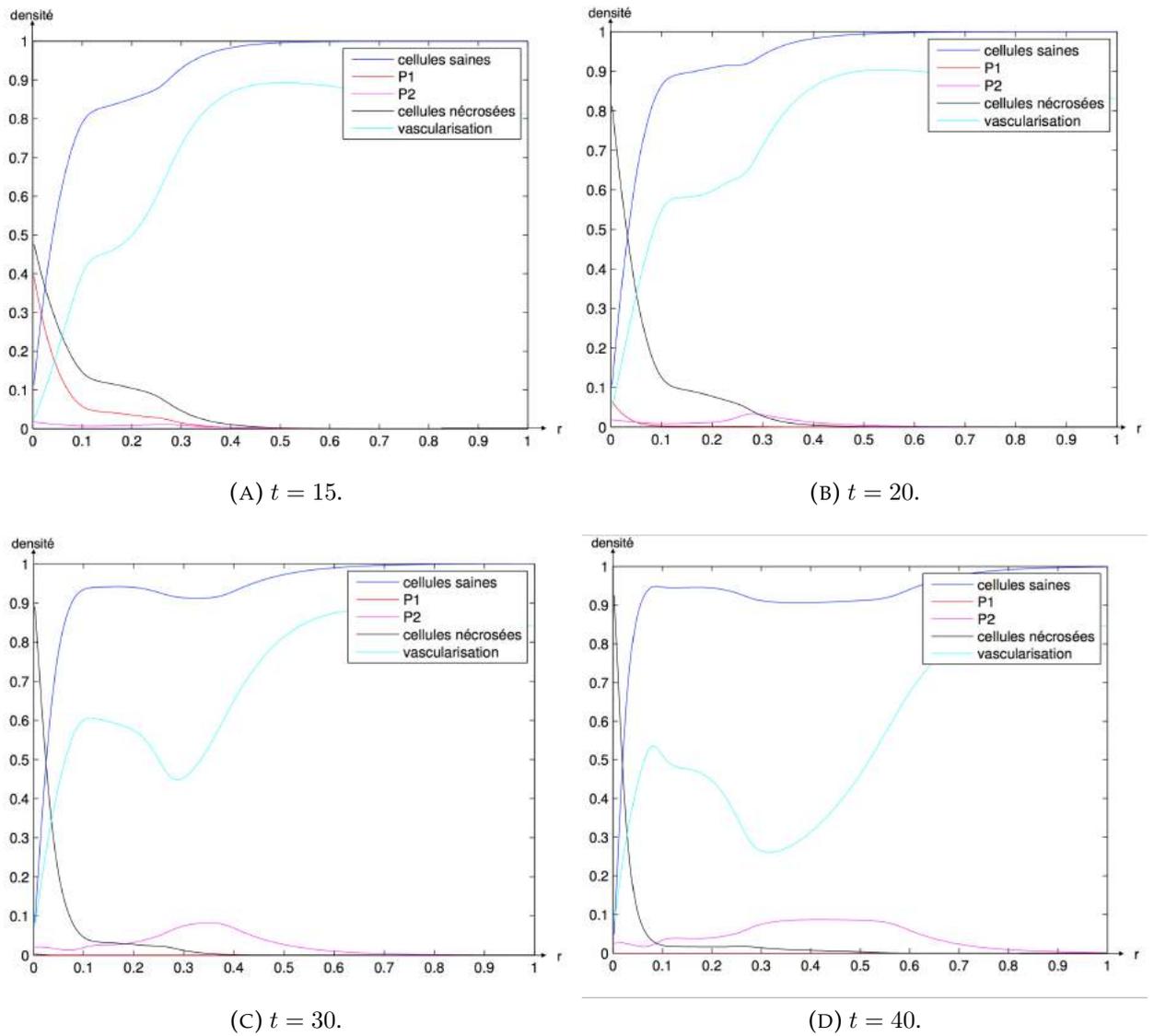


FIGURE 3.6 – Évolution des différentes densités cellulaires au cours du temps.

On observe alors l'apparition d'un coeur nécrotique au centre de la tumeur, comme on le voit très souvent sur les images médicales, ainsi que l'émergence des cellules P_2 résistantes au traitement, et leur répartition au sein de la tumeur.

3.2.3 Etude des différents indicateurs d'évolution tumorale

Actuellement, les médecins utilisent le critère RECIST (pour rappel, il s'agit du plus grand diamètre de la tumeur, cf figure 1.8) pour suivre l'évolution d'une tumeur. Ce critère a l'avantage d'être facilement utilisable et reproductible. En revanche, ce n'est probablement pas le plus adapté au suivi précis de la croissance tumorale. Le but de cette étude est donc de comparer plusieurs critères d'évolution tumorale et de voir si l'un d'eux paraît plus pertinent pour voir apparaître au plus tôt l'émergence de la résistance au traitement.

Les critères qui seront testés et comparés dans cette partie sont les suivants :

- aire de la tumeur ;
- masse de la tumeur sans les cellules nécrosées, *i.e.* $\int P_1 + P_2$;
- masse de la tumeur avec les cellules nécrosées, *i.e.* $\int P_1 + P_2 + \mathcal{N}$;
- moment d'ordre 2 de la tumeur : $\int_{\Omega} r^2 (\int P_1 + P_2 + \mathcal{N}) dr$.

Bien évidemment, de nombreux autres critères auraient pu être testés, mais le but de cette étude est de ne s'intéresser qu'à des critères relativement simples à calculer. On remarquera que le critère d'aire de la tumeur correspond au critère RECIST au carré, à un coefficient près, dans le cas de tumeurs sphériques.

La figure 3.7 représente l'évolution des différents critères cités ci-dessus au cours du temps.

Dans la figure 3.7, le temps T1 représente le début de la croissance de la tumeur après le début du traitement au temps $t = 10$. Or aucun des critères proposés ne semble indiquer de manière précoce cette reprise de croissance.

Par ailleurs, même si le critère de masse sans nécrose semblait être le plus adapté, le calculer serait une étape difficile. En effet, il faudrait être capable de segmenter la tumeur, mais aussi la partie de la tumeur contenant les cellules nécrosées. Or, obtenir une telle segmentation précise d'une tumeur est infaisable en routine clinique et de toute façon, la détermination exacte des tissus nécrosés grâce à l'imagerie est pour l'instant illusoire.

3.2.4 Sensibilité au traitement

La sensibilité au traitement correspond, en d'autres termes, à la dose de traitement donné par le médecin. Il s'agit du paramètre δ dans le modèle (3.9).

Tout comme nous nous sommes demandé si un critère de suivi était plus indiqué qu'un autre ; il semble logique de se demander comment la sensibilité au traitement intervient dans l'évolution de la tumeur et des différents critères précédents. Bien évidemment, nous ne prenons pas en compte les effets secondaires dont pourrait souffrir le patient suite à une sensibilité trop forte, c'est-à-dire suite à une toxicité du médicament en question.

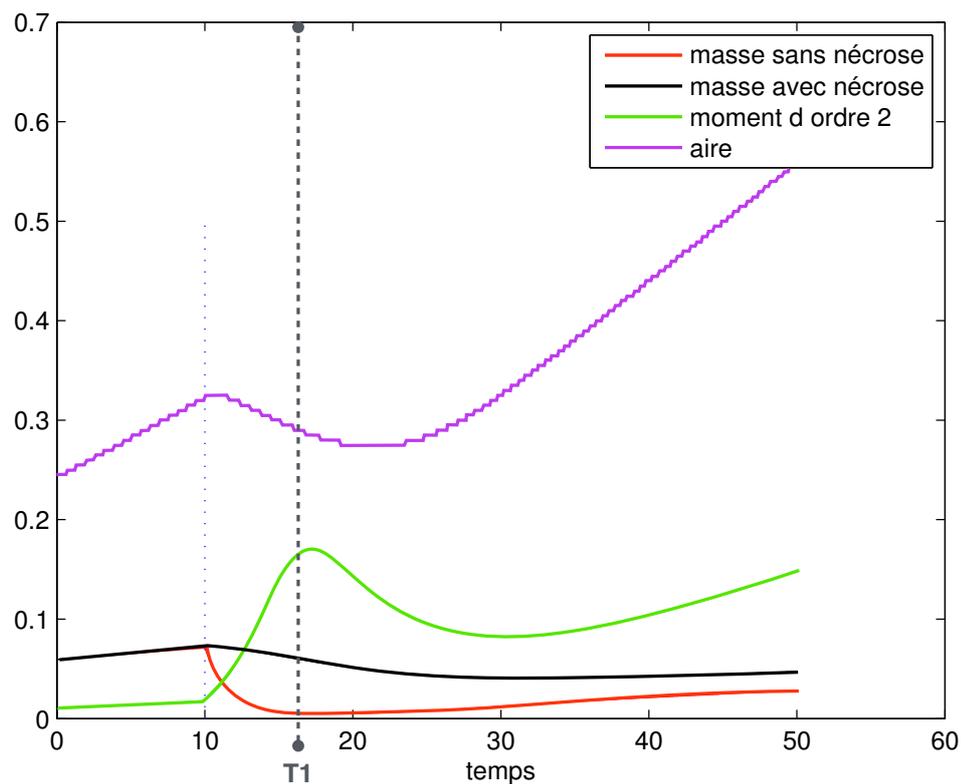


FIGURE 3.7 – Évolution des différents critères au cours du temps.

La figure 3.8 représente l'évolution des différents critères en fonction de la sensibilité à un temps donné. Ce temps est pris volontairement loin du début du traitement, afin de voir l'effet à long terme ; et avant le temps d'explosion de la taille de la tumeur, puisque c'est l'effet avant la résistance au traitement qui nous intéresse.

On remarque alors que l'aire de la tumeur et la masse avec nécrose décroissent quand la sensibilité augmente. Cependant, à partir d'une sensibilité égale à 0.3, ces deux critères semblent être constants. En revanche, on peut voir sur la figure 3.8 que la masse sans nécrose atteint son minimum pour une sensibilité qui est loin d'être maximale.

Il semblerait donc, d'après ce graphique, qu'un patient ait tout intérêt à recevoir une petite dose de traitement plutôt qu'une dose trop importante. Cela empêcherait les cellules cancéreuses résistantes au traitement de proliférer trop vite. Biologiquement, ceci s'expliquerait par le fait que si le traitement est "trop" efficace, les cellules P_1 seraient vite éliminées, ce qui laisserait de la place pour le développement des cellules résistantes qui, elles, ne pourraient pas être tuées par le traitement. La tumeur n'aurait alors plus aucune résistance à sa croissance.

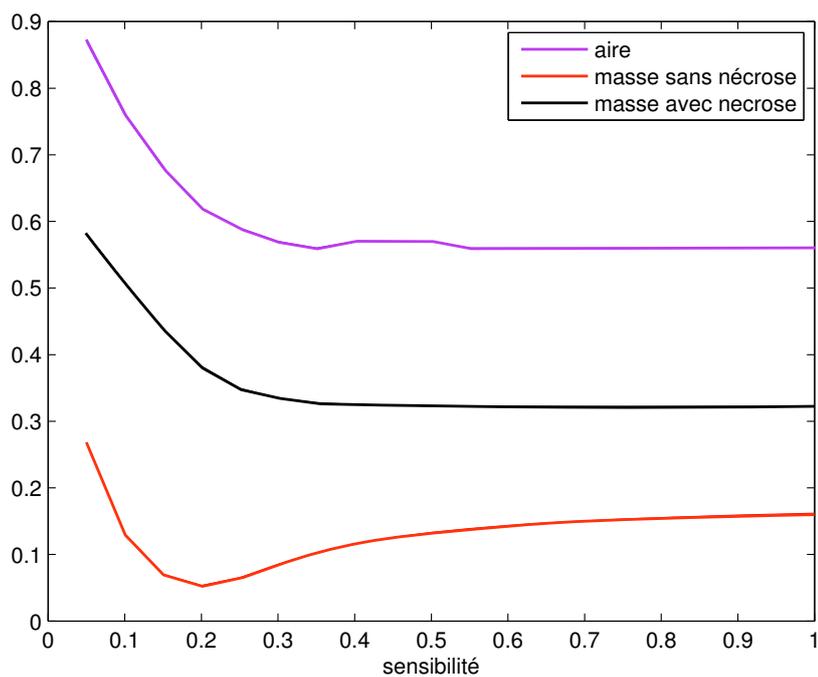


FIGURE 3.8 – Évolution des différents critères en fonction de la sensibilité.

Évidemment, ces résultats sont issus d'une modélisation très simplifiée sans utilisation de données cliniques et doivent à ce titre être sérieusement modulés. Il s'agit néanmoins d'une piste à explorer.

Conclusion

Le modèle utilisé dans ce chapitre a l'avantage d'**inclure un côté spatial à la modélisation**, ce qui permet de se représenter plus facilement l'évolution des tumeurs, mais surtout de pouvoir connaître les densités des différentes espèces cellulaires au sein d'une tumeur en tout temps.

Cela a permis d'étudier différents critères de suivi de l'évolution d'une tumeur. De cette étude est ressorti le fait qu'un des critères : **la masse sans nécrose de la tumeur, permet de voir apparaître l'émergence de la résistance au traitement avant les autres critères**. Cependant, les méthodes de calcul des différents critères ne sont pas toutes aussi simples. Autant le critère RECIST est un critère simple d'obtention pour le médecin, autant la masse de la tumeur nécessite de contourner la tumeur sur toutes les coupes des images médicales, avant de calculer cette masse. Le critère de masse sans nécrose, quant à lui, est très compliqué à obtenir car il nécessite le tri entre tissu tumoral et tissu nécrosé. Il semblerait donc intéressant de réaliser une analyse de texture de la tumeur afin de voir apparaître plus facilement la nécrose. Ce travail a été amorcé dans [50].

Enfin, l'étude de la sensibilité au traitement a permis de montrer que **le fait d'augmenter la sensibilité n'implique pas forcément une diminution de la taille de la tumeur ou encore un temps d'explosion plus tardif**. Au contraire, il semble y avoir une dose moyenne permettant de contenir la taille de la tumeur sous un certain seuil, ce qui permet de contrôler la tumeur plus longtemps et donc de repousser le temps d'explosion.

L'étude des GIST est donc difficile du fait de la résistance aux traitements de ce type de tumeurs. En effet, l'augmentation de la taille des tumeurs lors de l'émergence de la résistance aux traitements est tellement importante et soudaine que le modèle créé ne permet pas de prédire avec suffisamment de précision quand aura lieu ce phénomène. **Rapprocher ce phénomène de la texture de la tumeur pourrait permettre d'améliorer la modélisation des GIST mais également d'autres types de tumeurs présentant de l'hétérogénéité tumorale, comme le cancer du rein, et ainsi de prédire avec plus de précision le début de la résistance au traitement.**

Conclusion de la partie I

Les métastases de GIST au foie se caractérisent par une multitude de données scanner pendant le traitement de cette pathologie puis dans la phase d'échappement. Même s'il s'agit d'un avantage, cela ne suffit pas, et il faut envisager de s'intéresser à la texture des tumeurs afin de poursuivre l'étude que nous avons menée.

Le schéma 3.9 représente l'ensemble des résultats et des problèmes que nous avons étudiés au sein de la partie I.

Système EDO de GIST avec traitement

$$\begin{cases} \frac{dP_1}{dt} = \gamma_p(\mathcal{M})P_1 - \gamma_m(\mathcal{M})P_1 - \delta\mathcal{M}P_1\mathbf{1}_{t>T_{trait}}, \\ \frac{dP_2}{dt} = \gamma_p(\mathcal{M})P_2 - \gamma_m(\mathcal{M})P_2, \\ \frac{d\mathcal{M}}{dt} = \alpha\left(1 - \frac{\gamma_p}{\gamma_0}\right)(P_1 + P_2)^{2/3} - \beta\mathcal{M}\frac{\gamma_p}{\gamma_0}(P_1 + P_2)^{1/3}. \end{cases}$$

On peut fiter les données patients, mais on ne peut pas espérer anticiper l'échappement de la tumeur.

Complexification du modèle : ajout de l'aspect spatial.

Système EDP de GIST avec traitement

$$\begin{cases} \partial_t P_1 + \nabla \cdot (\vartheta P_1) = (\gamma_p(\mathcal{M}) - \gamma_m(\mathcal{M}))P_1 - \delta\mathcal{M}P_1\mathbf{1}_{t>T_{trait}}, \\ \partial_t P_2 + \nabla \cdot (\vartheta P_2) = (\gamma_p(\mathcal{M}) - \gamma_m(\mathcal{M}))P_2, \\ \partial_t \mathcal{S} + \nabla \cdot (\vartheta \mathcal{S}) = -\gamma_m(\mathcal{M})\mathcal{S}, \\ \partial_t \mathcal{N} + \nabla \cdot (\vartheta \mathcal{N}) = \gamma_m(\mathcal{M})(\mathcal{S} + P_1 + P_2) + \delta\mathcal{M}P_1\mathbf{1}_{t>T_{trait}} - \mu\mathcal{M}\mathcal{N}, \\ \nabla \cdot \vartheta = \gamma_p(P_1 + P_2) - \mu\mathcal{M}\mathcal{N}, \\ \partial_t \xi(t) = \alpha \left[\int_{\Omega} \left(1 - \frac{\gamma_p}{\gamma_0}\right) (P_1 + P_2) \right] - \lambda \xi(t), \\ \partial_t \mathcal{M} = \frac{\xi(t)}{\xi(t) + 1} S \left(1 - \frac{\mathcal{M}}{\mathcal{M}_{max}}\right) - \nu(P_1 + P_2)\mathcal{M}, \end{cases}$$

On peut fiter les données patients, mais on ne peut pas espérer anticiper l'échappement de la tumeur.

Nécessité de regarder la texture des tumeurs pour anticiper l'échappement de la tumeur.

FIGURE 3.9 – Résumé des résultats de la partie I.

Deuxième partie

MODÉLISATION DU SUIVI EN PET-SCAN DE LA RÉPONSE À LA RADIOTHÉRAPIE DE TUMEURS COLORECTALES

Introduction

Les cancers du côlon et du rectum étant assez semblables de par leur apparition, leur dépistage et leur diagnostic, l'habitude a été prise de parler de manière générale de cancer colorectal. Cependant, la prise en charge de ces deux cancers est totalement différente.

Une rapide présentation de ces deux pathologies est faite avant d'introduire les enjeux de cette partie. Le lecteur souhaitant plus d'informations sur ce sujet pourra se référer à [31].

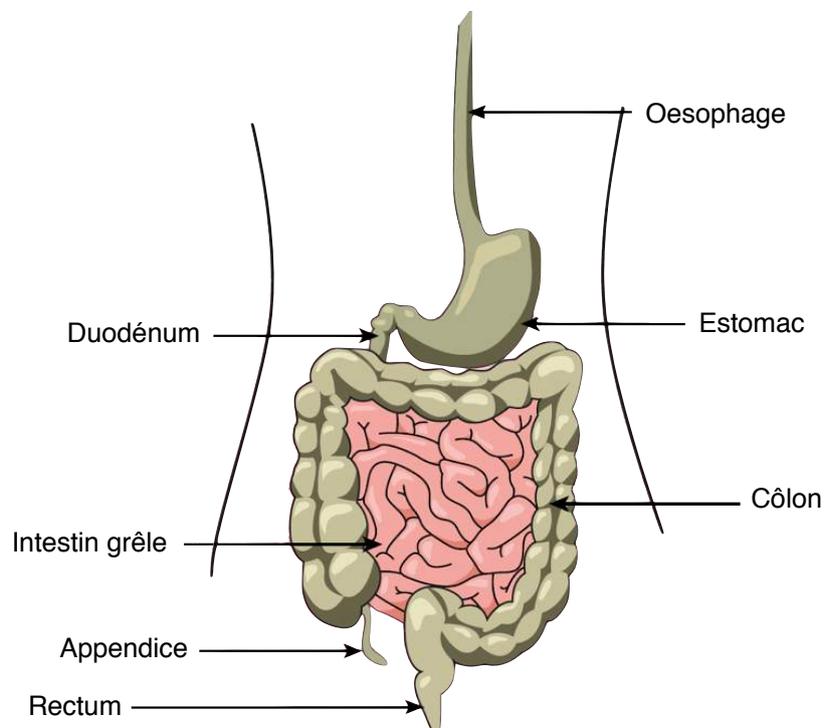


FIGURE 3.10 – Schéma d'une coupe anatomique du système digestif. Source : santé-médecine.net

- **Causes et apparition**

Les parois internes du côlon et du rectum contiennent toutes deux différents types de cellules qui peuvent être, chacune, à l'origine d'une forme de cancer :

- Les cellules formant les glandes de Lieberkühn¹ qui tapissent la paroi interne du côlon et du rectum. Cette forme de cancer, appelé adénocarcinome, est la plus courante et représente environ 90 % des cancers colorectaux.
- Les cellules nerveuses digestives qui sécrètent des hormones ou des neurotransmetteurs. On parle alors de carcinoïdes.

En se multipliant, ces cellules vont créer des polypes - également appelés adénomes - sortes de petites excroissances charnues qui se développent à l'intérieur du côlon ou du rectum. De 30 à 50 % des individus des pays industrialisés vont développer des polypes au cours de leur vie. Les facteurs environnementaux et alimentaires semblent jouer un rôle dans leur apparition, mais les causes exactes sont encore mal connues. Alors que la plupart des cas de polypes sont bénins, certains peuvent tout de même dégénérer en cancer.

On estime aujourd'hui que 85 à 90 % des cancers sont évités grâce à l'ablation des polypes lors de leur dépistage et que 80 % des tumeurs colorectales naissent à partir d'un polype bénin qui n'a pas été excisé.

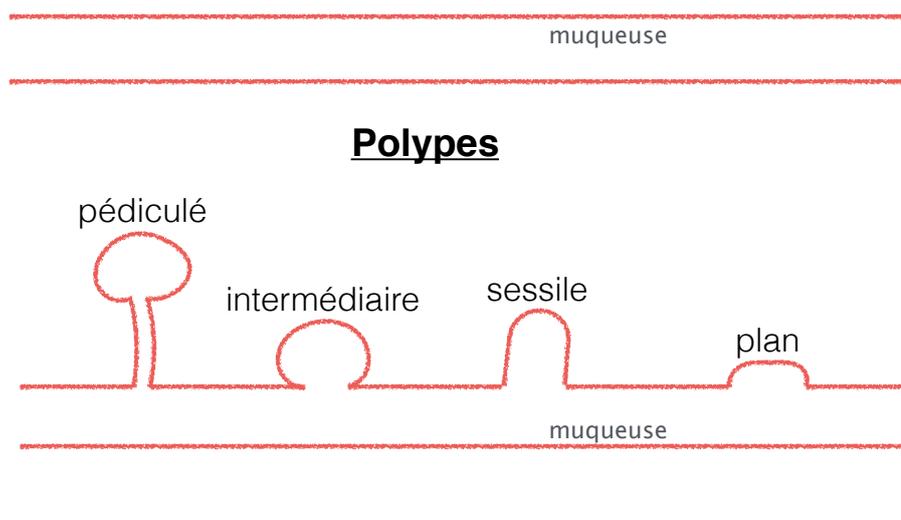


FIGURE 3.11 – Schéma des différents polypes colorectaux

• Développement du cancer colorectal

Si les polypes ne sont pas enlevés, ils peuvent se transformer en tumeurs. Dans ce cas, le cancer est déclaré et si il n'est pas traité, il évolue en suivant les cinq stades suivants :

- * stade 0 : certaines cellules du polype se transforment en cellules cancéreuses. La tumeur se limite au polype et n'a pas encore atteint la muqueuse.

1. leur rôle est de sécréter, dans la lumière intestinale, un mélange d'eau et de mucus permettant le transport dans le côlon et le rectum.

- * stade 1 : Les cellules cancéreuses ont atteint la base du polype et commencent à attaquer la paroi du côlon ou du rectum.
- * stade 2 : La tumeur a envahi les ganglions lymphatiques et les vaisseaux sanguins avoisinants.
- * stade 3 : La tumeur s'est créé son propre réseau de vaisseaux sanguins.
- * stade 4 : Le cancer s'est propagé à d'autres parties de l'organisme grâce à des métastases.

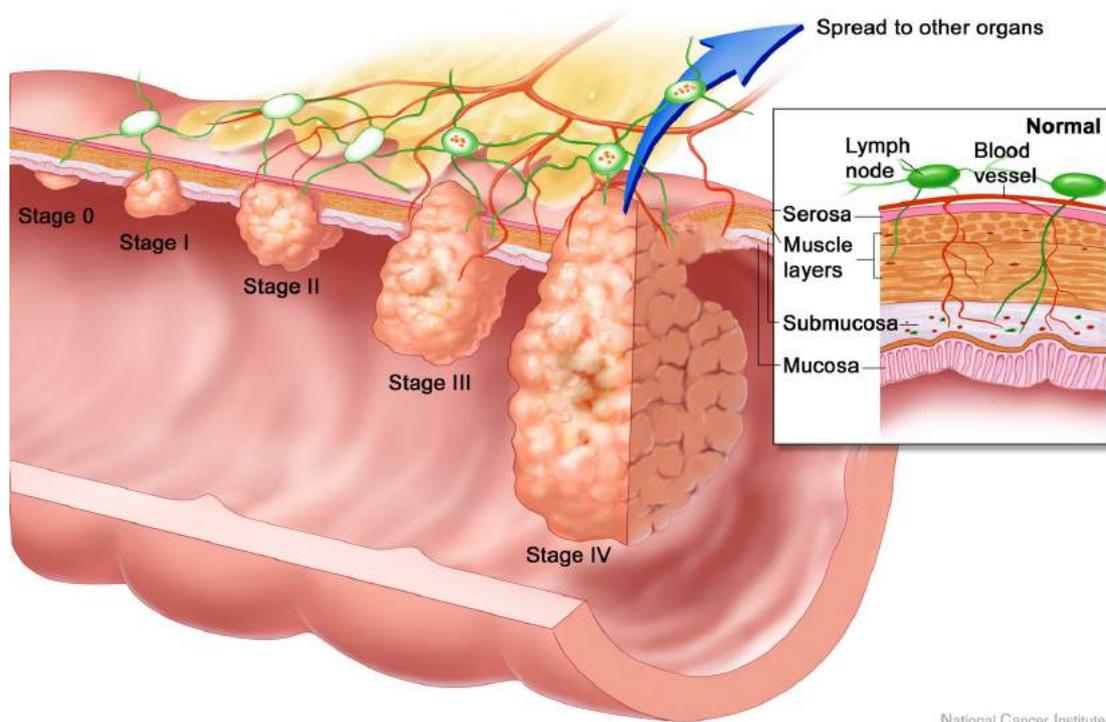


FIGURE 3.12 – Schéma des différents stades de l'évolution du cancer colorectal. Source : National cancer institute

- **Les traitements**

Même si le côlon et le rectum semblent très proches tant au niveau anatomique qu'au niveau de leur localisation, ils présentent tous deux des spécificités qui font que les traitements sont complètement différents.

Tout d'abord, la seule manière de guérir définitivement ces cancers est la chirurgie avec l'ablation de la tumeur. Si la tumeur est détectée dans les premiers stades, elle n'aura pas encore métastasé. Il sera alors possible d'opérer directement : dans ce cas, le chirurgien enlèvera la totalité de la tumeur pour s'assurer qu'il n'y ait pas de rechute due à la repousse de celle-ci.

Cependant, lorsque la tumeur est trop grosse et qu'elle a déjà envahi les organes avoisinants, il faut faire réduire sa taille avant de pouvoir opérer le patient. C'est ici que les différences entre cancer du côlon et cancer du rectum apparaissent.

- ★ Dans le cas du cancer du côlon, la chimiothérapie est la seule solution pré-opératoire. En effet, le côlon est trop fragile pour supporter une radiothérapie, les rayons risquant de perforer la paroi. Lorsque la taille de la tumeur a suffisamment diminué suite à la chimiothérapie, les médecins peuvent planifier une chirurgie. Celle-ci consiste à réséquer la zone malade du côlon en prenant des marges de sécurité de 5 cm autour de la tumeur et d'effectuer directement une anastomose². Ces marges permettent d'enlever les ganglions adjacents de la tumeur afin de pouvoir les analyser et vérifier qu'ils ne sont pas cancéreux.
- ★ Dans le cas du cancer du rectum, la radiothérapie est possible dans certains cas puisque la paroi du rectum est plus résistante. L'avantage de la radiothérapie est de pouvoir orienter les rayons vers la partie cancéreuse.

Cependant, selon la localisation de la tumeur dans le rectum, cette radiothérapie n'est pas possible. En effet, afin d'être sûr de pas provoquer une perforation du côlon ou d'endommager le sphincter anal (afin d'éviter l'incontinence), les médecins prennent une marge d'environ 10 cm autour de la tumeur. Cela signifie que la tumeur doit être à plus de 10 cm du sphincter dans un sens et à plus de 10 cm du côlon dans l'autre sens. Si ces marges le permettent, alors la radiothérapie va permettre de diminuer la taille de la tumeur afin de réaliser une anastomose. Dans le cas contraire, c'est la chimiothérapie qui sera utilisée. Par ailleurs, de plus en plus, les médecins couplent la radiothérapie avec une chimiothérapie, afin de faire diminuer encore plus la taille de la tumeur avant la chirurgie.

● Fréquence et survie

La présence de polypes chez l'être humain dans les pays occidentaux est très fréquente et augmente avec l'âge : alors que seulement 7 % de la population entre 45 à 49 ans est touchée, on estime à 33 % la proportion d'individus atteints de polypes entre 65 et 74 ans.

Cependant, sur 1000 polypes, 25 seulement évolueront en cancer, et ceci dans un délai de 10 à 15 ans. L'importance du dépistage des polypes par coloscopie, permettant de retirer les polypes pédiculés pendant l'examen, est donc très important afin de limiter les chances d'apparition du cancer.

En cas de cancer déclaré, si celui-ci est découvert lors du premier stade, les chances de survie du patient sont de plus de 99 %. En revanche, si

2. Il s'agit de réaliser une connexion entre deux organes ou deux parties d'organes. Dans le cas du côlon, lorsqu'une partie du côlon est réséquée, les deux extrémités restantes sont raccordées par couture ou par agrafes

la découverte est plus tardive alors la maladie devient plus difficile à guérir : la survie globale n'est que de 35 % à cinq ans.

Au vu du taux de survie relativement faible de ce type de cancer, il semble important de chercher à comprendre comment évoluent les tumeurs avec ou sans traitement. Nous nous intéresserons en particulier à la radiothérapie comme traitement, ce qui explique que par la suite, nous nous limiterons au cancer du rectum.

Par ailleurs, nous allons chercher à adapter le modèle d'évolution tumorale que nous allons créer à chaque patient. Afin d'être le plus précis possible et donc d'avoir le maximum d'information sur la tumeur, nous avons décidé de prendre en compte les examens d'imagerie fonctionnelle réalisés par le patient. Pour rappel, l'imagerie fonctionnelle s'intéresse au métabolisme et au fonctionnement des organes alors que l'imagerie anatomique a pour but de mettre en avant la structure, la forme et les limites des organes. Dans notre cas, nous étudierons en particulier le PET-scan comme examen d'imagerie fonctionnelle. Dans le même esprit que les travaux de [48] sur les métastases pulmonaires, nous nous posons les questions suivantes :

connaissant au minimum deux examens d'un patient, peut-on prédire la réponse de sa tumeur à la radiothérapie à court terme ? Si oui, peut-on envisager d'améliorer le traitement ? Qu'en est-il de la prédiction à long terme ?

Afin de répondre à ces questions, nous mettrons en place un modèle mathématique de croissance naturelle (*i.e.* sans traitement) dans la première partie 4.1 de ce chapitre. Puis, la partie 4.2 sera dédiée à l'interprétation et la prise en compte de l'examen du PET-scan dans notre modèle. Enfin, la dernière partie 5 de ce chapitre aura pour but d'adapter le modèle à chaque patient en optimisant les paramètres du modèle couplé d'évolution tumorale et de PET-scan.

Cependant, comme nous le verrons, le modèle développé ne semble pas être identifiable avec les données dont nous disposons (*i.e.* il n'est pas possible de le personnaliser). Nous simplifions alors ce modèle afin de trouver une méthode mathématique relativement rapide permettant l'obtention des paramètres lors de la phase d'optimisation du modèle à chaque patient. La méthode obtenue et les cas cliniques étudiés sont présentés dans le chapitre 6.

Chapitre 4

Étude d'un modèle de croissance tumorale et de PET-scan

Dans un premier temps, notre objectif est de décrire un modèle de croissance tumorale dans le cas du cancer du rectum.

Ce modèle sera couplé avec le modèle de PET-scan qui sera décrit dans la section 4.2. Il est donc nécessaire que ce modèle soit particulièrement réaliste au niveau de la biologie pour que la modélisation du PET-scan ne pâtisse pas d'un manque d'information concernant la croissance tumorale. De plus, ce modèle devra rester suffisamment simple pour que lors de l'étude clinique, il puisse être optimisé sur chaque patient.

Enfin, le modèle ici présenté est largement inspiré du modèle de croissance tumorale décrit dans le chapitre 3. Cependant, pour ne pas sans cesse se référer à ce chapitre, la modélisation a été entièrement reprise, ce qui peut entraîner certaines redondances pour un lecteur averti.

4.1 Présentation générale du modèle

4.1.1 Modélisation mathématique

Les hypothèses indispensables à la modélisation et inspirée de [19] sont les suivantes :

- Alors que certains modèles utilisent une vision discrète de la tumeur, c'est à dire que chaque cellule est représentée, nous ne considérerons dans notre cas que des densités de cellules. Cela permet d'éviter les calculs numériques trop lourds, puisque une tumeur représente à elle seule quelques milliards de cellules.
- Nous prenons le parti de ne considérer qu'un seul type de cellules cancéreuses. En effet, on aurait pu séparer les cellules cancéreuses proliférantes et les cellules cancéreuses quiescentes¹, mais il nous paraît plus intéressant de considérer qu'elles peuvent passer continument d'un état à un autre, puisque ceci dépend en grande partie des nutriments dont

1. terme désignant les cellules qui par manque de nutriments se mettent en arrêt de mitose afin de garder le peu de nutriments disponibles pour leur survie.

elles disposent. Par la suite, ces cellules cancéreuses seront appelées \mathbb{P} , et représenteront les cellules proliférantes ainsi que les cellules quiescentes. Nous admettons, par ailleurs, que les cellules nécrosées sont directement éliminées de l'organisme par les vaisseaux sanguins, ce qui implique qu'elles n'apparaîtront pas dans ce modèle.

- Les nutriments permettant à la tumeur de se développer sont acheminés jusqu'à la tumeur grâce aux vaisseaux sanguins présents dans le tissu. Nous ne prenons pas en compte tout autre apport dû à la diffusion des nutriments dans les tissus.
- Nous considérons que les tissus sont incompressibles et que leurs mouvements au sein de l'organisme est uniquement dû à la division cellulaire ou à la mort, comme dans la figure 3.1 du chapitre 3. Nous décrivons ce mouvement par un transport de cellules à la vitesse ϑ .

Enfin, on considère Ω le domaine étudié, n_Ω la normale extérieure et $[0, T]$ le domaine temporel maximal.

* Angiogenèse et vascularisation

Décrire la vascularisation du milieu permet de décrire l'évolution cellulaire. C'est en effet grâce à cette première que nous pouvons comprendre la manière dont les nutriments, principaux acteurs de la croissance tumorale, arrivent jusqu'aux cellules.

Cependant, dans le cas d'un milieu tumoral, l'angiogenèse, c'est à dire la capacité de l'organisme à créer de nouveaux vaisseaux sanguins, est très importante. Il est donc indispensable de commencer par décrire ce phénomène avant de décrire l'évolution de la vascularisation au sein du domaine Ω .

Le modèle d'angiogenèse et de vascularisation utilisé dans ce chapitre est le même que celui du chapitre 3 de la partie I. Les paragraphes qui suivent sont donc un rappel de ce qui a été présenté dans le chapitre précédent.

◆ Angiogenèse

À la fin de la phase avasculaire, les cellules cancéreuses se sont tellement multipliées que l'environnement autour de la tumeur n'est plus viable pour l'ensemble de ces cellules. En effet, le nombre et la taille des vaisseaux sanguins environnants ne sont plus suffisants pour apporter assez de nutriments à toutes les cellules cancéreuses. Les cellules quiescentes encouragent alors l'organisme via différents signaux chimiques, dont le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), à produire de nouveaux vaisseaux sanguins dont le rôle sera d'irriguer directement la tumeur et d'apporter les nutriments manquants au bon développement des cellules quiescentes.

Un schéma représentant le phénomène d'angiogenèse et son évolution est disponible à la figure 3.3.

Nous admettons par la suite, par mesure de simplification, que c'est la concentration en VEGF qui détermine l'évolution de la vascularisation autour et dans la tumeur. Nous introduisons alors la variable $\xi(t)$, un indicateur de la densité de VEGF qui correspond à une version très simplifiée de la concentration du signal chimique sécrété par les cellules hypoxiques.

Il est évidemment possible de modéliser de manière plus précise l'angiogénèse, comme dans [23]. Cependant, toujours dans le but de pouvoir adapter notre modèle à chaque patient, nous prenons le parti d'utiliser une modélisation très simple du phénomène. En particulier, $\xi(t)$ sera représentée par un scalaire qui sera réparti uniformément dans le domaine Ω .

On pose alors :

$$\partial_t \xi = \alpha \left[\int_{\Omega} \left(1 - \frac{\gamma_p}{\gamma_0} \right) \mathbb{P} \right] - \lambda \xi. \quad (4.1)$$

Le premier terme correspond à la création de vascularisation grâce au VEGF produit par les cellules quiescentes, dont la densité des cellules est donnée par la formule : $\int_{\Omega} \left(1 - \frac{\gamma_p}{\gamma_0} \right) \mathbb{P}$. Les grandeurs γ_p et γ_0 sont définies en (4.3).

Le deuxième terme, quant à lui, exprime l'élimination naturelle du signal chimique par l'organisme.

◆ Vascularisation

Sous le terme vascularisation, que nous noterons \mathcal{M} , nous définissons à la fois la quantité de nutriments disponibles et la proportion de vaisseaux sanguins. Il s'agit d'une grandeur scalaire, qui sera calculée en chaque point du domaine Ω .

\mathcal{M} évolue grâce au fait qu'il y a création de nouveaux vaisseaux sanguins là où il y a besoin de plus de nutriments, *i.e.* là où sont les cellules quiescentes, mais également par le fait que les cellules cancéreuses proliférantes dégradent naturellement les vaisseaux préexistants en grossissant et en se multipliant.

Afin de simplifier le modèle, nous admettons par la suite que la vascularisation n'est pas transportée, et que les nutriments ne sont pas diffusés. Il s'agit d'une simplification du point de vue de la biologie, mais cela reste une description pertinente de l'évolution du phénomène.

La vascularisation est donc définie par l'équation suivante :

$$\partial_t \mathcal{M} = \underbrace{\beta \left(1 - \frac{\gamma_p}{\gamma_0} \right) \xi \mathbb{P}}_{\text{effet du VEGF au niveau des cellules quiescentes}} - \underbrace{\eta \mathbb{P} \mathcal{M}}_{\text{dégradation par la tumeur}}. \quad (4.2)$$

* Évolution cellulaire

Afin de se limiter à l'étude d'un seul traitement dans la suite de ce travail, nous ne prendrons pas en compte les patients suivant une chimiothérapie en plus de la radiothérapie dans le cas du cancer du rectum.

Dans ce cas, le patient peut soit être opéré afin de procéder à l'ablation de sa tumeur, soit subir une radiothérapie pour diminuer la taille de sa tumeur. Sur cette échelle de temps, il n'est pas aisé de détecter une résistance acquise à la radiothérapie. Nous choisissons donc de ne considérer qu'une population de cellules proliférantes.

Le domaine Ω n'est donc composé que de ces cellules cancéreuses \mathbb{P} et de cellules saines \mathcal{S} . Les cellules saines ont, pour leur part, la particularité suivante : la mort naturelle de ces cellules est compensée par la création de nouvelles cellules grâce à la mitose. Il s'agit du cycle naturel de l'organisme.

En revanche, les cellules cancéreuses ont une fréquence de mitose bien plus importante que les cellules saines. Elles se reproduisent donc plus vite que les cellules saines lorsqu'elles sont dans de bonnes conditions environnementales. Or en se reproduisant, elles consomment les nutriments disponibles dans leur environnement proche et créent donc un besoin en ressources énergétiques plus important là où elles se situent. Si l'apport de l'organisme en nutriments à cette endroit n'est pas suffisant, les cellules n'ont alors plus assez de ressources pour se diviser. Elles deviennent donc quiescentes et peuvent mourir d'hypoxie si elles n'ont pas assez de nutriments pour survivre.

Afin de définir les proportions de cellules cancéreuses qui prolifèrent et les proportions de celles qui meurent par hypoxie, nous définissons un coefficient de prolifération cellulaire $\gamma_p(\mathcal{M})$ et un coefficient de mort par hypoxie $\gamma_m(\mathcal{M})$.

Pour cela, nous rappelons que si la tumeur n'est pas suffisamment approvisionnée en nutriments, alors les cellules quiescentes vont mourir et les cellules proliférantes ne vont pas beaucoup se multiplier, alors qu'en revanche, si la tumeur est bien approvisionnée, il a peu de cellules quiescentes et les cellules proliférantes ont tout loisir de se multiplier à foison.

Nous définissons donc un seuil (appelé seuil d'hypoxie) dans la vascularisation en dessous duquel la tumeur est en hypoxie et au dessus duquel, l'environnement de la tumeur est favorable à la multiplication des cellules cancéreuses. Nous appelons ce terme : \mathcal{M}_{hyp} .

Les coefficients γ_p et γ_m sont définis comme dans (2.2), c'est-à-dire :

$$\gamma_p(\mathcal{M}) = \gamma_0 \frac{1 + \tanh(K(\mathcal{M} - \mathcal{M}_{hyp}))}{2}, \quad (4.3)$$

$$\gamma_m(\mathcal{M}) = \gamma_1 \frac{1 - \tanh(K(\mathcal{M} - \mathcal{M}_{hyp}))}{2}, \quad (4.4)$$

avec :

- γ_0 : taux de mitose maximal ;
- γ_1 : taux de mort naturelle maximal ;

- \mathcal{M}_{hyp} : vascularisation seuil en dessous de laquelle il y a hypoxie ;
- K : constante de raideur de la tangente hyperbolique.

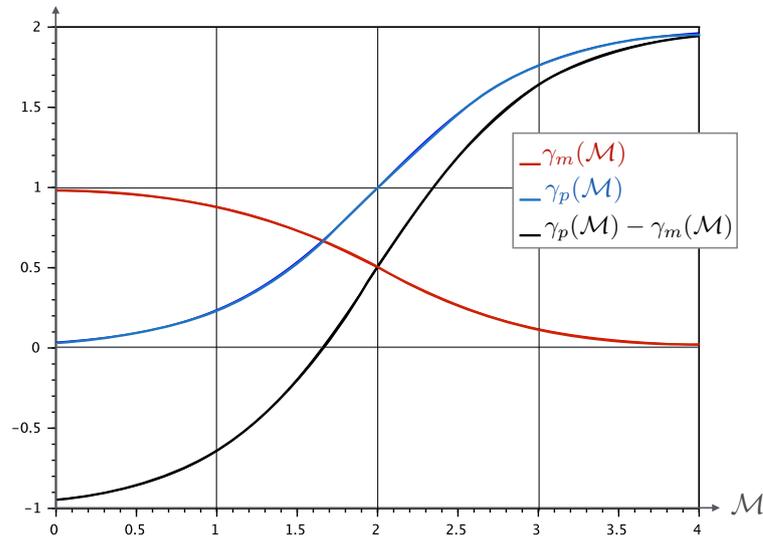


FIGURE 4.1 – Représentation graphique des coefficients γ_p et γ_m dans le cas où : $\gamma_0 = 1$, $\gamma_1 = 2$, $\mathcal{M}_{hyp} = 1.5$ et $K = 1$.

La figure 4.1 représente en fonction de la valeur de \mathcal{M} l'évolution des deux coefficients γ_m et γ_p . Elle illustre en particulier le fait que si \mathcal{M} est beaucoup plus petit que \mathcal{M}_{hyp} , alors le coefficient de mort par hypoxie sera plus élevé que le coefficient de prolifération, ce qui correspond au fait que dans ce cas, les cellules cancéreuses auront plus tendance à mourir qu'à se diviser par mitose. Dans la suite, nous prendrons $K = 5$, ce paramètre ayant été fixé de manière empirique.

Les cellules cancéreuses, sur chaque voxel de Ω , peuvent donc évoluer de trois manières possibles : proliférer, mourir par hypoxie, ou encore se déplacer à cause de la mitose et de l'hypothèse d'incompressibilité. En effet, pendant la mitose, les cellules se poussent les unes sur les autres pour avoir la place de se diviser. L'hypothèse d'incompressibilité impose que sous cette pression, les cellules se déplacent et ne soient pas juste comprimées. Le schéma 3.1 illustre ce propos.

C'est ce déplacement qui engendre un terme de transport dans les équations suivantes :

$$\partial_t \mathbb{P} + \underbrace{\nabla \cdot (\vartheta \mathbb{P})}_{\text{mouvement cellulaire}} = \underbrace{\gamma_p \mathbb{P}}_{\text{mitose}} - \underbrace{\gamma_m \mathbb{P}}_{\text{mort par hypoxie}} \quad (4.5)$$

De la même manière, les cellules saines \mathcal{S} , à l'échelle du domaine Ω et de l'échelle de temps qui nous intéresse, compensent leur mort naturelle par la création de nouvelles cellules, d'où :

$$\partial_t \mathcal{S} + \underbrace{\nabla \cdot (\vartheta \mathcal{S})}_{\text{mouvement cellulaire}} = 0. \quad (4.6)$$

Enfin, comme nous avons fait l'hypothèse d'incompressibilité des cellules, la densité totale de cellules se doit d'être constante, ce qui impose l'équation suivante :

$$\mathcal{S} + \mathbb{P} = 1. \quad (4.7)$$

* Mouvement cellulaire

Afin de fermer notre système d'équation, nous allons chercher à définir la vitesse ϑ du mouvement des cellules.

Une des méthodes existantes pour calculer cette vitesse est d'utiliser les images médicales. En effet, le flot optique (voir [44]) permet de déterminer la vitesse de déplacement des cellules entre deux examens, comme dans [55]. Cette méthode, très pratique, a néanmoins l'inconvénient d'imposer que la vitesse de déplacement obtenue soit constante entre chaque examen. Lorsque les examens sont très rapprochés, une telle approximation est réaliste au niveau de la biologie. Dans le cas du cancer du rectum, les examens sont souvent espacés de quelques mois. Cette durée est malheureusement trop longue pour que l'approximation de la vitesse constante soit pertinente. La méthode de flot optique a donc été abandonnée.

Nous avons alors pris le parti d'utiliser, comme dans le chapitre 3, une loi de Darcy afin de décrire la vitesse ϑ . Le détail de la résolution de l'équation sur ϑ est décrit ci-dessous.

L'équation (4.7) nous permet d'obtenir une condition sur la divergence de cette vitesse en additionnant les équation (4.5) et (4.6).

Nous obtenons alors :

$$\nabla \cdot \vartheta = (\gamma_p - \gamma_m)\mathbb{P}. \quad (4.8)$$

Comme le déplacement des cellules n'est dû, d'après nos hypothèses, qu'aux forces de pressions induites par la mitose, nous supposons par la suite que la vitesse ϑ suit une loi de Darcy ; c'est-à-dire qu'elle dérive d'une pression. Il existe donc un paramètre k , que nous appellerons porosité, et une pression π tels que :

$$\vartheta = -k\nabla\pi. \quad (4.9)$$

L'utilisation de loi de Darcy revient à dire que lors de la prolifération des cellules tumorales, l'ensemble des cellules est poussé vers l'extérieur, ce qui est

en adéquation avec le modèle précédemment décrit. En revanche, lorsque les cellules meurent, elles sont évacuées de la tumeur par l'organisme. Cela crée un vide qui inverse les forces de pressions et la tumeur se rétracte alors sur elle-même, ce qui est en adéquation avec la réalité biologique.

Par ailleurs, nous considérons que le domaine Ω est suffisamment grand pour que la tumeur soit loin du bord de Ω . Il n'y a donc que des cellules saines au niveau de $\partial\Omega$. Cela implique que les forces de pressions sont nulles à cet endroit, puisque mitose et mort naturelle se compensent.

Au final, on obtient :

$$-k\nabla\pi = \nabla \cdot \vartheta, \quad (4.10)$$

avec les conditions de bords suivantes :

$$\pi|_{\partial\Omega} = 0.$$

* Récapitulatif du modèle

Avec les conditions aux bords données dans la figure 4.2, nous obtenons le modèle suivant qui décrit l'évolution des cellules cancéreuses et saines au sein du domaine Ω .

$$\begin{cases} \partial\mathbb{P} + \nabla \cdot (\vartheta\mathbb{P}) = (\gamma_p - \gamma_m)\mathbb{P}, \\ \partial\mathcal{S} + \nabla \cdot (\vartheta\mathcal{S}) = 0, \\ \nabla \cdot \vartheta = (\gamma_p - \gamma_m)\mathbb{P}, \\ \partial_t\mathcal{M} = \beta \frac{\gamma_p}{\gamma_0} \xi(t)\mathbb{P} - \eta\mathbb{P}\mathcal{M}, \\ \partial_t\xi(t) = \alpha \left[\int_{\Omega} \left(1 - \frac{\gamma_p}{\gamma_0} \right) \mathbb{P} \right] - \lambda\xi(t). \end{cases} \quad (4.11)$$

Le modèle (4.11) est donc un modèle qui dépend des sept paramètres suivants : α , β , η , γ_0 , γ_1 , λ , et \mathcal{M}_{hyp} . Lorsque l'on fait varier ces paramètres, on obtient les différentes évolutions possibles du modèle précédent.

La démonstration de l'existence des solutions pour un système similaire est faite dans [22]. Enfin, les significations biologiques du modèle, des équations et des paramètres, nous imposent par la suite de ne prendre que des valeurs positives pour ces paramètres.

4.1.2 Premières simulations numériques

Comme ce modèle va être utilisé dans le modèle de PET-scan qui sera décrit plus tard dans ce chapitre, il est indispensable de pouvoir retrouver les différents types d'évolutions cliniques des tumeurs du rectum, afin d'en valider la pertinence biologique.

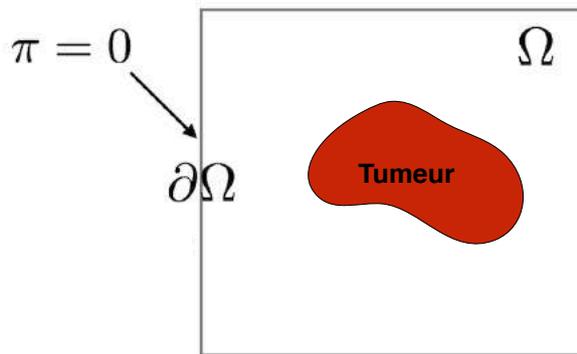


FIGURE 4.2 – Conditions aux bords du domaine.

Il est donc intéressant d'expliquer comment fonctionnent les simulations numériques et quels sont les différents types d'évolutions tumorales que nous pouvons obtenir en faisant varier les paramètres.

* Discrétisation et conditions initiales

Toute la partie implémentation numérique de cette partie, sauf mention contraire, a été réalisé en C++. Cette implémentation s'appuie en grande partie sur la librairie CADMOS contenant de nombreux solveurs destinés à la résolution d'équations classiques de type transport, diffusion... Par ailleurs, la plupart des calculs ont été lancé sur le cluster AVAKAS du Mésocentre de Calcul Intensif Aquitain. Enfin, chaque programme a d'abord été implémenté en deux dimensions, puis une version en trois dimensions a été créé afin de pouvoir s'adapter, lors de la phase d'études cliniques, aux cas où les examens des patients sont réalisés en 3D.

Les images médicales issues des IRM, PET-scans et CT-scans sont toutes basées sur la représentation de volumes à partir de plusieurs images de coupes. Ce principe nous permet d'utiliser une grille cartésienne classique composée de voxels pour la discrétisation en espace. Chaque voxel est alors associé à plusieurs valeurs numériques correspondant aux différentes intensités et densités des grandeurs que nous étudions.

La pression π est calculée au centre des mailles, et les vitesses sont calculées sur les bords des mailles. Quant aux autres grandeurs \mathbb{P} , \mathcal{S} , \mathcal{M} , γ_p , γ_m , elles sont également calculées aux centres des mailles, comme dans la figure 4.3 ci-dessous.

Notre modèle a besoin d'un certain nombre de conditions initiales avant de pouvoir être lancé sur une plateforme de calcul. Nous les détaillons ici.

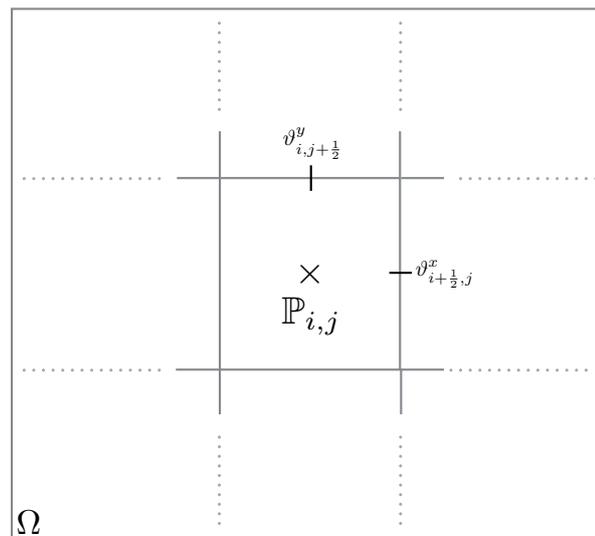


FIGURE 4.3 – Schéma d’une maille de la grille cartésienne utilisée dans le cas 2D et des endroits où sont calculées les différentes grandeurs.

- On initialise de manière arbitraire l’angiogénèse $\xi(t)$ sur tout le domaine Ω à $\xi(t) = 0.1$.
- La densité de cellules tumorales \mathbb{P} provient du premier examen du patient et correspond à l’intensité sur chaque voxel.
- La densité de cellules saines \mathcal{S} est définie en fonction de la densité de \mathbb{P} avec $\mathcal{S}(t = 0) = 1 - \mathbb{P}(t = 0)$.
- La vascularisation est initialisée de la manière suivante : on considère que les cellules saines sont plus vascularisées que les cellules cancéreuses. On pose donc : $\mathcal{M}(t = 0) = \mathcal{S}(t = 0) + 0.8\mathbb{P}(t = 0)$.

* Schémas numériques

Le système d’EDP (4.11) est composé de différentes équations classiques. Nous avons donc choisi de décomposer le problème général grâce à des splitting. Il en découle une succession de problèmes qui, pris indépendamment, sont tous connus : équation de transport, équation de Poisson et EDO.

Par ailleurs, l’utilisation de splitting de Strang [75] assure un schéma d’ordre 2 en temps.

Les différents schémas numériques mis en place sont ceux servant à la résolution de l’équation de transport des densités de cellules tumorales et de cellules saines, de l’équation de Poisson sur la pression, et des équations portant

sur l'angiogénèse et la vascularisation. Ces deux dernières ne présentant aucune difficulté, elles seront traitées grâce à un schéma exponentiel classique. Chacune des deux autres équations va être détaillée dans la suite.

◆ **Schéma numérique utilisé dans la résolution de l'équation de Poisson**

Lorsque l'on remplace l'équation (4.10) dans (4.8), on voit apparaître une équation de Poisson portant sur la pression :

$$\begin{cases} \Delta\pi = -(\gamma_p - \gamma_m)\mathbb{P}. \\ \pi|_{\partial\Omega} = 0. \end{cases} \quad (4.12)$$

On pose par la suite : $\gamma_p - \gamma_m = L$.

Afin de discrétiser les dérivées partielles spatiales intervenant dans le laplacien nous utilisons un schéma aux différences finies centrées à cinq points. En deux dimensions, en considérant que les indices i et j correspondent à la place du voxel dans le domaine Ω , on obtient la discrétisation suivante :

$$\frac{\pi_{i+1,j} + \pi_{i-1,j} - 2\pi_{i,j}}{\delta x^2} + \frac{\pi_{i,j+1} + \pi_{i,j-1} - 2\pi_{i,j}}{\delta y^2} = L_{i,j}\mathbb{P}_{i,j}. \quad (4.13)$$

Pour rappel, la pression π est fixée à 0 sur le bord du domaine $\partial\Omega$.

Il est ainsi relativement simple de calculer cette pression π , puis d'en déduire la vitesse ϑ correspondant à la dérivée de la pression.

◆ **Schéma numérique utilisé dans la résolution de l'équation de transport**

Le schéma décrit ci-après peut être utilisé pour calculer la partie transport des équations d'évolution des densités de cellules tumorales et de cellules saines, à savoir les équations (4.5) et (4.6). Cependant, afin de garder constante et égale à 1 la somme des deux densités de cellules, nous ne résolvons que l'équation portant sur les cellules cancéreuses. Ensuite, nous utilisons le fait que la somme des densités vaut un en chaque point du domaine Ω pour déterminer la densité de cellules saines. Cela permet d'éviter les erreurs numériques portant sur l'incompressibilité des cellules.

Nous nous intéressons donc à l'équation de transport suivante :

$$\frac{\partial\mathbb{P}}{\partial t} + \nabla \cdot (\vartheta\mathbb{P}) = (\gamma_p - \gamma_m)\mathbb{P} = L\mathbb{P}. \quad (4.14)$$

En développant la partie divergence, et puisque l'on a :

$$\nabla \cdot \vartheta = (\gamma_p - \gamma_m)\mathbb{P} = L\mathbb{P},$$

l'équation (4.14) se réécrit :

$$\frac{\partial\mathbb{P}}{\partial t} + \vartheta \cdot \nabla\mathbb{P} = -L(\mathbb{P} - \mathbb{P}^2). \quad (4.15)$$

L'utilisation d'une méthode de splitting permet ici de résoudre cette équation en deux temps : d'abord en s'attaquant à la partie transport sans second membre, puis en résolvant de façon exacte la partie avec second membre.

La première partie du splitting consiste donc à résoudre :

$$\frac{\partial \mathbb{P}}{\partial t} + \vartheta \cdot \nabla \mathbb{P} = 0.$$

Pour cela on utilise un schéma WENO d'ordre 5 (weighted essentially non oscillatory), basé sur le fait que l'intégration temporelle se fait à l'aide d'un schéma de Runge-Kutta d'ordre 3 et que la discrétisation spatiale utilise une pondération non linéaire de tous les stencils d'ordre 5 de la dérivée première en espace. Les détails de ce schéma et le fait qu'il minimise les erreurs de diffusion numérique se trouvent dans [47] et [71].

Une fois la résolution de la partie transport sans second membre pendant l'intervalle de temps dt effectuée, il faut s'occuper de la résolution de la partie avec second membre. On utilise alors un schéma exponentiel, ayant l'avantage d'être exact, à partir de la solution obtenue lors de la première étape.

◆ Résumé des différents schémas numériques mis en place

Au final, le passage du temps t_i au temps t_{i+1} lors de la résolution numérique du système (4.11) se fait en suivant les étapes suivantes :

- ★ On résout l'équation pourtant sur la pression comme expliqué ci-dessus. Puis, on en déduit la vitesse au temps t_{i+1} .
- ★ On calcule la valeur de \mathbb{P}^{i+1} en deux étapes grâce à un splitting :
 1. Calcul de $\mathbb{P}^{\text{étape}}$: solution de l'équation de transport sans second membre par la méthode décrite ci-dessus pendant l'intervalle de temps dt .
 2. Résolution de la partie avec second membre grâce à un schéma exponentiel classique et à partir de $\mathbb{P}^{\text{étape}}$ pendant l'intervalle de temps dt :

$$\mathbb{P}^{i+1} = \mathbb{P}^{\text{étape}} \times e^{(\gamma_p^i - \gamma_m^i)dt}$$

- Calcul de \mathcal{S}^{i+1} :

$$\mathcal{S}^{i+1} = 1 - \mathbb{P}^{i+1}.$$

- Calcul des valeurs de γ_p^{i+1} , γ_m^{i+1} , ξ^{i+1} et \mathcal{M}^{i+1} .

✱ Transformation d'images médicales en données utilisables

Le but du modèle présenté dans ce chapitre est de pouvoir être adapté à chaque patient lors de la phase d'étude clinique. Pour cela, il faut pouvoir intégrer les résultats d'imagerie médicale dudit patient dans le programme de la section précédente.

Pour cela, nous allons décrire la méthode utilisée pour transformer les images médicales issues des examens des patients en données utilisables par notre code de simulation. Le principe détaillé ci-dessous correspond à une image en 2D, mais il reste le même pour les examens en 3D. De plus, la méthode sera détaillée sur des images issues de CT-scans (computerized tomography scans), mais restera identique lorsqu'il s'agira de PET-scan.

La première étape consiste à choisir une coupe de l'examen (les CT-scan et les PET-scan sont des examens qui sont faits coupe par coupe) représentative de la tumeur. Cette étape est faite par le médecin. Une fois cette coupe choisie, il faut contourner la tumeur, c'est à dire marquer sur l'image la frontière entre la tumeur et le tissu sain avoisinant. Ce contourage, réalisé sur le logiciel Osirix, est une des étapes les plus difficiles puisque les erreurs relatives entre les différents contourages d'une même tumeur sont très fréquentes.

Afin de pouvoir quantifier ces erreurs, une étude a été menée au sein d'un groupe d'une vingtaine de personnes (médecins et membres de l'équipe de recherche). Cette étude a montré que l'erreur relative entre les segmentations d'une même tumeur, réalisée par les différents acteurs de l'étude, peut atteindre 12%. Cette étape peut être très longue, en particulier pour obtenir une image 3D, puisqu'il faut alors segmenter toutes les coupes de la tumeur.

Pour illustrer toute la difficulté potentielle de la segmentation, nous avons pris l'exemple de deux images médicales de tumeurs sur lesquels nous avons appliqué le processus de transformation. La première tumeur [4.4a](#) correspond à un sarcome de la cuisse. Dans ce cas, la tumeur est bien délimitée, et les erreurs relatives de segmentation sont minimales. En revanche, pour la deuxième tumeur [4.4b](#), correspondant à une tumeur du rectum, la segmentation est bien plus difficile à réaliser pour les médecins. Les segmentations de ces deux tumeurs sont visibles en [4.5](#).

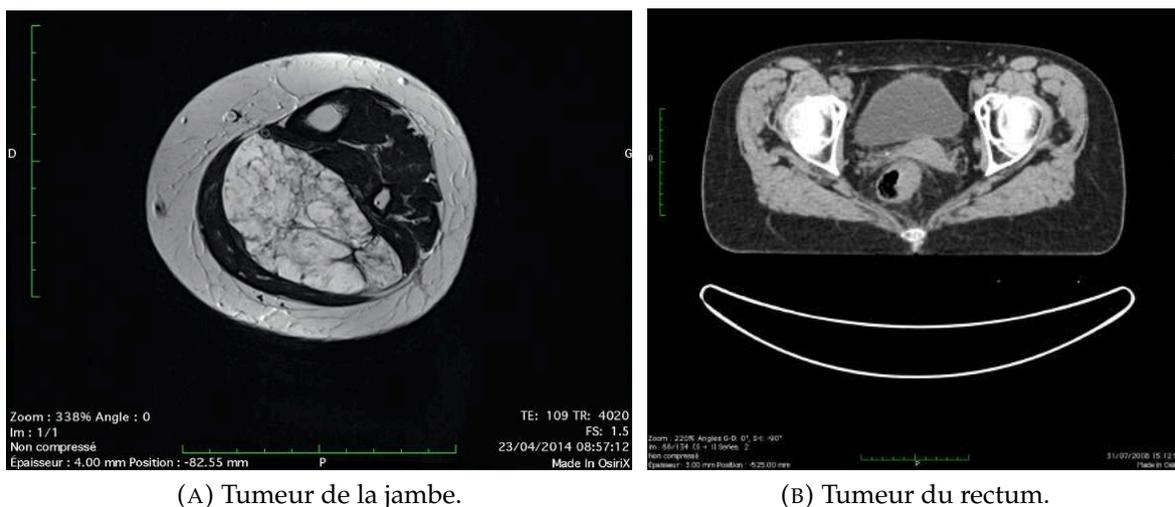
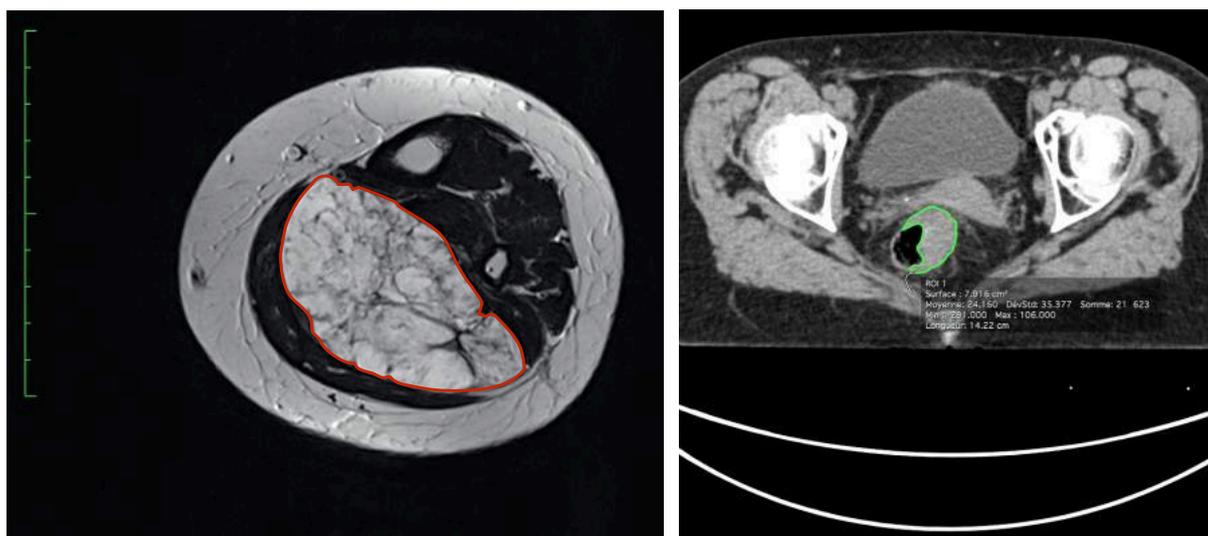


FIGURE 4.4 – Scanner de la cuisse et du bassin.



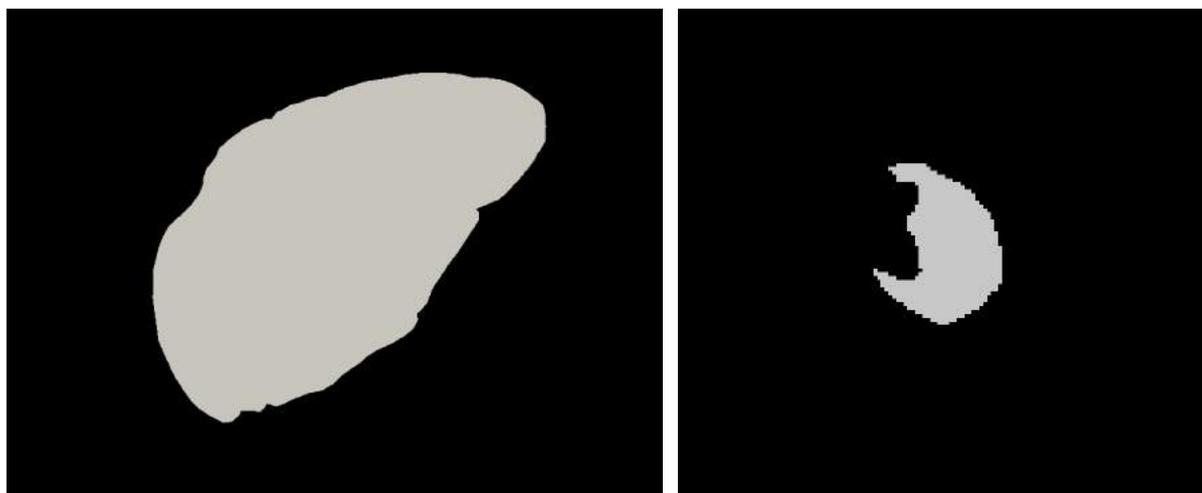
(A) Tumeur de la jambe.

(B) Tumeur du rectum.

FIGURE 4.5 – Segmentation des tumeurs de la cuisse et du rectum.

La segmentation est donnée par une liste de points représentant un polygone correspondant au contour de la tumeur. Grâce à cette liste de points, il est possible de reconstruire le masque de la tumeur. Puis, la valeur des niveaux de gris des pixels à l'intérieur du masque sont récupérés.

Enfin, nous normalisons ces niveaux de gris entre 0 et 1, ce qui permet d'obtenir la densité de cellules tumorales \mathbb{P} .



(A) Masque de la tumeur de la jambe.

(B) Masque de la tumeur du rectum.

FIGURE 4.6 – Masques des tumeurs de la cuisse et du rectum.

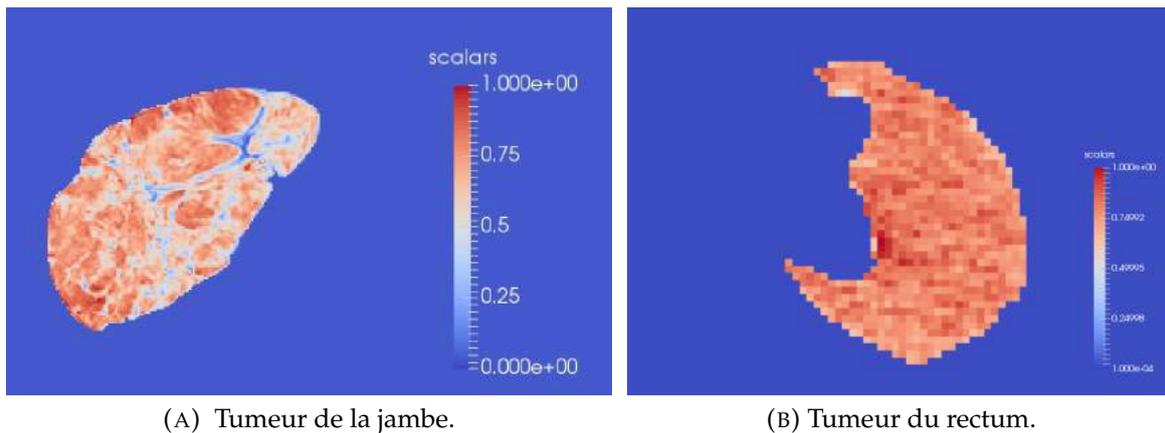


FIGURE 4.7 – Images reconstruites des tumeurs de la cuisse et du rectum.

* Résultats numériques

Le programme décrit en 4.1.2 a été testé à partir de l'image d'un CT-scan d'un patient. Il a été fait deux simulations numériques à partir de cette donnée initiale afin de mettre en avant les deux types d'évolutions classiques d'une tumeur : soit sa taille augmente, soit elle diminue au court du temps.

Afin de souligner l'importance des paramètres, c'est à dire de constater que le choix des paramètres détermine le type d'évolution, nous prenons la même condition initiale pour la tumeur, *i.e.* la même répartition de cellules saines et de cellules cancéreuses au temps $t = 0$, et la même condition initiale pour la vascularisation.

Les deux simulations numériques présentées dans la suite ont été faites en deux dimensions afin de repérer plus facilement les différences de densités des cellules saines et cancéreuses. Cependant, ce programme est également codé en trois dimensions pour les cas où la condition initiale est une image clinique 3D.

Le tableau 4.1 nous donne les différents paramètres utilisés dans les deux simulations. Le choix de ces paramètres a été fait de manière empirique, c'est à dire que l'on a juste cherché deux jeux de paramètres donnant des évolutions différentes de la tumeur initiale.

La première simulation a été faite avec les paramètres de la première colonne du tableau 4.1 et la tumeur initiale en 4.8a, alors que la deuxième simulation est faite avec les paramètres de la deuxième colonne du tableau 4.1, mais en gardant la même répartition de densité de cellules tumorales. Dans les deux cas, le maillage est de taille 100×100 .

Paramètres	Simulation 1	Simulation 2
α	6	5
β	10	25
η	0.8	1.5
γ_0	0.5	1.5
γ_1	0.1	2
λ	0.3	1.05
\mathcal{M}_{hyp}	0.8	1

TABLE 4.1 – Listes des paramètres utilisés dans chacune des deux simulations numériques.

La différence fondamentale entre ces deux cas provient des valeurs respectives de γ_0 et γ_p mais également du seuil d'hypoxie. Ces trois paramètres sont en effet imbriqués dans le membre de droite du modèle. Par ailleurs, la simulation 4.8 correspond à une histoire naturelle réaliste d'une tumeur alors que la simulation 4.9 n'est pas du tout réaliste : naturellement, les tumeurs ne réduisent pas de taille spontanément. Or, comme on peut le voir dans le tableau 4.1, les paramètres ne sont pas très différents. Cette remarque préfigure les difficultés que nous allons rencontrer pour la paramétrisation de ce modèle.

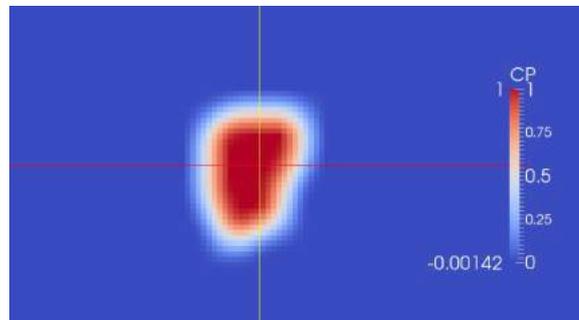
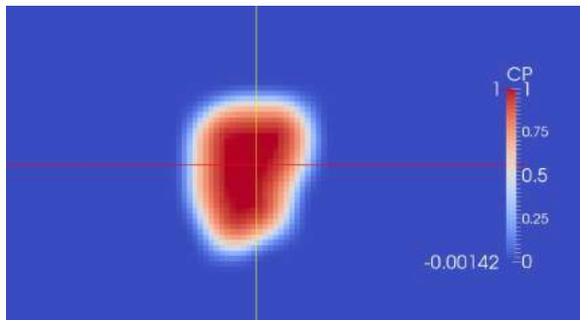
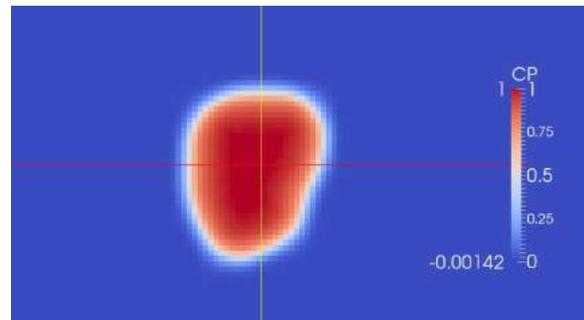
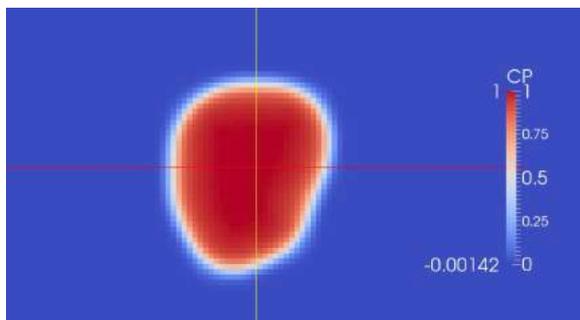
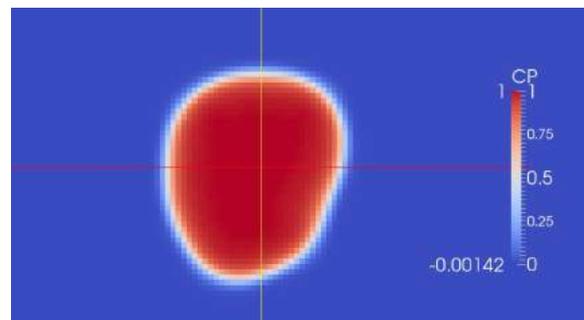
(A) Tumeur à $t=0$.(B) Tumeur à $t=1$.(C) Tumeur à $t=2$.(D) Tumeur à $t=3$.(E) Tumeur à $t=4$.

FIGURE 4.8 – Évolution de la densité de cellules tumorales - simulation 1.

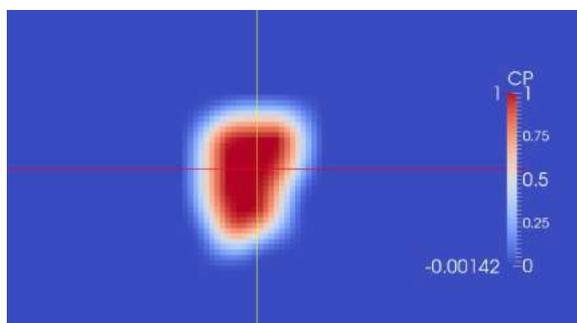
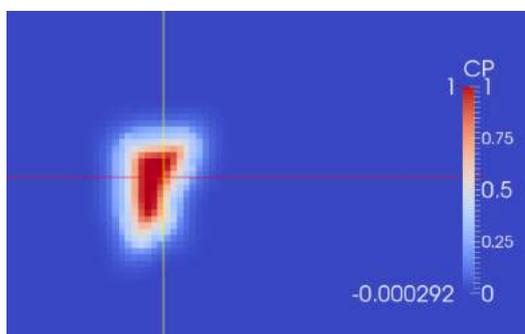
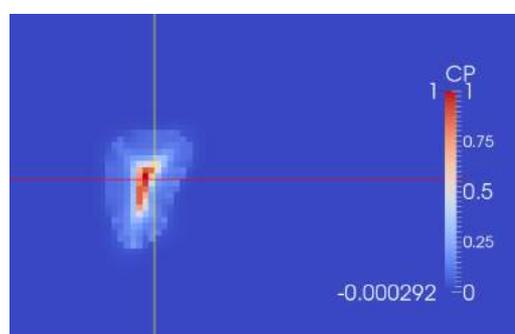
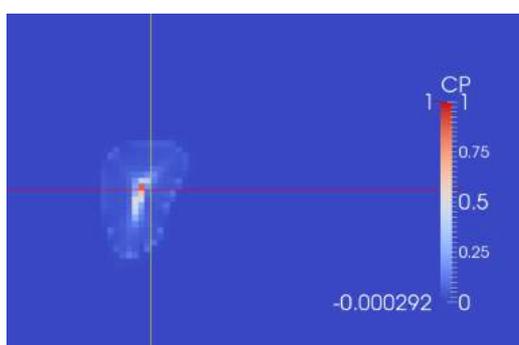
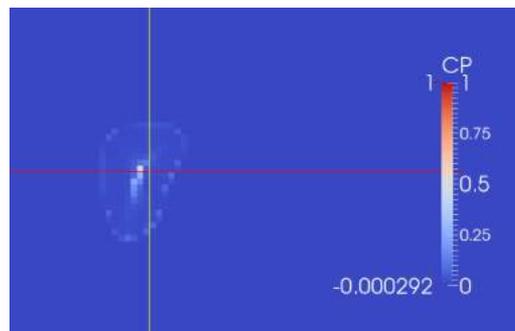
(A) Tumeur à $t=0$.(B) Tumeur à $t=1$.(C) Tumeur à $t=2$.(D) Tumeur à $t=3$.(E) Tumeur à $t=4$.

FIGURE 4.9 – Évolution de la densité de cellules tumorales - simulation 2.

4.2 Interprétation et prise en compte d'une nouvelle modalité d'imagerie : le PET-scan

La modélisation de l'examen du PET-scan vient répondre à deux motivations. La première consiste à pouvoir modéliser un examen d'imagerie fonctionnelle, examen qui est souvent effectué dans le cas du bilan diagnostique d'un patient. La deuxième motivation est la résolution du problème inverse qui permettra d'optimiser les paramètres du modèle à un patient. En effet, plus nous disposerons d'informations sur la tumeur, meilleure sera la phase de calibration sur les données cliniques.

Cependant, pour pouvoir utiliser les données de l'examen du PET-scan et les coupler à nos modèles, il faut pouvoir relier ce que l'on y voit aux quantités calculées par le modèle précédent. Il s'agit une étape de modélisation non triviale.

Afin de comprendre les particularités et le fonctionnement de cet examen, le fonctionnement du PET-scan est expliqué dans la suite de ce chapitre.

Le PET-scan, également appelé TEP en France (tomoscintigraphie par émission de positons) est une technique d'imagerie médicale qui s'intéresse plus au fonctionnement d'un organe qu'à sa structure. On parle donc, dans ce cas, d'imagerie fonctionnelle.

Cet examen repose sur le principe de la scintigraphie. Cela consiste à injecter, par voie intraveineuse, un traceur dont on connaît le comportement. Le traceur étant marqué par un atome radioactif, il est facile de détecter sa distribution dans l'organisme grâce à un scanner particulier qui est également appelé PET-scan.

Le traceur radioactif utilisé dans le cas du cancer du rectum est le $[^{18}\text{F}]$ -FDG. Il s'agit d'une molécule de sucre, semblable au glucose, rendue radioactive.

Pour se reproduire et fonctionner les cellules de l'organisme ont besoin d'une source d'énergie. Plus les cellules sont actives, plus leur consommation de nutriments et d'oxygène, donc de sucres, est importante. En particulier, les cellules cancéreuses se multipliant sans cesse, elles sont de très grandes consommatrices de sucre en comparaison aux cellules saines. Ce sont donc les cellules cancéreuses proliférantes qui vont consommer la plus grande partie du $[^{18}\text{F}]$ -FDG disponible dans l'organisme.

Les isotopes utilisés pour l'examen ont une demie vie relativement courte - quelques heures - leur permettant de se désintégrer très rapidement. Or pendant leur désintégration radioactive, c'est-à-dire au moment où le $[^{18}\text{F}]$ -FDG est métabolisé², les isotopes vont donner naissance à deux photons qui vont émettre dans des directions diamétralement opposées.

Le principe de l'examen repose alors sur la détection en coïncidence de ces deux photons : les détecteurs du PET-scan sont disposés en couronne autour

2. c'est-à-dire qu'il est assimilé par l'ensemble des réactions biochimiques qui se produisent au sein de la cellule.

du patient et permettent une détection simultanée des photons. Au final, cela permet de connaître le lieu d'émission des photons ainsi que la concentration du traceur en chaque point de l'organisme.

Le PET-scan est donc un examen qui met en avant les cellules qui consomment le plus de glucose. Cela implique que l'examen met aussi en valeur des zones d'inflammations qui ne sont pas forcément cancéreuses. Il est donc important de le coupler avec un autre examen d'imagerie anatomique, le CT-scan, afin de pouvoir vérifier si les zones apparaissant au PET-scan sont cancéreuses ou non.



FIGURE 4.10 – PET-scan.
Source : hôpital privé d'Antony.

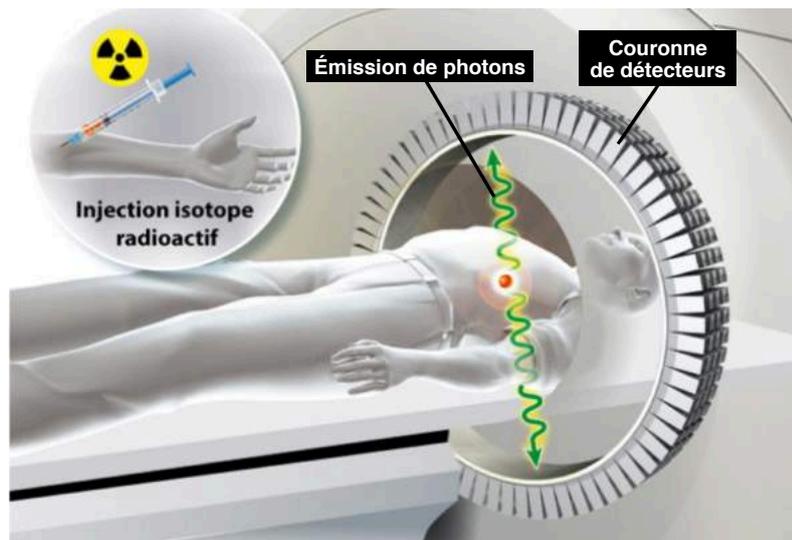


FIGURE 4.11 – Principe de l'examen du PET-scan.
Source : hôpital privé d'Antony.

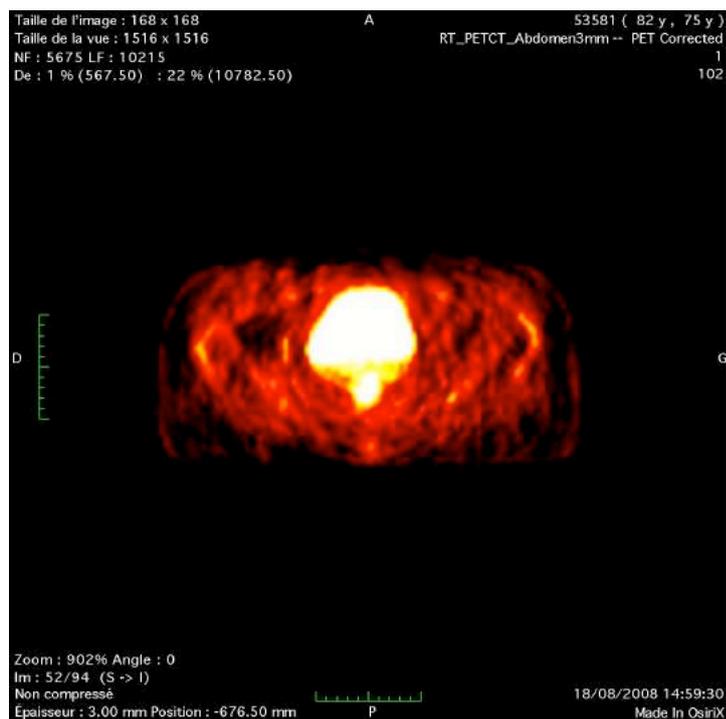


FIGURE 4.12 – Image médicale du PET-scan.
source : LATIM, Brest.

4.2.1 Interprétation mathématique du PET-scan.

Le traceur radioactif, le $[^{18}\text{F}]$ -FDG va voir sa concentration dans les vaisseaux sanguins diminuer au fur et à mesure qu'il est assimilé par les cellules de l'organisme. Il faut donc être capable de connaître cette concentration et son évolution au cours du temps. Dans [46], l'auteur relie cette concentration à des constantes d'absorption de l'organisme. Cette approche est très pertinente au niveau biologique, mais implique que de nouveaux paramètres apparaissent dans notre modèle, ce qui compliquerait la phase de calibration des paramètres au patient.

Dans [37], l'auteur a considéré que cette concentration, que nous noterons f , est une constante dans le temps.

Dans notre modèle, nous avons fait le choix de considérer que cette concentration décroît au cours du temps, puisque le $[^{18}\text{F}]$ -FDG est injecté par voie intraveineuse environ une heure avant le début de l'examen, et que la durée de vie des éléments radioactifs est très courte. Afin de garder un modèle simple, sans trop de paramètres, nous avons choisi de considérer que la concentration en traceur suit tout simplement une décroissance exponentielle.

On suppose, par ailleurs, que la concentration du glucose dans les vaisseaux sanguins est proportionnelle à la vascularisation \mathcal{M} .

Afin de représenter cet examen, nous utilisons un modèle compartimental représenté dans la figure 4.13 et inspiré de [37].

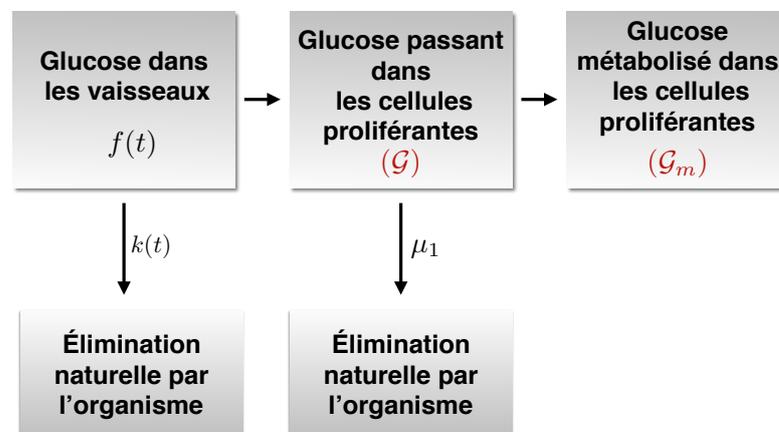


FIGURE 4.13 – Schéma compartimental du modèle de PET-scan.

La fonction $k(t)$ représente la proportion de glucose dans les vaisseaux qui ne passent pas dans les cellules proliférantes à l'instant t . On considère alors que la proportion de glucose passant dans les cellules proliférantes est égale à :

$$f^*(t) = f(t) - k(t).$$

Le paramètre μ_1 , quant à lui, correspond à la proportion de glucose qui passe dans les cellules proliférantes, mais qui n'est pas métabolisé. Cette proportion étant très faible, on considère que $\mu_1 \simeq 0$.

On obtient alors les équations suivantes :

$$\begin{cases} \partial_t \mathcal{G} = f^*(t) \mathcal{M} - \lambda \frac{\gamma_p}{\gamma_0} \mathbb{P} \mathcal{G} - \mu_1 \mathcal{G}, \\ \partial_t \mathcal{G}_m = \zeta \frac{\gamma_p}{\gamma_0} \mathbb{P} \mathcal{G}. \end{cases} \quad (4.16)$$

Par ailleurs, les différentes variables \mathcal{M} , \mathbb{P} , γ_p et γ_0 sont issues du modèle de croissance tumorale (4.11). Le PET-scan étant un examen très rapide (environ une heure) en comparaison à l'évolution des cellules cancéreuses, nous supposons que ces variables sont constantes pendant l'examen.

Au final, c'est l'ensemble des rayonnements émis par le glucose métabolisé que nous voulons mesurer, c'est à dire que sur chaque voxel, nous cherchons la quantité suivante :

$$SUV = \int_T \mathcal{G}_m,$$

avec T qui représente le temps que dure l'examen.

Le terme SUV signifie : Standardized Uptake Value, et correspond à ce que les médecins obtiennent lors de l'examen du PET-scan. Nous allons donc chercher à savoir à quoi correspond, dans notre cas, cette variable et à expliciter son expression.

Pour cela, on considère, comme les photons sont émis au moment où le glucose est métabolisé, que l'on a l'équation suivante :

$$SUV = \int_T \zeta \frac{\gamma_p}{\gamma_0} \mathbb{P} \mathcal{G} = \zeta \frac{\gamma_p}{\gamma_0} \mathbb{P} \int_T \mathcal{G}.$$

Or, d'après (4.16), on a :

$$\begin{aligned} \frac{\partial \mathcal{G}}{\partial t} &= f^*(t) \mathcal{M} - \underbrace{\left(\zeta \frac{\gamma_p}{\gamma_0} \mathbb{P} - \mu_1 \right)}_W \mathcal{G} \\ \Leftrightarrow \frac{\partial \mathcal{G}}{\partial t} + W \mathcal{G} &= f^*(t) \mathcal{M} \\ \Leftrightarrow \frac{\partial \mathcal{G}}{\partial t} e^{Wt} + W e^{Wt} \mathcal{G} &= f^*(t) \mathcal{M} e^{Wt} \\ \Leftrightarrow \frac{\partial}{\partial t} (\mathcal{G} e^{Wt}) &= f^*(t) \mathcal{M} e^{Wt} \\ \Leftrightarrow \mathcal{G} e^{Wt} &= \int_0^t f^*(s) \mathcal{M} e^{Ws} ds \\ \text{i.e. } \mathcal{G} &= \mathcal{M} \int_0^t f^*(s) e^{W(s-t)} ds. \end{aligned} \quad (4.17)$$

Pour obtenir l'absorption pendant tout l'examen, il faut donc calculer :

$$\int_0^T \mathcal{G} = \int_0^T \int_0^t \mathcal{M} f^*(s) e^{W(s-t)} ds dt. \quad (4.18)$$

Etant donné que l'on intègre sur un rectangle fermé, et que l'on considère que la vascularisation \mathcal{M} et la concentration de glucose dans les vaisseaux f sont deux fonctions continues, on peut appliquer le théorème de Fubini :

$$\begin{aligned} \int_0^T \mathcal{G} &= \int_0^T \mathcal{M} f^*(s) e^{Ws} \int_s^T e^{-Wt} dt ds, \\ \text{d'où : } \int_0^T \mathcal{G} &= \frac{\mathcal{M}}{W} \int_0^T f^*(s) (1 - e^{W(s-T)}) ds, \end{aligned} \quad (4.19)$$

avec la partie sous l'intégrale qui est une constante dépendant de l'élimination naturelle par l'organisme μ_1 .

Au final, la quantité correspondant au rayonnement émis sur chaque voxel durant le temps de l'examen est :

$$SUV = \frac{\mathcal{M}}{\zeta \frac{\gamma_p}{\gamma_0} \mathbb{P} + \mu_1} \zeta \frac{\gamma_p}{\gamma_0} \mathbb{P} \int_0^T f^*(s) (1 - e^{W(s-T)}) ds. \quad (4.20)$$

C'est cette quantité que nous allons chercher à obtenir sur chaque voxel.

4.2.2 Premiers résultats numériques

Les informations visibles sur le PET-scan sont désormais reliées aux quantités calculées par le modèle d'évolution tumorale (4.11). Il est donc possible d'obtenir une simulation numérique du PET-scan lié à la tumeur à chaque instant.

Un premier exemple de simulation est présenté dans la figure 4.14 et correspond à l'évolution du PET-scan lié à la tumeur de la figure ?? aux mêmes instants.

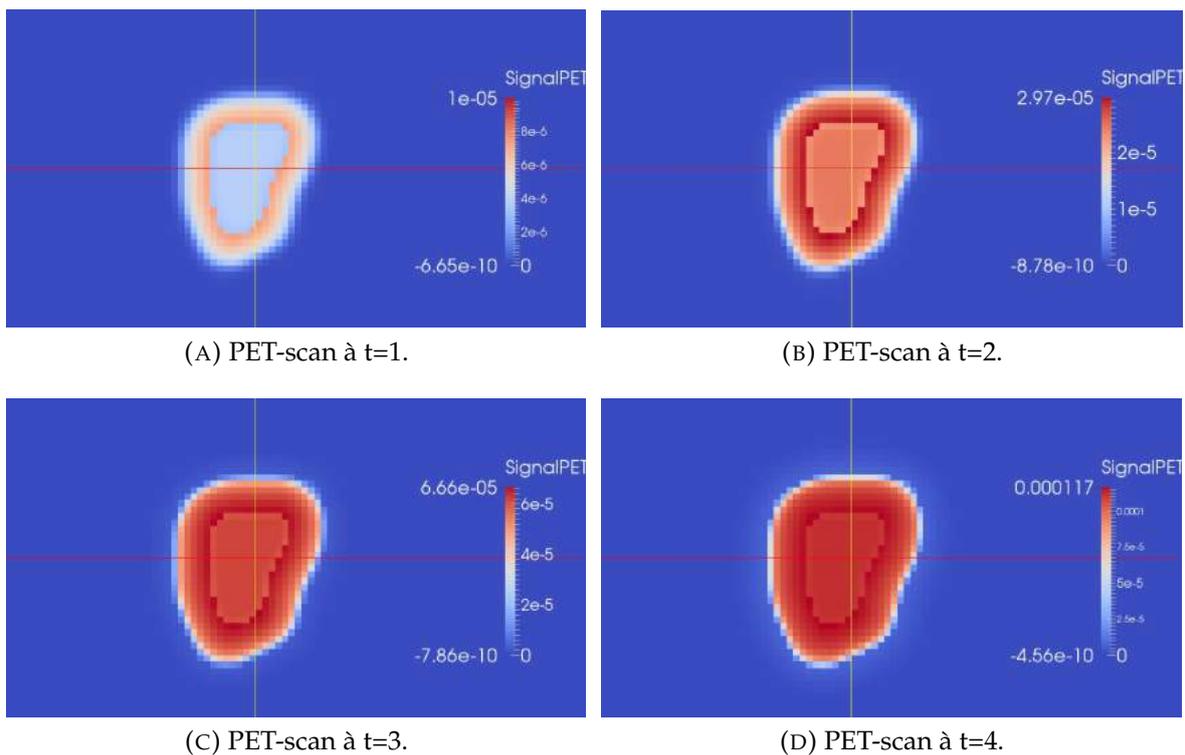


FIGURE 4.14 – Évolution du PET-scan lié à la tumeur de la figure 4.8.

Le programme informatique permettant la réalisation de cette simulation est couplé au programme permettant la simulation numérique de l'évolution d'une tumeur. Ces deux programmes fonctionnent de la manière suivante : après chaque pas de temps où un premier programme résout les équations du système (4.11), le deuxième programme résout les équations du système (4.19) de PET-scan en prenant comme constantes les différentes grandeurs \mathbb{P} , γ_p , γ_0 et \mathcal{M} qui ont été calculées par le premier programme.

Par ailleurs, ce modèle de PET-scan permet de vérifier le fait que la vascularisation initiale de la tumeur est un paramètre très important de son évolution. En effet, non seulement, la taille de la tumeur en dépend directement, mais cela a aussi un effet important sur l'évolution du PET-scan au cours du temps comme le montre les deux exemples suivants. Ils ont comme conditions initiales la tumeur de la figure 4.8a, les paramètres ci dessous en 4.2, et la vascularisation en 4.15a pour le premier exemple et en 4.15b pour le deuxième. On remarque alors que malgré la même tumeur initiale, et malgré les mêmes paramètres, les deux PET-scans n'évoluent pas du tout de la même manière.

Le lecteur remarquera que les codes couleurs des figures 4.15a et 4.15b sont différents et que 4.15a est beaucoup plus vascularisée.

TABLE 4.2 – Listes des paramètres utilisés dans les deux modélisations suivantes.

Paramètres	Valeurs
α	5
β	25
η	0.8
γ_0	1.4
γ_1	0.2
λ	1.05
\mathcal{M}_{hyp}	0.8
ζ	0.5
μ_1	0.1
μ_2	0.2

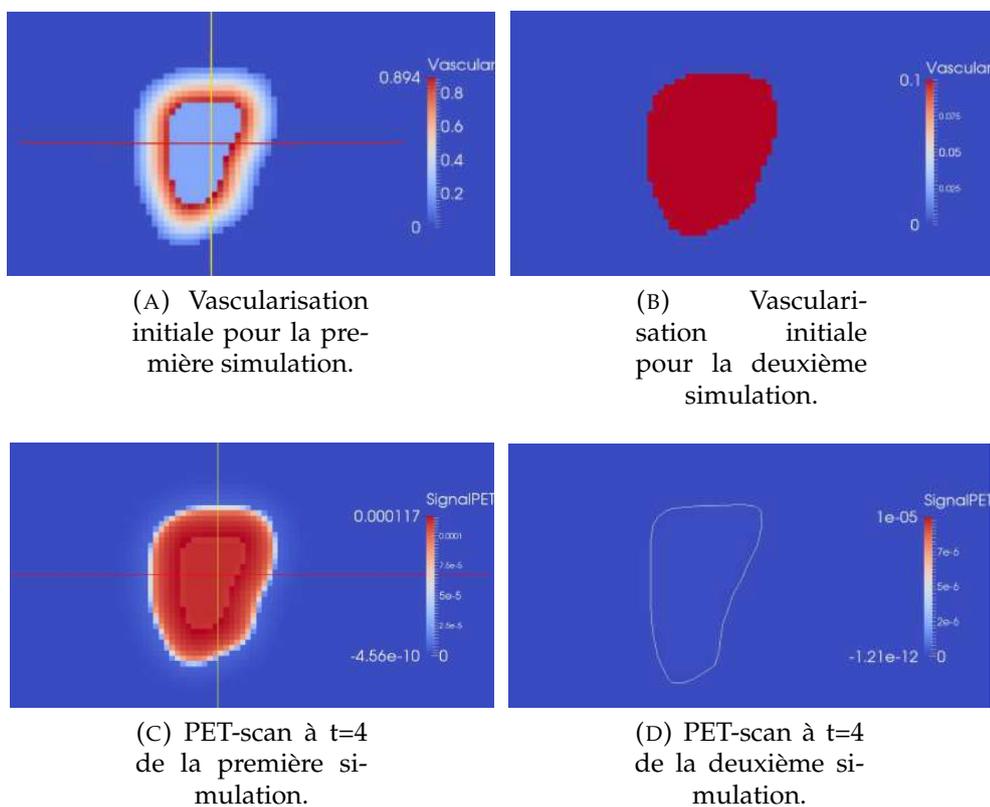


FIGURE 4.15 – Évolution du PET-scan lié à la tumeur initiale de la figure 4.8a.

Enfin, les deux systèmes d'équations (4.11) et (4.16) ont également été programmé en 3D. Voici un exemple d'évolution en 3D.

Paramètres	Valeurs
α	10
β	8
η	0.7
γ_0	0.6
γ_1	0.1
λ	0.6
\mathcal{M}_{hyp}	0.7
ζ	0.5
μ_1	0.1
μ_2	0.2

TABLE 4.3 – Listes des paramètres utilisés dans la modélisation en 3D.

Le PET-scan lors des simulations en trois dimensions est représenté par l'ensemble des points où $\mathcal{G}_m > 0$. Par ailleurs, sur les cas clinique il y a une différence entre le volume tumoral (observé sur le scan) et le volume fonctionnel (observé sur le PET-scan). Le deuxième est en général inférieur au premier. C'est ce que l'on observe également dans la simulation [4.16](#).

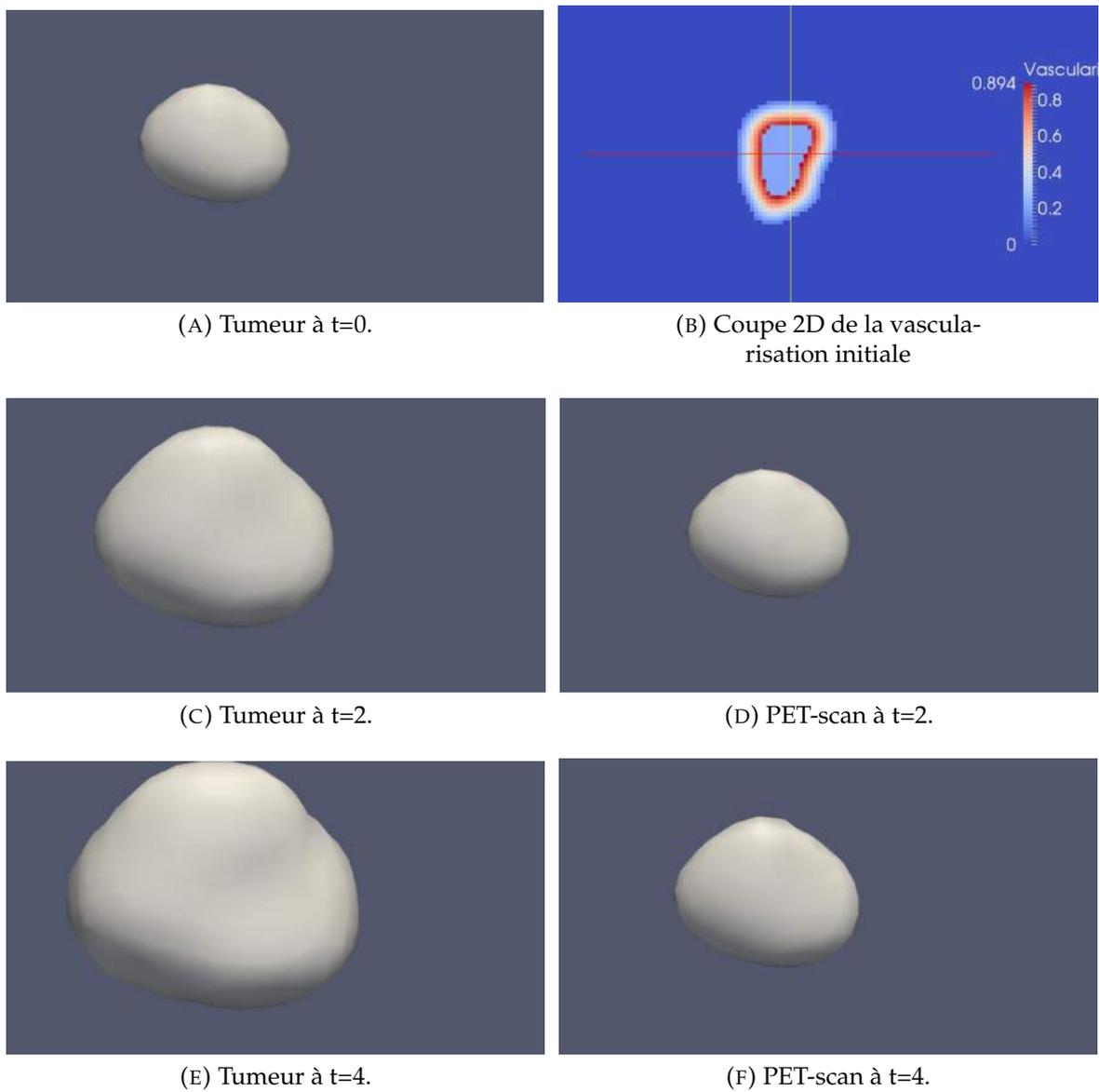


FIGURE 4.16 – Évolution d'une tumeur et de son PET-scan en 3D.

4.3 Optimisation des paramètres

La collaboration étroite entre les médecins de l'Institut Bergonié et l'équipe de recherche MONC permet de garder à l'esprit l'un des buts primordiaux de cette thèse : pouvoir appliquer le modèle de croissance tumorale et de PET-scan à des cas cliniques, afin de pouvoir apporter - à long terme - une aide numérique aux médecins.

Cela signifie que nous devons être capables de reproduire numériquement l'évolution de la tumeur d'un patient. Pour cela, nous devons être capables de déterminer quel jeu de paramètres permet d'obtenir une évolution numérique de la tumeur au plus proche de la réalité.

Nous allons donc devoir résoudre un problème inverse qui cherchera à minimiser l'erreur entre les différents examens du patient et leurs simulations numériques. Plus nous aurons d'informations à notre disposition, plus la résolution du problème inverse sera précise. Cependant, on ne dispose généralement que de deux séries d'examens (scan et PET-scan) à deux temps différents. La première série d'examens sert alors de condition initiale pour la modélisation alors que la deuxième série sert de comparatif dans le problème inverse.

Afin que la résolution de ce problème inverse soit la plus pertinente et la plus rapide possible, nous allons réaliser une étude de sensibilité sur les paramètres du modèle général. Cela permettra de savoir si certains paramètres ont plus d'influence que d'autres sur les résultats de simulations numériques. Dans le cas où certains paramètres seraient moins influents, il peut être envisagé de les fixer à une certaine valeur, ce qui permettrait de diminuer le nombre de paramètres à optimiser par la suite.

4.3.1 Analyse de sensibilité des paramètres

Comme le modèle de PET-scan dépend largement de la modélisation de l'évolution tumorale, nous avons fait le choix de faire l'analyse de sensibilité sur le modèle de croissance tumorale et de PET-scan en même temps. Cela permettra de savoir quels paramètres sont les plus influents, et ceux qui n'ont que très peu d'influence sur les simulations numériques.

Le modèle d'évolution de croissance tumorale possède neuf paramètres : $\gamma_0, \gamma_1, \beta, \eta, \alpha, \lambda, k, K, \mathcal{M}_{hyp}$ ainsi que certaines quantités initiales à $(t = 0)$. Certains de ces paramètres ayant déjà été fixés précédemment, nous rappelons rapidement leurs valeurs.

- Le paramètre K correspond à la constante de raideur de la tangente hyperbolique dans l'expression de γ_p et γ_m . Ce paramètre décrit donc la rapidité avec laquelle on passe de l'hypoxie à la prolifération. Il a été fixé à $K = 5$ afin d'avoir une transition ni trop rapide, ni trop lente.
- La porosité k est arbitrairement prise égale à 1. Ce paramètre n'apparaît que dans le calcul de la vitesse, donc l'effet de cette variable est contrôlé

dans l'équation sur le calcul de la densité des cellules cancéreuses par les paramètres γ_0 et γ_p .

- La quantité initiale $\xi(t = 0)$ correspond à la concentration d'agent pro-angiogénique au début de la simulation. Comme à ce moment là, on considère que la tumeur a déjà commencé le processus d'angiogénèse, on la fixe à $\xi(t = 0) = 0.1$.
- La densité initiale de cellules cancéreuses $\mathbb{P}(t = 0)$ est déterminée par l'image médicale.
- La vascularisation $\mathcal{M}(t = 0)$ dépend de la densité de tissu sain et des cellules cancéreuses. On pose donc : $\mathcal{M}(t = 0) = a \times \mathbb{P}(t = 0) + b \times \mathcal{S}(t = 0)$. Comme le tissu sain est considéré bien vascularisé, on prend $b > \mathcal{M}_{hyp}$. Les cellules cancéreuses consommant de nombreux nutriments pour se reproduire, la vascularisation du tissu cancéreux est considérée comme étant moins importante que celle du tissu sain à $t = 0$, d'où $a < b$. Dans la pratique, on prend $a = 0.8$ et $b = 1$. Le paramètre \mathcal{M}_{hyp} est laissé variable afin de pouvoir obtenir différentes évolutions possibles de la vascularisation.

Au final, le modèle de croissance tumorale est donc dépendant de sept paramètres que l'on peut faire varier.

Le modèle de PET-scan dépend quant à lui de deux paramètres. Afin d'être sûr de garder libre ces deux paramètres, nous avons décidé de ne pas les inclure dans la méthode d'analyse de sensibilité.

C'est donc seulement sur les sept paramètres du modèle d'évolution tumorale que nous allons faire l'analyse de sensibilité. Celle-ci va permettre d'étudier la manière dont des perturbations sur les paramètres d'entrée du modèle engendrent des perturbations sur le résultat de la modélisation. Cependant, comme ces paramètres influencent également le modèle de PET-scan, la fonction qui servira dans l'analyse de sensibilité fera intervenir la masse tumorale et le PET-scan.

De nombreuses méthodes d'analyse de sensibilité existent dans la littérature. Elles peuvent se regrouper en trois types de méthodes :

- ★ Les méthodes de screening consistant en une analyse qualitative de la sensibilité du résultat de la simulation numérique par rapport aux paramètres.
- ★ Les méthodes d'analyse de sensibilité locale évaluant de manière quantitative l'impact d'une petite variation autour d'une valeur donnée d'un paramètre. Le lecteur pourra se référer à [79] pour plus de détails.
- ★ Les méthodes d'analyse de sensibilité globale déterminant quelle part de variance du résultat de la simulation numérique est due à tel paramètre ou tel ensemble de paramètres. De nombreuses méthodes globales sont décrites dans [68].

Par la suite, nous avons décidé d'utiliser la méthode de Morris [56]. Il s'agit d'une méthode de screening donnant en résultat un moyen visuel permettant

de comparer les influences des paramètres entre eux et sur le résultat des simulations numériques. De plus, cette méthode n'impose pas de choisir une valeur initiale pour chaque paramètre ; il suffit de définir un intervalle de variations de chaque paramètre. Ceci est très intéressant dans notre cas puisque nous n'avons aucune idée de la valeur de ces paramètres.

La méthode de Morris est décrite ci-dessous, avant d'être appliquée à notre modèle.

* Plan d'échantillonnage de Morris

La méthode de Morris est une méthode qui permet d'évaluer l'influence de chaque paramètre X_k , $k \in \{1, \dots, K\}$ sur une certaine fonction coût en comparant des simulations où seul le facteur X_k varie. Dans notre cas, la fonction coût correspondra à la masse de la tumeur et du PET-scan. Cette méthode est une méthode OAT (one at time) qui s'appuie sur une discrétisation particulière de l'espace des paramètres où seuls les points appartenant à cette grille sont utilisés dans les simulations.

Soit une fonction coût à K paramètres continue. La méthode de Morris considère que les K paramètres appartiennent à l'hypercube $[0, 1]^K$. Dans les autres cas, une transformation linéaire sur les coordonnées permet de ramener les gammes de variations des paramètres dans l'intervalle souhaité.

On discrétise alors la nouvelle gamme de variations de chaque paramètre en Q niveaux notés $0, \frac{1}{Q-1}, \dots, 1$. Les croisements de ces différents niveaux définissent l'ensemble $\widehat{\Omega}$ des noeuds utilisés dans les échantillonnages. L'échantillonnage est constitué d'une suite de N trajectoires aléatoires $\tau_i, i = 1, \dots, N$ passant chacune par $K + 1$ noeuds de telle sorte que chaque paramètre ne varie qu'une fois par trajectoire.

La méthode de Morris impose alors que chaque trajectoire respecte les trois règles suivantes :

- Le noeud initial de chaque trajectoire est choisi aléatoirement.
- La longueur δ du pas entre deux noeuds successifs de la trajectoire est identique dans toutes les directions et proportionnelle à $\frac{1}{Q-1}$.
- La direction de la trajectoire dépend de l'ordre de variation des paramètres, ordre choisi lui aussi aléatoirement.

Dans la figure 4.17, les deux dimensions de $\Omega = [0, 1]^2$ sont discrétisées en $Q = 11$ niveaux. Les $N = 7$ trajectoires aléatoires τ_i , ($i = 1, \dots, 7$) passent par les noeuds de la grille régulière $\widehat{\Omega}$ réalisée en pointillés sur le schéma. Le pas de déplacement est $\delta = \frac{1}{10}$ et la direction de la flèche indique le sens du déplacement.

L'exploration du domaine de variation des paramètres $\Omega = [0, 1]^2$ ne devant privilégier aucune zone, il faut que la distribution des noeuds utilisés dans les trajectoires soit uniforme. Pour cela, Morris propose de prendre un niveau de discrétisation Q pair et une longueur de pas $\delta = \frac{Q}{2(Q-1)}$.

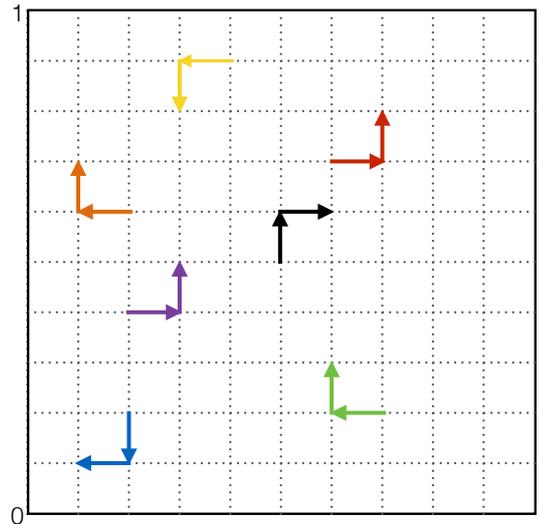


FIGURE 4.17 – Exemples de trajectoires dans la méthode de Morris dans le cas où il n’y a que deux paramètres.

* Les différentes étapes du plan de Morris

• Première étape

Cette étape consiste à définir l’ensemble des trajectoires possibles définies sur les sommets de l’hypercube de dimension K . Les sommets ont donc pour coordonnées les valeurs 0 ou 1. Pour rappel, un paramètre ne doit varier qu’une seule fois par trajectoire.

Etant donné que l’on a K paramètres différents, il existe $2^K \times K!$ trajectoires admissibles sur l’hypercube ($K!$ trajectoires possibles pour chacun des 2^K sommets).

Soit, par exemple, la matrice T^K de dimension $(K + 1, K)$, matrice de la trajectoire où l’on fait varier les paramètres dans l’ordre de numérotation (X_1, X_2, \dots) , et dont le point initial est $(0, \dots, 0)$.

$$T^K = \begin{pmatrix} 0 & 0 & \dots & 0 \\ 1 & 0 & \dots & 0 \\ 1 & 1 & \ddots & \vdots \\ \vdots & \vdots & \ddots & 0 \\ 1 & 1 & \dots & 1 \end{pmatrix}$$

À cet ordre d’introduction des paramètres correspond également d’autres trajectoires possibles (sens de variation de chaque paramètre et point de départ de la trajectoire).

On peut alors définir l’ensemble des matrices de trajectoires T^* associées à cet ordre d’introduction des paramètres de la manière suivante :

$$T^* = \frac{1}{2} ((2T^K - \mathbb{1}_{(K+1,K)})D_K^* + \mathbb{1}_{(K+1,K)})$$

avec D_K^* la matrice diagonale dont les K signes des termes diagonaux représentent le sens de variation de chaque paramètre : le i -ème terme de D_K^* indique si le paramètre X_i va varier de $+\delta$ ou de $-\delta$,

i.e. :

$$D_K^* = \begin{pmatrix} \alpha_1 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & \alpha_i & \ddots & \\ \vdots & \ddots & \alpha_{i+1} & \vdots \\ 0 & \dots & & \alpha_K \end{pmatrix},$$

avec les α_i qui valent 1 ou -1 avec une probabilité $\frac{1}{2}$.

T^* représente donc toutes les matrices ayant le même ordre d'introduction des paramètres que T^K mais qui diffèrent par le point de départ de la trajectoire et le sens de variation de chaque paramètre.

Par exemple, pour $K = 2$, les quatre matrices D_2^* possibles sont :

$$\begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & -1 \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} -1 & 0 \\ 0 & 1 \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} -1 & 0 \\ 0 & -1 \end{pmatrix}.$$

Donc si l'on cherche à faire varier les deux paramètres dans l'ordre croissant, les matrices T^* correspondantes sont :

$$\begin{pmatrix} 0 & 0 \\ 1 & 0 \\ 1 & 1 \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ 1 & 1 \\ 1 & 0 \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & 1 \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} 1 & 1 \\ 0 & 1 \\ 0 & 0 \end{pmatrix}.$$

La première ligne de chaque matrice correspond au sommet de départ du chemin, la première ligne correspond au sommet où l'on se trouve après avoir fait varier le premier paramètre et la dernière ligne correspond au sommet de fin de trajectoire. Si l'on se représente le carré $[0, 1]^2$, on peut facilement vérifier que le premier paramètre a toujours varié de manière verticale alors que le deuxième suit toujours une variation horizontale.

Les chemins associés à ces matrices conservent donc bien le même ordre de variation des paramètres.

• Deuxième étape

Soit δ le pas défini précédemment.

δT^* fournit alors une trajectoire sur le sommet d'un hypercube dont l'arête a pour longueur $\delta \in [0, 1]$. Afin d'éviter les problèmes de bords, la génération d'une trajectoire dans $\widehat{\Omega}$ est réalisée à partir d'un point

$A_0 = \begin{pmatrix} \alpha_1 \\ \vdots \\ \alpha_K \end{pmatrix}$ de la grille tiré aléatoirement parmi les noeuds appartenant à $[0, 1 - \delta]^K$.

En effet, de cette manière, la formule générale d'une matrice de trajectoire aléatoire avec même ordre d'introduction des paramètres : $\mathbb{1}_{(K+1,K)}A_0 + \delta T^*$ ne pose pas de problème de sortie de l'hypercube $[0, 1]^K$.

- **Troisième étape**

Enfin pour obtenir une trajectoire dans un ordre quelconque d'introduction des paramètres, on multiplie cette matrice par une matrice de permutation des colonnes, générée elle aussi aléatoirement.

✱ **Indices de sensibilité**

La méthode de Morris se base sur l'observation des variations de la fonction coût F utilisée lors des différentes trajectoires définies ci-dessus. Pour la trajectoire j , le paramètre X_i ne varie qu'une fois, entre deux noeuds successifs A_i^j et A_{i+1}^j , et sa variation vaut $\alpha\delta$, avec $\alpha = \pm 1$. On appelle alors variation élémentaire du paramètre X_i dans la trajectoire j , la quantité :

$$\Delta_{(i)}^j F = \frac{F(\dots, X_i + \alpha\delta, \dots) - F(\dots, X_i, \dots)}{\delta}.$$

Le premier indice proposé par Morris pour évaluer le paramètre X_i consiste à faire la moyenne des effets élémentaires de ce paramètre sur l'ensemble des trajectoires effectuées. Ainsi, pour N trajectoires, le premier indice de Morris est :

Il faut ensuite tracer le graphe des μ_i^* en fonction des σ_i .

Les paramètres dont la moyenne des effets élémentaires et la variance sont proches de 0 sont les paramètres qui ont des effets négligeables, ceux qui ont une variance faible et une moyenne forte sont ceux qui ont un effet linéaire. Enfin ceux qui ont un écart type important sont ceux qui ont des effets non linéaires avec ou sans interactions. En résumé, ces derniers sont ceux qui ont le plus d'influence sur la fonction coût.

✱ **Application au modèle**

Pour rappel, notre but est de savoir quels sont les paramètres les plus importants de notre modèle et quels sont ceux qui ont une influence négligeable. C'est à dire que nous aimerions savoir s'il y a des paramètres que l'on peut fixer sans avoir une grosse perte d'informations.

Pour cela nous définissons une fonction coût représentant la masse de la tumeur sur le scan et sur le PET-scan :

$$\mathcal{F} = \sum_{\text{voxels}} \mathbb{P}(\alpha, \beta, \eta, \gamma_0, \gamma_1, \lambda, \mathcal{M}_{hyp}, \zeta, \mu_1, \mu_2) + \sum_{\text{voxels}} \mathcal{G}_m(\alpha, \beta, \eta, \gamma_0, \gamma_1, \lambda, \mathcal{M}_{hyp}, \zeta, \mu_1, \mu_2).$$

C'est sur cette fonction coût que nous appliquons la méthode de Morris. Le

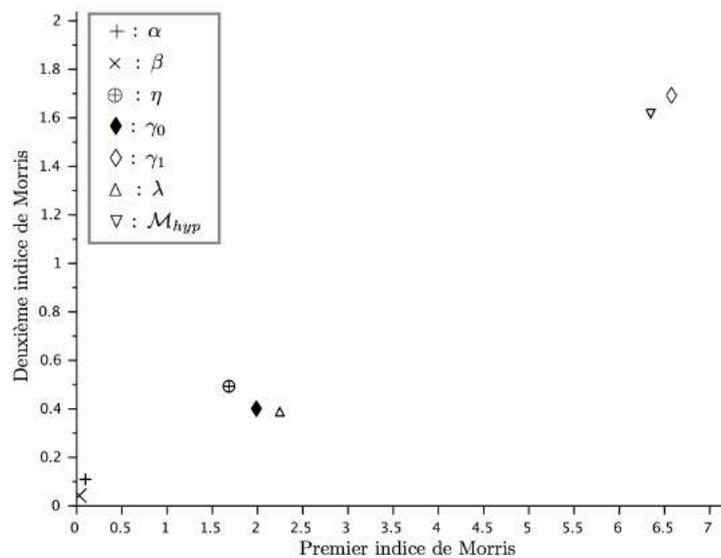


FIGURE 4.18 – Analyse de sensibilité par la méthode de Morris sur la fonction \mathcal{F} .

résultat obtenu, avec 300 simulations est le suivant :

Dans notre cas, on voit que les deux paramètres les plus importants sont γ_1 et \mathcal{M}_{hyp} alors que β et α semblent avoir peu d'impact sur notre modèle. Nous fixons donc la valeur des deux paramètres les moins influents à $\beta = 7$ et $\alpha = 5$, afin de réduire à cinq paramètres le modèle d'évolution tumorale (4.11). Ces valeurs sont prises de manière arbitraire et n'auront que très peu d'influence sur la suite de ce chapitre.

4.3.2 Problème inverse

L'analyse de sensibilité des paramètres réalisée n'avait pour but que de simplifier la phase d'optimisation des paramètres aux données cliniques.

Nous allons donc maintenant, chercher à résoudre un problème inverse.

La modélisation nous permet à partir d'un premier examen réel et d'un jeu de paramètres, de prévoir l'examen suivant. La comparaison du deuxième examen du patient et de celui obtenu par simulation numérique du modèle va nous permettre d'optimiser au mieux les paramètres suivants, apparaissant de manière explicite dans les équations, *i.e.* : $\gamma_0, \gamma_1, \mathcal{M}_{hyp}, \lambda, \eta, \zeta, \mu_1$ et μ_2 .

La fonction test f_{opt} utilisée pour le problème inverse est définie en (4.21), et mesure l'erreur L^2 entre respectivement le CT-scan et le PET-scan du patient, et les résultats numériques de ces examens au même temps.

$$f_{opt}(\eta, \gamma_0, \gamma_1, \lambda, \mathcal{M}_{hyp}, \zeta, \mu_1, \mu_2) = \int_{\Omega} (\mathbb{P}_{data} - \mathbb{P}_{model}(\eta, \gamma_0, \gamma_1, \lambda, \mathcal{M}_{hyp}, \zeta, \mu_1, \mu_2))^2 + \int_{\Omega} (SUV_{data} - SUV_{model}(\eta, \gamma_0, \gamma_1, \lambda, \mathcal{M}_{hyp}, \zeta, \mu_1, \mu_2))^2 \quad (4.21)$$

avec $\eta, \gamma_0, \gamma_1, \lambda, \mathcal{M}_{hyp}, \zeta, \mu_1, \mu_2$ les paramètres que nous cherchons à optimiser.

L'image de la tumeur \mathbb{P}_{data} et le PET-scan SUV_{data} proviennent des examens effectués à un certain temps t_{exam} . Les résultats des simulations numériques à ce même temps t_{exam} sont notés \mathbb{P}_{model} ainsi que SUV_{model} .

Pour optimiser les paramètres, nous avons cherché à minimiser la fonction f_{opt} . Nous avons alors tenté d'utiliser une méthode de quasi-Newton, la méthode BFGS. Le lecteur intéressé par cette méthode d'optimisation pourra se reporter à l'annexe A pour plus de détails.

Cependant, au vu des difficultés numériques rencontrés avec cette méthode, nous avons tracé en 4.19 la fonction f_{opt} en fonction des deux paramètres les plus influents trouvés dans la section 4.3.1, à savoir γ_1 et \mathcal{M}_{hyp} , ce qui a permis de mettre en avant la non convexité de la fonction f_{opt} .

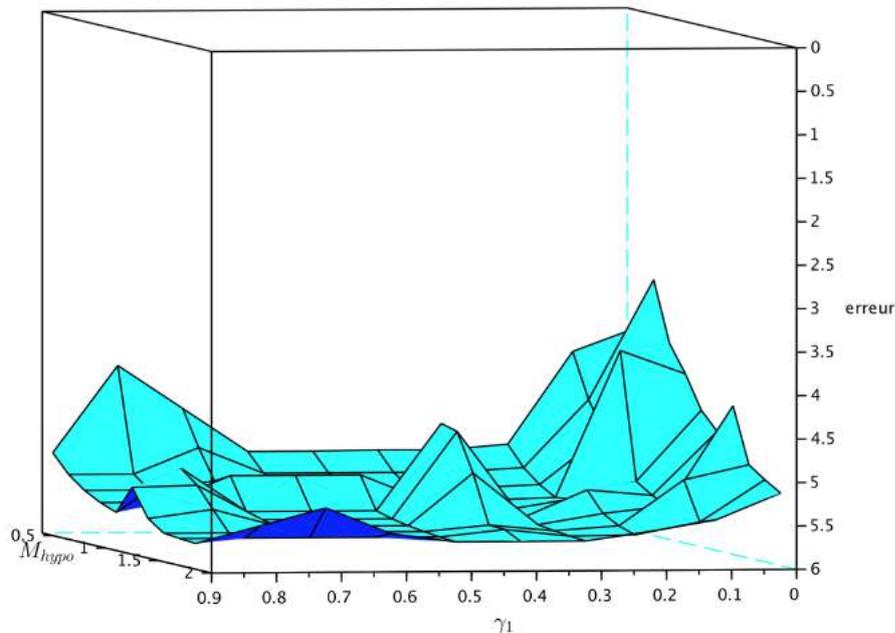


FIGURE 4.19 – Tracé de la fonction f_{opt} en fonction des deux paramètres γ_1 et \mathcal{M}_{hyp} .

Le fait que la fonction soit non convexe ne pose, à priori, pas de problème pour l'utilisation de la méthode BFGS, comme cela est expliqué dans [34], mais cela impose de faire une recherche du pas optimal par la méthode de Wolfe.

Dans notre cas, l'algorithme de recherche de pas optimal par critères de Wolfe est beaucoup trop long pour pouvoir être utilisé de manière pratique. En effet, même si la théorie nous assure que pour chaque itération le pas de Wolfe existe et peut être trouvé en un nombre fini d'itérations, le programme informatique codé pour résoudre le problème d'optimisation des paramètres selon la méthode BFGS tourne pendant plus d'une journée pour trouver chaque pas de Wolfe. Afin de s'assurer un résultat proche de la solution optimale, il faudrait faire au minimum quelques centaines d'itérations, ce qui, en terme de temps de calcul, n'est pas envisageable dans notre cas.

Conclusion

Ce chapitre a permis d'étudier un premier **modèle de croissance tumorale couplé à un modèle de PET-scan** basé sur deux systèmes d'équations aux dérivées partielles. **Ce modèle, bien que très proche de la réalité au niveau biologique, est trop compliqué pour obtenir une optimisation efficace des paramètres sur un patient en un temps acceptable pour les médecins.**

Il est donc indispensable, tant que nous n'aurons pas trouvé de méthode plus rapide d'optimisation, de simplifier ce modèle.

Chapitre 5

Prise en compte de la radiothérapie

Le modèle présenté dans le chapitre précédent, bien que très pertinent au niveau des phénomènes biologiques décrits, n'a pas permis de faire d'étude clinique puisque la phase d'optimisation des paramètres n'a pas abouti de par la complexité du problème inverse à résoudre.

Nous allons donc chercher à simplifier le modèle (4.11), sans pour autant refaire une modélisation complète. En effet, cela impliquerait de ne plus prendre en compte de nombreux phénomènes biologiques. Dans un souci de meilleure identification des paramètres du modèle limite obtenu, celui-ci devra dépendre de moins de paramètres que le modèle précédent.

Ce chapitre sera séparé en trois grandes parties : la première partie concernera l'état de la radiothérapie dans la littérature, la deuxième traitera de l'étude du modèle limite obtenu par analyse asymptotique du modèle (4.11). La troisième partie traitera de l'ajout de la radiothérapie dans le nouveau modèle et de l'étude des paramètres.

5.1 Revue rapide de la littérature

5.1.1 Présentation du modèle linéaire quadratique de radiothérapie

Actuellement, les modèles quadratiques de radiothérapie sont les modèles les plus utilisés dans la littérature pour décrire ce traitement. En effet, un des avantages de ce type de modèle est que la dose de radiothérapie reçue par le patient est directement prise en compte dans la modélisation [65, 30, 55]. On peut également citer l'équipe INRIA Asclepios, qui, entre autres, étudie l'effet de la radiothérapie sur les glioblastomes grâce à cette approche et à un modèle de réaction diffusion de Fisher-Kolmogorov [80].

On considère dans cette approche que la radiothérapie tue une certaine proportion de cellules cancéreuses. Pour modéliser cette proportion, on utilise un modèle linéaire quadratique qui permet d'estimer la probabilité de survie des cellules après la radiothérapie.

Soit u , la densité de cellules cancéreuses et ϑ la vitesse de propagation des cellules.

Le modèle utilisé est régi par l'équation suivante :

$$\frac{\partial \mathbf{u}(x, t)}{\partial t} = - \underbrace{\nabla \cdot (\vartheta \mathbf{u})}_{\text{advection}} + \underbrace{S(\mathbf{u})}_{\text{prolifération}} - \underbrace{T(\mathbf{u})}_{\text{traitement}}$$

Nous allons nous intéresser ici qu'à la partie traitement de ce modèle, partie que nous définissons de la manière suivante :

$$T(u) = P_d(t)\mathbf{u}, \text{ avec } P_d(t) \text{ la probabilité de mort cellulaire.}$$

Or, on rappelle que la particularité du modèle est d'utiliser un modèle linéaire quadratique pour estimer la probabilité de survie des cellules cancéreuses après radiothérapie, c'est-à-dire :

$$\begin{aligned} P_{\text{survie}} &= \exp(-\alpha D(t) - \beta D(t)^2) \\ &= \exp\left(-\alpha \underbrace{\left(1 + \frac{D(t)}{\frac{\alpha}{\beta}}\right)}_{\alpha_{\text{eff}}} D(t)\right) \\ &= \exp(-\alpha_{\text{eff}} D(t)), \end{aligned}$$

avec $D(t)$ la dose de radiothérapie accumulée.

On obtient donc au final :

$$P_d(t) = 1 - P_{\text{survie}} = 1 - \exp(-\alpha_{\text{eff}} D(t))$$

$$\text{d'où : } T(\mathbf{u}) = (1 - \exp(-\alpha_{\text{eff}} D(t))) \mathbf{u}.$$

Dans ce modèle, la radiothérapie agit donc en continu, et seulement sur l'équation des cellules cancéreuses \mathbf{u} .

5.1.2 Présentation du modèle discret de radiothérapie

Une des autres manière de modéliser de la radiothérapie dans la littérature [62] est d'utiliser un modèle discret. En effet, on considère que la radiothérapie n'agit pas en continu mais au contraire, qu'elle n'a un impact que sur les cellules cancéreuses que lors de l'examen. Ici, le but est donc d'avoir un modèle d'évolution des cellules entre les différents examens et un autre modèle pendant les examen.

Par ailleurs, le modèle entre les examens est basé sur le fait qu'une cellule endommagée par la radiothérapie ne pourra pas faire plus qu'un certain nombre de mitoses avant de mourir. Nous allons exposer ce modèle dans le cadre du modèle de croissance de réaction-diffusion de Fisher-Kolmogorov.

Pour cela, on définit donc plusieurs variables :

- C : densité de cellules cancéreuses fonctionnelles ;
- C_d : densité de cellules cancéreuses aux dommages irréversibles après la radiothérapie ;

- k : nombre moyen de mitoses après lequel les cellules C_d meurent ;
- $\frac{1}{\rho}$ temps nécessaire afin que la tumeur double de taille ;
- D : coefficient de diffusion ;
- t_1, t_2, \dots, t_n : les temps auxquels ont lieu des différentes radiothérapies ;
- d_1, d_2, \dots, d_n : les doses des différentes radiothérapies ;
- $S_f(d_i)$: proportion de cellules saines non touchées par la i ème radiothérapie.

A $t = 0$, on pose : $C(x, t_0) = C_0(x)$ et $C_d(x, t_0) = 0$.

Les deux systèmes régissant ce modèle sont les suivants :

$$(1) \begin{cases} \partial_t C &= D\Delta C + \rho(1 - C - C_d)C \\ \partial_t C_d &= D\Delta C_d - \frac{\rho}{k}(1 - C - C_d)C_d \end{cases}$$

$$(2) \begin{cases} C(x, t_j^+) &= S_f(d_j)C(x, t_j^-) \\ C_d(x, t_j^+) &= C_d(x, t_j^-) + (1 - S_f(d_j))C(x, t_j^-) \end{cases}$$

Ce modèle fonctionne de la manière suivante : avant la première radiothérapie, les cellules suivent le système (1), puis au temps t_1 , i.e lors de la première radiothérapie elles suivent le (2). Ensuite elles sont à nouveau régité par le système (1) jusqu'à la deuxième radiothérapie, puis par le (2) au temps t_2 , et ainsi de suite jusqu'à la dernière radiothérapie.

Ce modèle a pour principal avantage de prendre en compte les doses et les temps séparant chaque radiothérapie, ce qui permet de pouvoir modéliser facilement des tumeurs qui grossissent entre plusieurs radiothérapie successives.

5.2 Etude d'un modèle simplifié

Nous revenons maintenant au modèle que nous voulons simplifier, dans le but d'obtenir une meilleure calibration des paramètres.

5.2.1 Vers un modèle plus simple de croissance tumorale

La variable \mathcal{M} représente, entre autre, l'apport en nutriments. Nous la confondons, par la suite, avec la vascularisation.

Dans le cas d'une tumeur, cette variable évolue autour du paramètre \mathcal{M}_{hyp} . En effet, \mathcal{M}_{hyp} représente le seuil en dessous duquel les cellules cancéreuses deviennent hypoxiques et risquent donc de mourir. Quand ces cellules sont en état d'hypoxie, elles sont alors dites quiescentes et deviennent productrices de VEGF, afin d'encourager l'organisme à produire de nouveaux vaisseaux sanguins. Une fois cette création effectuée, l'apport en nutriments est de nouveau suffisant pour que la tumeur puisse se développer. La variable \mathcal{M} repasse alors au dessus du seuil d'hypoxie. Dans ce cas, en se développant, la tumeur grossit,

et de nouvelles cellules cancéreuses sont créées, jusqu'à ce que l'apport en nutriments ne soit plus suffisant pour toutes ces nouvelles cellules. \mathcal{M} redevient donc inférieur au seuil d'hypoxie. Cette description simpliste montre l'importance de travailler au voisinage de ce seuil afin d'avoir l'apparition simultanée de la coissance tumorale, de l'hypoxie, et de l'angiogénèse.

La vascularisation \mathcal{M} varie donc en oscillant autour du paramètre \mathcal{M}_{hyp} .

On fait alors l'hypothèse de modélisation suivante :

$$\mathcal{M} = \mathcal{M}_{hyp} + \varepsilon m + o(\varepsilon^2), \text{ avec } \varepsilon \rightarrow 0. \quad (5.1)$$

Il s'agit simplement d'un développement de Taylor que nous avons choisi de prendre au premier ordre.

Par ailleurs, la concentration d'agents pro-angiogénique $\xi(t)$ que nous calculons est une valeur moyenne sur la tumeur. Or, toutes les tumeurs pour lesquelles nous disposons des images médicales, sont des tumeurs qui sont suffisamment développées pour ne pas avoir pu être opérées directement. On peut donc considérer qu'elles sont toutes dans la phase vasculaire de leur développement, ce qui signifie que la production de VEGF a déjà commencé. On considère donc, par la suite, que cette concentration moyenne est constante au cours du temps, *i.e.* que

$$\xi(t) = C_0, \text{ avec } C_0 \text{ une constante.}$$

Dans ce cas, si l'on suppose par ailleurs que :

$$\gamma_0 = \gamma_1,$$

on obtient :

$$\begin{aligned} \gamma_p - \gamma_m &= \gamma_0 \frac{1 + th(K(\mathcal{M} - \mathcal{M}_{hyp}))}{2} - \gamma_0 \frac{1 - th(K(\mathcal{M} - \mathcal{M}_{hyp}))}{2} \\ &= \gamma_0 th(K(\mathcal{M} - \mathcal{M}_{hyp})). \end{aligned}$$

On suppose donc, grâce à (5.1), que :

$$K(\mathcal{M} - \mathcal{M}_{hyp}) \ll 1.$$

On a alors :

$$\begin{aligned} \gamma_p - \gamma_m &= \alpha(\mathcal{M} - \mathcal{M}_{hyp}) \\ &= \tilde{\mathcal{M}}. \end{aligned}$$

D'où :

$$\partial \mathbb{P} + \nabla \cdot (\vartheta \mathbb{P}) = \tilde{\mathcal{M}} \mathbb{P}.$$

De plus, on a :

- **équation sur ϑ** :

$$\nabla \cdot \vartheta = \tilde{\mathcal{M}}\mathbb{P},$$

- **équation sur \mathcal{M}** :

$$\mathcal{M} = \frac{\tilde{\mathcal{M}}}{\alpha} + \mathcal{M}_{hyp},$$

d'où :

$$\frac{1}{\alpha} \partial_t \tilde{\mathcal{M}} = \tilde{\beta}\mathbb{P} - \eta\mathbb{P} \left(\frac{\tilde{\mathcal{M}}}{\alpha} + \mathcal{M}_{hyp} \right),$$

i.e.

$$\partial_t \tilde{\mathcal{M}} = -\tilde{\omega}(\tilde{\mathcal{M}} - \tilde{\mathcal{M}}_1).$$

Remarque 1 : L'hypothèse $\gamma_0 = \gamma_1$ n'est pas utile. En effet, il suffit de trouver la valeur de \mathcal{M} pour laquelle $\gamma_p - \gamma_m$ s'annule et faire un développement limité au voisinage de ce point.

Remarque 2 : Ce calcul peut être rendu plus rigoureux, mais cela n'apporterait rien à la rédaction.

Au final, le modèle simplifié peut donc se réécrire de la manière suivante :

$$\begin{cases} \partial_t \mathbb{P} + \nabla \cdot (\vartheta \mathbb{P}) = \mathcal{M}\mathbb{P}, \\ \nabla \cdot \vartheta = \mathcal{M}\mathbb{P}, \\ \partial_t \mathcal{M} = -\alpha(\mathcal{M} - \mathcal{M}_1)\mathbb{P}, \\ \mathcal{M}(t=0) = \mathcal{M}_0. \end{cases} \quad (5.2)$$

Ce nouveau modèle dépend donc de trois paramètres : α , \mathcal{M}_1 et \mathcal{M}_0 . Ce dernier correspond au facteur de croissance initiale sur le domaine Ω . Pour l'instant, nous nous limitons à un modèle de croissance tumorale. Les tumeurs vont donc voir leur taille augmenter. Il paraît donc logique de considérer que $\mathcal{M}_0 > 0$ et que $\mathcal{M}_1 > 0$.

Par ailleurs, si le paramètre α est négatif, alors à l'intérieur de la tumeur \mathcal{M} peut croître indéfiniment. Biologiquement, ceci est absurde puisqu'il existe une densité maximum de vaisseaux sanguins possible dans le tissu, tout comme il y a une concentration maximum de nutriments disponibles pour les cellules. On veut donc que \mathcal{M} soit borné. On prendra donc dorénavant : $\alpha > 0$.

5.2.2 Quelques propriétés mathématiques du modèle simplifié

Le but de cette section est de mettre en évidence des propriétés mathématiques sur le comportement des solutions de ce nouveau modèle.

Pour cela jusqu'à ce que nous prouvions que le champ de vitesse est toujours sortant, nous allons imposer de nouvelles conditions de bords sur notre

domaine Ω en cas de champ rentrant : en chaque point (X, t) où $\vartheta \cdot n_\Omega < 0$, on pose les conditions de Dirichlet suivantes : $\mathbb{P}(X, t) = 0$ et $\mathcal{M}(X, t) = 0$.

* Encadrement des solutions

Propriété 5.2.1.

Soient $(\mathbb{P}, \mathcal{M}, \vartheta, \pi)(t, X)$ une solution régulière du système (5.2) définie sur $[0, T] \times \Omega$ pour $T \geq 0$ et soient $\mathbb{P}_0(X)$ et $\mathcal{M}_0(X)$ les conditions initiales à $t = 0$. On suppose que $0 \leq \mathbb{P}_0(X) \leq 1$ et $0 \leq \mathcal{M}_0(X)$, $\forall X \in \Omega$.

Alors, $\forall t \in [0, T]$, $\forall X \in \Omega$, $0 \leq \mathbb{P}(X) \leq 1$ et $0 \leq \mathcal{M}(X)$.

Démonstration.

Pour toute fonction F définie sur Ω , on pose $F = F^+ + F^-$, avec $F^+ = \max(0, F)$ et $F^- = -\min(0, F)$.

- Commençons par montrer que $0 \leq \mathbb{P}(X)$.

En multipliant la première équation du système (5.2) par \mathbb{P}^- , on obtient :

$$\mathbb{P}^- \partial_t \mathbb{P} + \mathbb{P}^- \nabla \cdot (\vartheta \mathbb{P}) = \mathbb{P}^- \mathcal{M} \mathbb{P},$$

i.e.

$$\frac{\partial (\mathbb{P}^-)^2}{\partial t} \frac{1}{2} = \mathcal{M}(\mathbb{P}^-)^2 - \vartheta \cdot \nabla(\mathbb{P})\mathbb{P}^- - (\mathbb{P}^-)^2 \nabla \cdot \vartheta.$$

On intègre alors sur le domaine Ω :

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} \int_{\Omega} \frac{(\mathbb{P}^-)^2}{2} dX &= \int_{\Omega} \mathcal{M}(\mathbb{P}^-)^2 dX - \int_{\Omega} \vartheta \cdot \nabla(\mathbb{P})\mathbb{P}^- dX - \int_{\Omega} (\mathbb{P}^-)^2 \mathcal{M} \mathbb{P} dX \\ &= \int_{\Omega} (1 - \mathbb{P}^-) \mathcal{M}(\mathbb{P}^-)^2 dX + \int_{\Omega} \frac{(\mathbb{P}^-)^2}{2} \nabla \cdot \vartheta dX - \int_{\partial\Omega} \frac{(\mathbb{P}^-)^2}{2} \vartheta \cdot n_\Omega d\Omega. \end{aligned}$$

Les conditions de bords sur \mathbb{P} assurent que : $\frac{(\mathbb{P}^-)^2}{2} \vartheta \cdot n_\Omega d\Omega \geq 0$, donc

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} \int_{\Omega} \frac{(\mathbb{P}^-)^2}{2} dX &\leq \int_{\Omega} (\mathbb{P}^-)^2 \left(\frac{\nabla \cdot \vartheta}{2} + \mathcal{M}(1 - \mathbb{P}^-) \right) dX \\ &\leq \int_{\Omega} \frac{(\mathbb{P}^-)^2}{2} (\mathcal{M} \mathbb{P} + \mathcal{M}(1 - \mathbb{P}^-)) dX \\ &\leq \underbrace{\|\mathcal{M}(\mathbb{P} + 1 - \mathbb{P}^-)\|_{\infty}}_L \int_{\Omega} \frac{(\mathbb{P}^-)^2}{2} dX. \end{aligned}$$

On peut alors utiliser le lemme de Gronwall, et on obtient l'inégalité suivante :

$$\int_{\Omega} \frac{(\mathbb{P}^-)^2}{2} dX \leq \exp(Lt) \int_{\Omega} \frac{(\mathbb{P}^-)^2}{2} \Big|_{t=0} dX$$

Or à $t = 0$, \mathbb{P} est positif ou nul donc $\mathbb{P}^-|_{t=0} = 0$.

D'où $(\mathbb{P}^-)^2 = 0$, i.e. $\mathbb{P}^- = 0$, donc \mathbb{P} est positif ou nul.

- Montrons maintenant que $\mathbb{P} \leq 1$.

On pose donc : $(1 - \mathbb{P})^- = -\min(0, 1 - \mathbb{P})$.

On obtient cette fois, par un raisonnement similaire à celui fait au point précédent :

$$\partial_t(1 - \mathbb{P}) - \nabla \cdot (\vartheta \mathbb{P}) = -\mathcal{M}\mathbb{P}$$

On procède comme avant en multipliant par $(1 - \mathbb{P})^-$, puis en intégrant sur le domaine Ω :

$$\frac{\partial}{\partial t} \frac{((1 - \mathbb{P})^-)^2}{2} = -\vartheta \frac{\nabla \cdot ((1 - \mathbb{P})^-)^2}{2} + \mathcal{M}\mathbb{P}((1 - \mathbb{P})^- \mathbb{P} - (1 - \mathbb{P})^-)$$

D'où :

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} \int_{\Omega} \frac{((1 - \mathbb{P})^-)^2}{2} dX &= \int_{\Omega} \frac{((1 - \mathbb{P})^-)^2}{2} \nabla \cdot \vartheta dX - \int_{\partial\Omega} \underbrace{\frac{((1 - \mathbb{P})^-)^2}{2} \vartheta \cdot n_{\Omega}}_{\geq 0} \partial\Omega \\ &\quad + \int_{\Omega} -\mathcal{M}\mathbb{P}((1 - \mathbb{P})^-)^2 dX \\ &\leq \int_{\Omega} -\mathcal{M}\mathbb{P}((1 - \mathbb{P})^-)^2 dX + \int_{\Omega} \frac{((1 - \mathbb{P})^-)^2}{2} \nabla \cdot \vartheta dX \\ &\leq \underbrace{\|-\mathcal{M}\mathbb{P}\|_{\infty}}_{L'} \int_{\Omega} \frac{((1 - \mathbb{P})^-)^2}{2} dX. \end{aligned}$$

On utilise à nouveau le lemme de Gronwall, ce qui donne :

$$\int_{\Omega} \frac{((1 - \mathbb{P})^-)^2}{2} dX \leq \exp(L't) \int_{\Omega} \frac{((1 - \mathbb{P})^-)^2|_{t=0}}{2} dX.$$

Comme $\mathbb{P}(t = 0) \leq 1$, $(1 - \mathbb{P})^-(t = 0) = 0$, on en déduit donc que : $(1 - \mathbb{P})^- = 0$, i.e. $\mathbb{P} \leq 1$.

- Comme α et \mathcal{M}_1 sont positifs, et que $\mathcal{M}(t = 0, X) \geq 0$, on voit clairement que \mathcal{M}_1 est un point fixe attractif, donc \mathcal{M} restera positif pour tout $t \in [0, T]$. □

Nous allons maintenant prouver que le champ de vitesse est toujours sortant, ce qui implique que les conditions de Dirichlet que nous avons imposées dans la propriété précédente lors de champ rentrant sont inutiles.

Propriété 5.2.2. *Sous les mêmes conditions que la proposition 5.2.1, et $\forall t \in [0, T]$, $\forall X \in \partial\Omega$, on a : $\vartheta \cdot n_{\Omega} \geq 0$.*

Démonstration.

En multipliant l'équation (sur la vitesse) par π^- et en intégrant sur le domaine, on obtient :

$$\int_{\Omega} \pi^- \nabla \cdot (-k \nabla \pi) dX = \int_{\Omega} \pi^- \underbrace{\mathcal{M}\mathbb{P}}_{\geq 0} dX \leq 0$$

Le premier membre de l'égalité donne alors :

$$\int_{\Omega} k \nabla(\pi^-) \cdot \nabla(\pi) dX - \int_{\partial\Omega} k \pi^- \nabla \pi \cdot n_{\Omega} d\Omega \leq 0.$$

De plus, comme π s'annule sur le bord du domaine, on obtient :

$$k \|\nabla \pi^-\| \leq 0.$$

Le gradient de π^- s'annule donc également sur Ω , donc la partie négative de π est constante sur l'espace. Or, elle est nulle sur le bord du domaine, donc elle est nulle partout.

π est donc positive à l'intérieur de Ω et nulle sur le bord. Le gradient de π ne peut donc pas être strictement sortant. Il est donc rentrant, ce qui implique que ϑ est sortant sur le bord du domaine.

Donc :

$$\vartheta \cdot n_{\Omega} \geq 0.$$

□

* Amélioration de la propriété 5.2.1

Propriété 5.2.3. Soit $(\mathbb{P}, \mathcal{M}, \vartheta, \pi)(t, X)$ une solution régulière du système 5.2 définie sur $[0, T] \times \Omega$ pour $T \geq 0$ et soient $\mathbb{P}_0(X)$ et $\mathcal{M}_0(X)$ les conditions initiales à $t = 0$.

On suppose que $\mathbb{P}_0(X) = 0$ ou 1 et $0 \leq \mathcal{M}_0(X), \forall X \in \Omega$.

Alors, $\forall X \in \Omega, \mathbb{P}(X) = 0$ ou 1.

Démonstration.

Nous utilisons la méthode des caractéristiques.

Pour cela nous posons : $Y(t) = \begin{pmatrix} x(t) \\ y(t) \end{pmatrix}$, $\mathbb{P}^* = \mathbb{P}(t, Y(t))$ et donc $\frac{dY(t)}{dt} = \vec{v}(Y(t))$.

Le long des caractéristiques nous obtenons :

$$\begin{aligned} \frac{d\mathbb{P}^*}{dt} &= \partial_t \mathbb{P}(t, Y(t)) + \vartheta \cdot \nabla \mathbb{P}(t, Y(t)) \\ &= \mathcal{M}\mathbb{P}^* - \nabla \cdot (\vartheta \mathbb{P}^*) \\ &= \mathcal{M}\mathbb{P}^*(1 - \mathbb{P}^*) \end{aligned}$$

Or par hypothèse, $\mathbb{P}(t = 0) = 0$ ou 1 , donc $\mathbb{P}^*(t = 0) = 0$ ou 1 . Donc, puisque l'EDO précédente admet pour points fixes 0 et 1 , \mathbb{P}^* reste constant le long des caractéristiques, et est égale à 0 ou 1 . □

5.2.3 Le PET-scan dans ce nouveau modèle

Sous les nouvelles conditions du modèle (5.2), le PET-scan devient plus simple à calculer. En effet, comme dorénavant, $\mathbb{P} = 0$ ou 1 , alors dans la tumeur, on a :

$$SUV = \frac{\mathcal{M}}{\zeta \frac{\gamma_p}{\gamma_0} + \mu_1} \zeta \frac{\gamma_p}{\gamma_0} \int_0^T f(s)(1 - e^{\Delta(s-T)})ds. \quad (5.3)$$

Comme μ_1 est une constante d'élimination naturelle de l'organisme que l'on a prise très proche de zéro, on peut considérer que $\mu_1 \rightarrow 0$. Cela revient à dire que :

$$SUV \simeq \mathcal{M} \int_0^T f(s)(1 - e^{\Delta(s-T)})ds, \quad (5.4)$$

avec le terme sous l'intégrale qui est une constante.

On considère donc que le PET-scan est désormais égal au facteur de croissance \mathcal{M} à une constante près.

5.2.4 Résultats numériques

Comme nous l'avons déjà expliqué, nous nous contentons pour l'instant d'un modèle de croissance tumorale.

Cependant, selon la valeur des paramètres, ce modèle permet d'obtenir deux évolutions possibles pour le facteur de croissance \mathcal{M} , donc également pour la tumeur.

Pour illustrer ces différences d'évolutions, le facteur de croissance est initialisé avec la même valeur dans toute la tumeur, valeur disponible dans le tableau 5.1. La tumeur est initialisée avec une densité de cellules cancéreuses \mathbb{P} égale à 1 .

De plus, dans la simulation 1, \mathcal{M}_0 est inférieur à \mathcal{M}_1 , donc le facteur de croissance va augmenter et tendre vers la valeur de \mathcal{M}_1 . La tumeur va donc être en phase de prolifération.

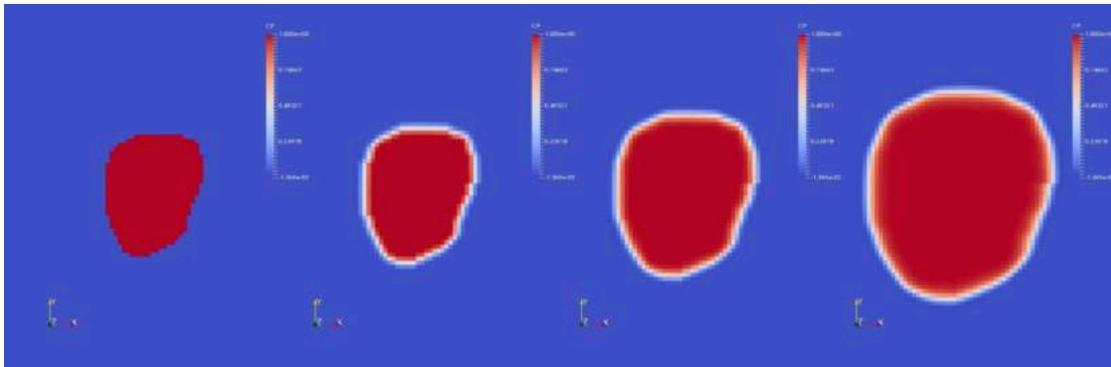
En revanche, dans la simulation 2, on a $\mathcal{M}_0 < \mathcal{M}_1$, donc le facteur de croissance va diminuer. Dans ce cas, la croissance de la tumeur va être restreinte.

Les simulations suivantes mettent donc en avant le fait que selon que \mathcal{M}_0 soit plus grand que \mathcal{M}_1 ou non, alors le facteur de croissance évoluera soit de manière homogène, soit il évoluera en couronne.

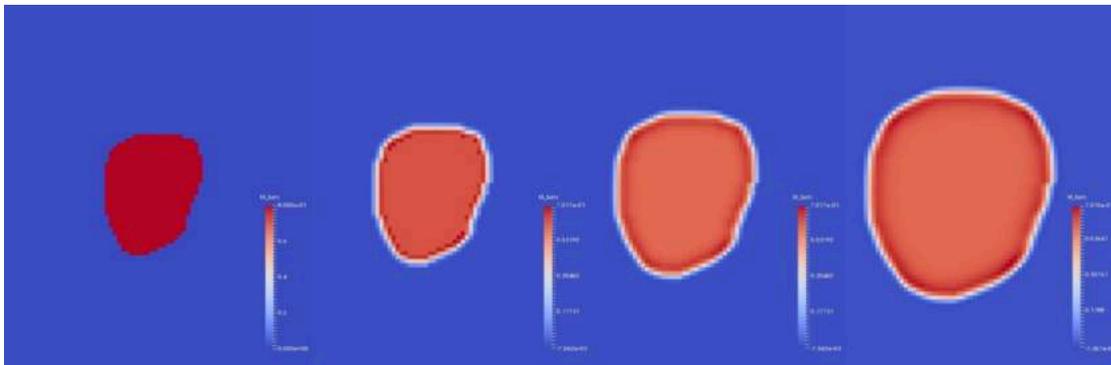
Les paramètres utilisés dans les deux modélisations présentées ici sont regroupés dans le tableau suivant :

Paramètres	Simulation 1	Simulation 2
α	2	2
\mathcal{M}_1	0.05	0.6
\mathcal{M}_0	0.5	0.5

TABLE 5.1 – Listes des paramètres utilisés dans les deux modélisations des figures 5.1 et 5.2.



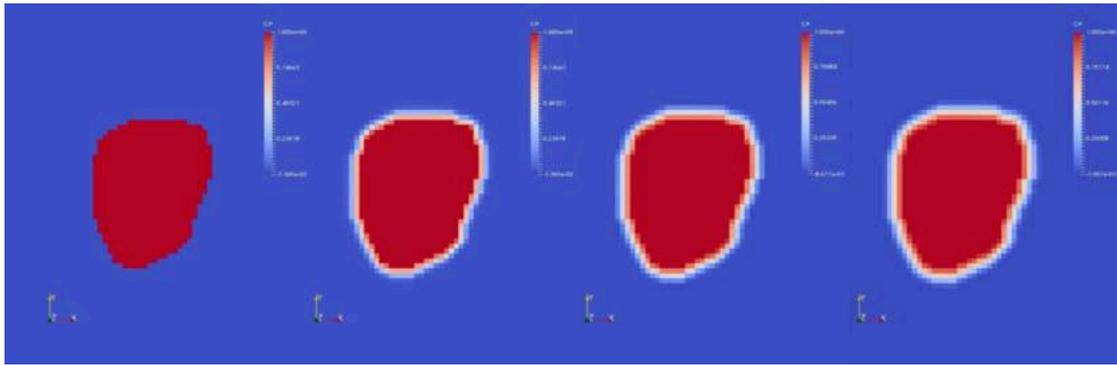
(A) Évolution de \mathbb{P} au cours du temps.



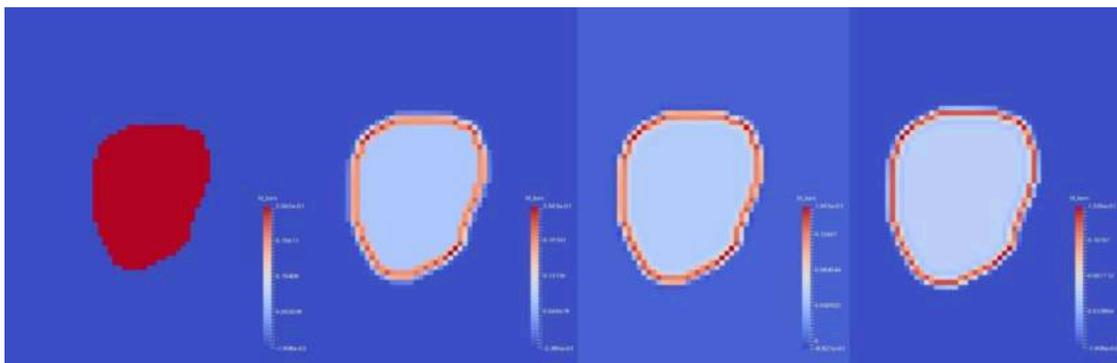
(B) Évolution de $\mathcal{M} * \mathbb{P}$ au cours du temps.

FIGURE 5.1 – Évolution de la tumeur et du facteur de croissance avec les paramètres de la simulation 1.

Les résultats des simulations numériques devraient avoir une densité de cellules cancéreuses \mathbb{P} soit égale à 1 soit nulle, selon que l'on soit à l'intérieur ou non de la tumeur. Cependant, on se rend compte qu'il y a des erreurs numériques dues à la diffusion. Une méthode de suivi d'interface, comme dans [48],



(A) Évolution de la tumeur au cours du temps.



(B) Évolution de $\mathcal{M} * \mathbb{P}$ au cours du temps.

FIGURE 5.2 – Évolution de la tumeur et du facteur de croissance avec les paramètres de la simulation 2.

permettrait de supprimer ces erreurs numériques. Cependant, au vu des résultats futurs concernant la phase de calibration des paramètres de ce modèle, nous avons estimé que la précision que nous avons ici est suffisante.

5.3 Prise en compte de la radiothérapie

Nous avons choisi de prendre un point de vue différent par rapport aux deux modèles de radiothérapie présentés dans la section 5.1. Nous avons décidé de faire impacter la radiothérapie sur le facteur de croissance des cellules cancéreuses, et non directement sur cette densité de cellules. En effet, la radiothérapie va toucher l'ADN des cellules, ce qui va les empêcher de se reproduire, puis les faire mourir. C'est donc le facteur de croissance qui est le premier touché.

Nous rajoutons donc simplement un terme δ à l'équation sur \mathcal{M} dans notre système (5.2), ce qui nous donne le nouveau système suivant :

$$\begin{cases} \partial_t \mathbb{P} + \nabla \cdot (\vartheta \mathbb{P}) = \mathcal{M} \mathbb{P}, \\ \nabla \cdot \vartheta = \mathcal{M} \mathbb{P}, \\ \partial_t \mathcal{M} = -\alpha (\mathcal{M} - \mathcal{M}_1 + \delta \times \mathbb{1}_{\text{traitement}}) \mathbb{P}, \\ \mathcal{M}(t=0) = \mathcal{M}_0. \end{cases} \quad (5.5)$$

Les propriétés démontrées précédemment sur le modèle (5.2) ne sont plus vérifiées, puisque dans le cas de ce nouveau modèle \mathcal{M} puis la quantité $\nabla \cdot \vartheta$ peuvent devenir négatives.

Malgré cela, ce modèle permet d'obtenir différents types d'évolution de tumeurs pour des coefficients α , \mathcal{M}_1 et \mathcal{M}_0 constants, puisque en faisant varier δ , il est possible de modéliser différentes doses de radiothérapie.

Ainsi, les deux exemples suivants illustrent les différences de comportements que l'on peut obtenir en faisant varier le paramètre δ . La simulation 1 montre que si $\delta > \mathcal{M}_1$ alors la taille de la tumeur va décroître, alors que dans le cas contraire, la tumeur continue de grossir, donc la radiothérapie est inefficace.

Paramètres	Simulation 1	Simulation 2
α	5	5
\mathcal{M}_1	1	1
\mathcal{M}_0	0.5	0.5
δ	1.5	0.2

TABLE 5.2 – Listes des paramètres utilisés dans les deux simulations ci-après.

5.3.1 Étude de l'influence des différents paramètres

Le modèle (5.2) présente l'avantage d'être beaucoup plus simple que le modèle précédent. Il ne possède en effet que quatre paramètres mais peut reproduire un grand nombre de comportements types d'une tumeur.

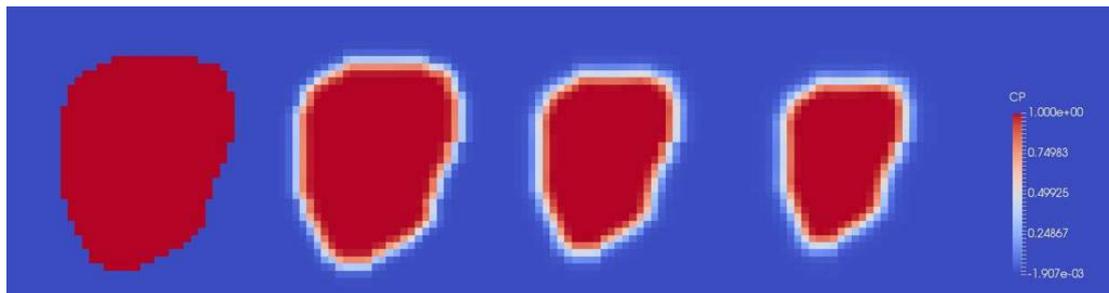


FIGURE 5.3 – Évolution d’une tumeur lors de la radiothérapie avec les paramètres de la simulation 1.

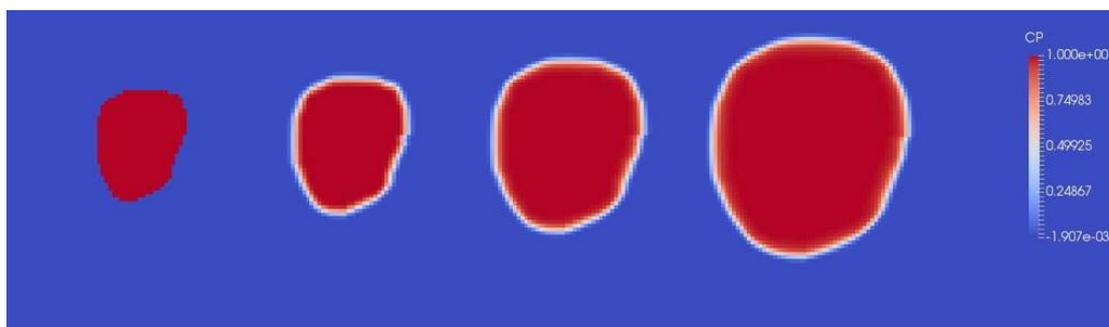


FIGURE 5.4 – Évolution d’une tumeur lors de la radiothérapie avec les paramètres de la simulation 2.

Afin de voir comment les différents paramètres influencent ce nouveau modèle, nous avons décidé de définir plusieurs critères et d’étudier leurs variations en fonction des paramètres dudit modèle.

* Les différents critères de comparaison

Les différents critères que nous avons mis en place pour l’étude de l’influence des paramètres sont les suivants :

- **Indice de comportement** : cet indice va décrire les différentes évolutions possibles de la taille de la tumeur. Les différents indices de comportements types sont expliqués dans la figure 5.5 ci-dessous.
- **Temps de survie sans progression** : c’est le temps que met la tumeur à retrouver la taille qu’elle avait avant le début de la décroissance (il n’existe donc que dans le cas où la tumeur décroît puis croît de nouveau) (en anglais : Progression free survival time). Dans la figure 5.6 et dans le reste de ce chapitre, cet indice est simplement appelé : temps de survie.
- **Masse à T_{ind}** : on choisit un temps arbitraire T_{ind} et on regarde la masse de la tumeur à ce temps là.

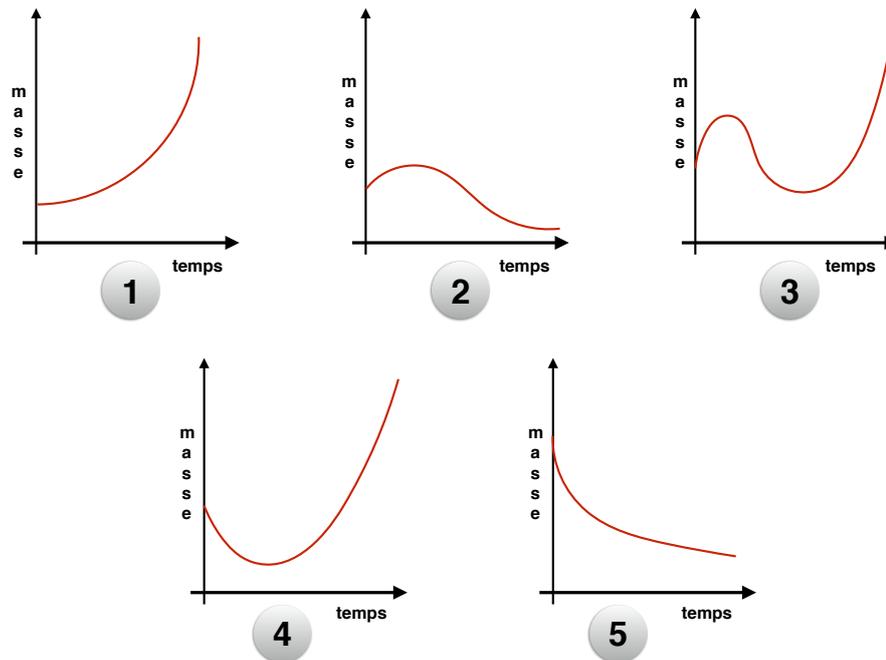
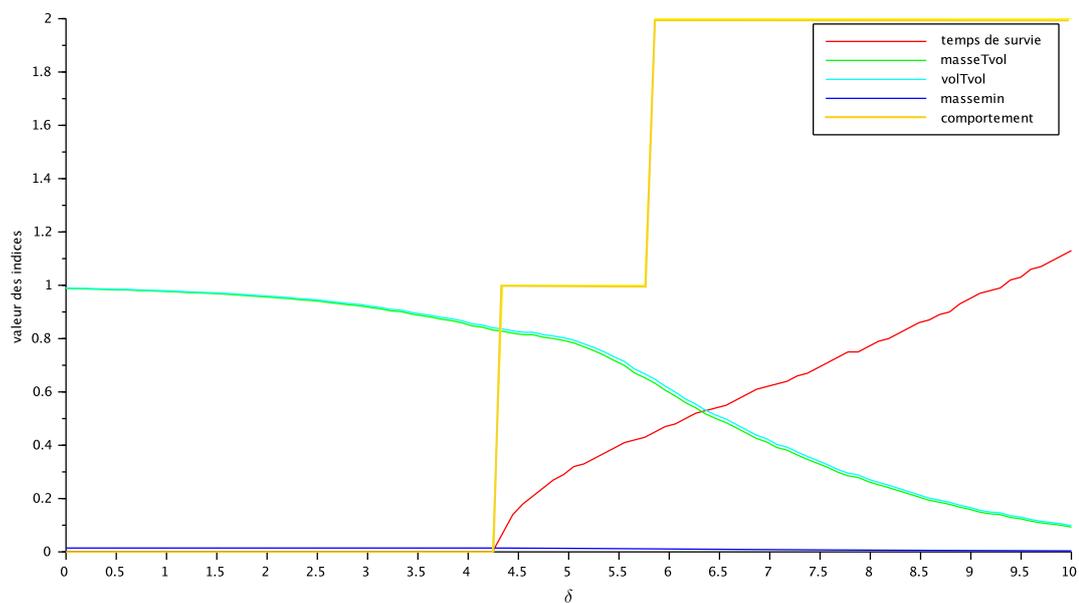
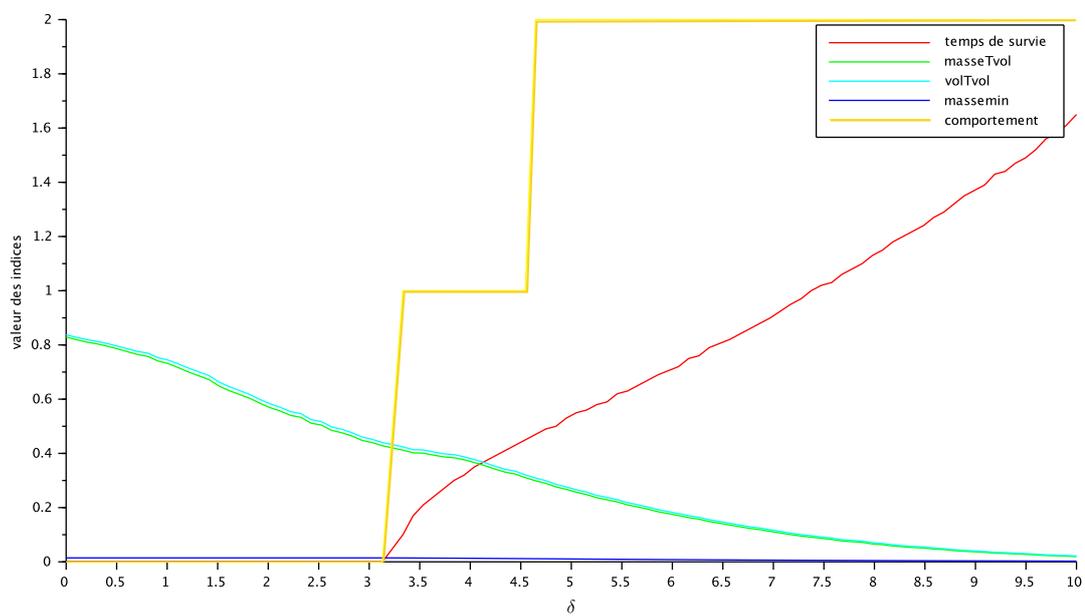


FIGURE 5.5 – Schéma des différents types d'indices de comportements.

- **Volume à T_{ind}** : c'est le volume de la tumeur au temps T_{ind} .
- **Masse minimale** : il s'agit de la masse minimale prise par la tumeur au cours du temps.
- **Pente de décroissance** : il s'agit de la pente moyenne lors de la phase de décroissance de la tumeur. Cet indice ne peut donc se calculer que dans le cas où il y a une décroissance suivie d'une reprise de croissance, donc dans le cas des comportements 3 et 4.
- **Retard à la radiothérapie** : il s'agit du temps que met la tumeur à être en phase de décroissance alors que le traitement a commencé.

La première chose que nous avons voulu vérifier est que les différents indices présentés ci-dessus sont sensiblement continus si l'on fixe tous les paramètres sauf le coefficient δ de radiothérapie.

Les deux exemples de la figure 5.6 ci-dessous montrent qu'en effet, il y a une continuité des indices sous radiothérapie. Ceci nous a encouragé à pousser l'étude des différents indices plus loin.

(A) $\eta = 8$, $M_1 = 4$ et $M_0 = 0.5$.(B) $\eta = 9$, $M_1 = 3$ et $M_0 = 0.5$.FIGURE 5.6 – Évolution des différents indices en fonction du coefficient de radiothérapie δ .

Afin de voir l'influence des différents paramètres sur les indices décrits précédemment, nous avons discrétisé l'espace de variation des paramètres en une grille cartésienne. Puis, sur chaque noeud de ce maillage, correspondant à un jeu de paramètres différents, les valeurs des différents indices ont été calculé.

Les intervalles d'évolution de chaque paramètre sont donnés dans le tableau 5.3 et ont été choisi de manière empirique.

Nous avons par ailleurs choisi de considérer que la fin des simulations numériques correspondaient à la fin de la radiothérapie. Cela signifie que la tumeur ne peut pas être en reprise de croissance dans les simulations réalisées ici. Les comportements numéro 3 et 4 ne peuvent donc pas être obtenus.

Nous ne présentons dans la suite que deux résultats de notre simulation puisqu'elles sont très représentatives des autres figures obtenues. On peut en effet remarquer dans la figure 5.7, que les différents indices de comportements sont regroupés en trois zones de la grille cartésienne. Cela semble signifier que pour chaque comportement, on peut réduire l'espace des paramètres possibles. Il ne s'agirait alors dans ce cas plus de prédiction, mais permettrait une recherche plus efficace lors de la phase d'optimisation des paramètres.

Paramètres	Intervalle
α	$[0;10]$
\mathcal{M}_1	$[0;10]$
δ	$[0;10]$

TABLE 5.3 – Intervalles de variations des paramètres α , \mathcal{M}_1 et δ .

Enfin, les différents indices semblent évoluer de manière continue sur la grille cartésienne, comme par exemple pour l'indice "masse" présenté dans la figure 5.8.

Nous avons donc essayé de trouver une corrélation entre les différents indices afin de pouvoir repérer plus facilement un comportement ou un autre.

Le tableau 5.4 regroupe les différentes valeurs des indices de corrélations entre les critères que nous avons étudié. Ces indices indiquent une corrélation forte s'ils sont compris dans l'intervalle $[0.5; 1]$ et faible s'ils sont dans l'intervalle $[0; 0.5]$.

Il n'y a donc pas d'indices particulièrement corrélés entre eux, autre que la masse et le volume. Cependant, comme nos tumeurs ne présentent pas d'hétérogénéité [41], ces résultats ne nous apportent pas beaucoup d'informations.

Cette étude des différents indices a donc seulement mis en avant le fait qu'il semble possible de restreindre les intervalles de recherche des différents paramètres.

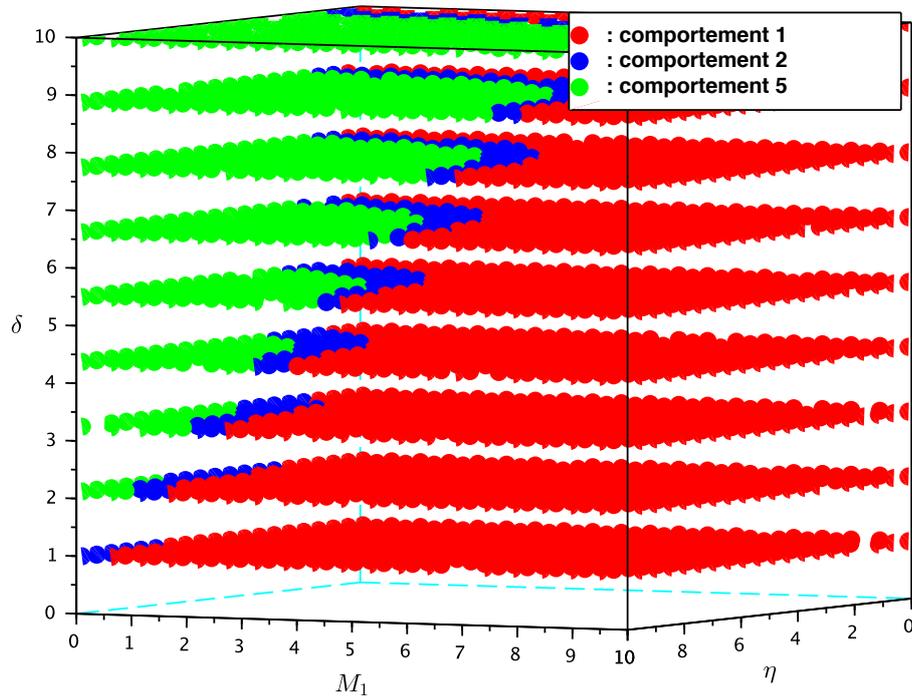


FIGURE 5.7 – Évolution des différents indices de comportements en fonction des paramètres.

	T_{survie}	$masse_T$	Vol_T	$masse_{min}$	$comp$	$retard\ radio$	$pente$
T_{survie}	1	-0.15	-0.15	-0.18	-0.20	0.22	-0.09
$masse_T$	-0.15	1	0.99	0.53	-0.51	-0.43	0.4
vol_T	-0.15	0.99	1	0.53	-0.51	-0.32	0.42
$masse_{min}$	-0.18	0.53	0.53	1	-0.52	-0.28	0.81
$comp$	-0.20	-0.51	-0.51	-0.52	1	0.86	-0.64
$retard\ radio$	0.22	-0.43	-0.32	-0.28	0.86	1	1
$pente$	-0.09	0.4	0.42	0.81	-0.64	1	1

TABLE 5.4 – Indices de corrélation.

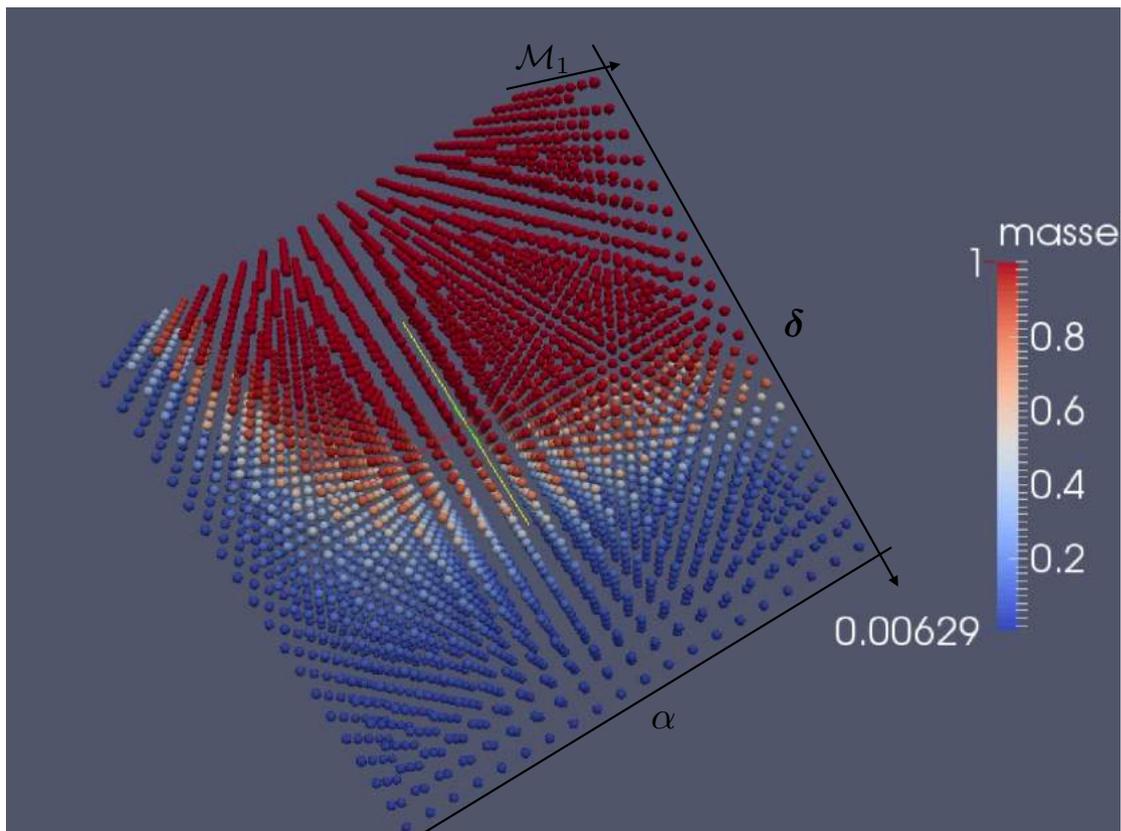


FIGURE 5.8 – Évolution de la masse à un temps fixé selon les paramètres.

5.3.2 Intervalles de recherche des paramètres du second modèle

Afin de calibrer notre modèle, nous devons obtenir les meilleurs paramètres possibles pour chaque patient. À priori, nous n'avons aucune idée de l'espace dans lequel varient ces paramètres. Cependant, la figure 5.7 semble montrer que des zones de recherches restreintes peuvent être obtenues en fonction des différents comportements de la tumeur.

Actuellement, les équations que nous utilisons permettent d'obtenir une évolution 2D ou 3D de la tumeur. Comme nous ne cherchons ici qu'à obtenir les paramètres de notre modèle et non les informations spatiales, nous allons tenter d'obtenir une équation sur le volume ou la surface de la tumeur. Le but premier de cette approche est un gain de temps important dans les calculs numériques. En effet, on sera en mesure de calibrer de manière quasi instantanée notre système d'équations puisque nous ne nous intéresserons plus qu'à une donnée scalaire, en non plus un champ 3D.

Le modèle (5.6) ci-dessous possède l'avantage de pouvoir être utilisé en dehors de la phase de radiothérapie en prenant la durée du traitement nulle, ce qui va rendre nulle la fonction indicatrice.

$$\begin{cases} \partial_t \mathbb{P} + \nabla \cdot (\vartheta \mathbb{P}) = M \mathbb{P}, \\ \nabla \cdot \vartheta = M \mathbb{P}, \\ \partial_t \mathcal{M} = -\alpha (\mathcal{M} - \mathcal{M}_1 + \delta \times \mathbb{1}_{\text{traitement}}) \mathbb{P}, \\ \mathcal{M}(t = 0) = \mathcal{M}_0. \end{cases} \quad (5.6)$$

On peut donc, pour obtenir des intervalles de validité des différents paramètres, travailler sur le modèle sans radiothérapie dans un premier temps, puis sur le modèle avec radiothérapie par la suite. La première phase reprend la méthode utilisée dans [48], sur les métastases du poumon. Elle va permettre de trouver des bornes pour l'espace de recherche des paramètres : α , \mathcal{M}_0 et \mathcal{M}_1 . La deuxième phase de ce travail se concentre sur la partie avec radiothérapie du modèle et permettra de trouver un intervalle de recherches pour δ .

Nous considérons dorénavant que nous disposons de trois examens pour chaque patient : deux avant le début de la radiothérapie et un en fin de radiothérapie. Nous appelons ces examens E_0 , E_1 et E_2 , examens qui ont été respectivement réalisés aux temps t_0 , t_1 et t_2 .

* Optimisation des paramètres entre E_0 et E_1

◆ Une équation sur le volume

On pourrait penser que trouver des intervalles de recherche des paramètres suffit à optimiser la phase de calibration clinique. Cependant, dans un premier temps, nous ne savons pas comment réduire ces intervalles de recherches avec

le système spatial dont on dispose. De plus, le programme d'évolution tumorale, même s'il est relativement rapide, ne se résout pas de manière instantanée.

Afin de pouvoir tester un maximum de jeux de paramètres par une méthode de Monte Carlo dans la suite, nous allons donc chercher à obtenir une équation d'évolution du volume de la tumeur. Cette équation sera alors bien plus rapide à résoudre.

On considère par la suite que $t_0 = 0$, et que les volumes au temps t_0 et t_1 sont connus puisque nous disposons des images médicales des examens. Par ailleurs, comme la radiothérapie n'a pas encore commencé entre ces deux examens, on a $\delta \times \mathbb{1}_{\text{traitement}} = 0$. Les différentes équations formant le modèle sont donc les suivantes :

$$\partial_t \mathbb{P} + \nabla \cdot (\vartheta \mathbb{P}) = \mathcal{M} \mathbb{P}, \quad (5.7)$$

$$\nabla \cdot \vartheta = \mathcal{M} \mathbb{P}, \quad (5.8)$$

$$\partial_t \mathcal{M} = -\alpha (\mathcal{M} - \mathcal{M}_1) \mathbb{P}, \quad (5.9)$$

$$\vartheta = -\nabla \pi, \quad (5.10)$$

$$\mathcal{M}(t=0) = \mathcal{M}_0. \quad (5.11)$$

Nous définissons pour commencer deux variables : $V(t)$ qui correspond au volume de la tumeur et $\Omega_T(t)$ qui représente le support de la tumeur au temps t .

L'expression du volume tumoral est la suivante :

$$V(t) = \int_{\Omega_T(t)} \mathbb{P} d\omega,$$

donc en dérivant cette équation, nous obtenons :

$$\frac{\partial V(t)}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial t} \int_{\Omega_T(t)} \mathbb{P} d\omega.$$

Comme à la surface de la tumeur on a $\mathbb{P} = 0$, en appliquant le théorème de transport et le théorème de Green Ostrogradski à la deuxième partie de l'équation ci-dessus, on obtient :

$$\frac{\partial V(t)}{\partial t} = \int_{\Omega_T(t)} \frac{\partial \mathbb{P}}{\partial t} d\omega + \int_{\Omega_T(t)} \nabla \cdot (\vartheta \mathbb{P}) d\omega.$$

On peut donc maintenant intégrer (5.7) à l'équation ci dessus, ce qui donne :

$$\frac{\partial V(t)}{\partial t} = \int_{\Omega_T(t)} \mathcal{M} \mathbb{P} d\omega - \int_{\Omega_T(t)} \nabla \cdot (\vartheta \mathbb{P}) d\omega + \int_{\Omega_T(t)} \nabla \cdot (\vartheta \mathbb{P}) d\omega.$$

On définit alors $\overline{\mathcal{M}}(t)$ la moyenne de $\mathcal{M}(t)$ dans la tumeur, par :

$$\overline{\mathcal{M}}(t) = \frac{1}{V(t)} \int_{\Omega_T(t)} \mathcal{M}(t, \mathbf{x}) d\omega. \quad (5.12)$$

Par ailleurs, comme à l'intérieur de la tumeur on a : $\mathbb{P} = 1$, il vient :

$$\begin{aligned}\frac{\partial V(t)}{\partial t} &= \int_{\Omega_T(t)} \mathcal{M} \mathbb{P} d\omega \\ &= \int_{\Omega_T(t)} \mathcal{M} d\omega = \overline{\mathcal{M}}(t) V(t).\end{aligned}\quad (5.13)$$

On a donc maintenant besoin d'une expression de $\overline{\mathcal{M}}$ afin de pouvoir résoudre cette EDO.

On dérive alors (5.12), et on obtient :

$$\frac{\partial \overline{\mathcal{M}}(t)}{\partial t} = \underbrace{-\frac{1}{V^2} \frac{\partial V}{\partial t} \int_{\Omega_T(t)} \mathcal{M} d\omega}_{(a)} + \underbrace{\frac{1}{V} \frac{\partial}{\partial t} \left(\int_{\Omega_T(t)} \mathcal{M} d\omega \right)}_{(b)}.$$

Afin de simplifier les calculs, on simplifie les parties (a) et (b) séparément.

- Simplification de (a)

$$\begin{aligned}-\frac{1}{V^2} \frac{\partial V}{\partial t} \int_{\Omega_T(t)} \mathcal{M}(t) d\omega &= -\frac{1}{V} \frac{\partial V}{\partial t} \overline{\mathcal{M}} \\ &= -\overline{\mathcal{M}}(t)^2\end{aligned}$$

- Simplification de (b)

On utilise à nouveau le théorème de transport. On définit donc S_T la surface de la tumeur et $\vec{\mathbf{n}}$ la normale sortante à la surface de la tumeur, ce qui donne :

$$\frac{1}{V} \frac{\partial}{\partial t} \left(\int_{\Omega_T(t)} \mathcal{M} d\omega \right) = \frac{1}{V} \left(\int_{\Omega_T(t)} \frac{\partial \mathcal{M}}{\partial t} d\omega + \int_{S_T} \mathcal{M} \vec{\vartheta} \cdot \vec{\mathbf{n}} \right).$$

Par continuité de \mathcal{M} dans le domaine Ω , comme on a en dehors de la tumeur $\mathcal{M} = \mathcal{M}_0$, on considère que sur le bord de la tumeur on a également : $\mathcal{M} = \mathcal{M}_0$, d'où :

$$\begin{aligned}\frac{1}{V} \frac{\partial}{\partial t} \left(\int_{\Omega_T(t)} \mathcal{M} d\omega \right) &= \frac{1}{V} \left(\int_{\Omega_T(t)} \frac{\partial \mathcal{M}}{\partial t} d\omega + \mathcal{M}_0 \int_{S_T} \vec{\vartheta} \cdot \vec{\mathbf{n}} \right) \\ &= \frac{1}{V} \int_{\Omega_T(t)} -\alpha(\mathcal{M} - \mathcal{M}_1) \mathbb{P} d\omega + \frac{\mathcal{M}_0}{V} \int_{\Omega_T(t)} \nabla \cdot \vartheta d\omega,\end{aligned}$$

en remplaçant le premier terme sous l'intégrale par son expression dans (5.9), et en utilisant à nouveau Green Ostrogradski dans le deuxième terme.

Par ailleurs, comme $\nabla \cdot \vartheta = \mathcal{M} \mathbb{P}$, à l'intérieur de la tumeur on a : $\nabla \cdot \vartheta = \mathcal{M}$.

D'où :

$$\begin{aligned} \frac{1}{V} \frac{\partial}{\partial t} \left(\int_{\Omega_T(t)} \mathcal{M} d\omega \right) &= -\frac{\alpha}{V} \int_{\Omega_T(t)} \mathcal{M} d\omega + \frac{\alpha}{V} \int_{\Omega_T(t)} \mathcal{M}_1 d\omega + \frac{\mathcal{M}_0}{V} \int_{\Omega_T(t)} \mathcal{M} d\omega \\ &= -\alpha \overline{\mathcal{M}}(t) + \alpha \mathcal{M}_1 + \mathcal{M}_0 \overline{\mathcal{M}}. \end{aligned}$$

Lorsque l'on regroupe les deux termes, on obtient l'équation suivante :

$$\begin{aligned} \frac{\partial \overline{\mathcal{M}}(t)}{\partial t} &= -\overline{\mathcal{M}}(t)^2 + \mathcal{M}_0 \overline{\mathcal{M}}(t) - \alpha \overline{\mathcal{M}}(t) + \alpha \mathcal{M}_1 \\ &= -\overline{\mathcal{M}}(t)^2 + (\mathcal{M}_0 - \alpha) \overline{\mathcal{M}}(t) + \alpha \mathcal{M}_1 \\ &= -(\overline{\mathcal{M}}(t) - r_1)(\overline{\mathcal{M}}(t) - r_2) \end{aligned} \quad (5.14)$$

avec :

$$r_1 = \frac{\mathcal{M}_0 - \alpha + \sqrt{\Delta}}{2},$$

$$r_2 = \frac{\mathcal{M}_0 - \alpha - \sqrt{\Delta}}{2},$$

$$\Delta = (\mathcal{M}_0 - \alpha)^2 + 4\alpha \mathcal{M}_1.$$

On a donc l'expression suivante :

$$\frac{\partial \overline{\mathcal{M}}}{\overline{\mathcal{M}} - r_1} - \frac{\partial \overline{\mathcal{M}}}{\overline{\mathcal{M}} - r_2} = (r_2 - r_1) \partial t,$$

que l'on peut intégrer de la manière suivante :

$$\ln \left(\frac{\overline{\mathcal{M}} - r_1}{\overline{\mathcal{M}}(t=0) - r_1} \right) - \ln \left(\frac{\overline{\mathcal{M}} - r_2}{\overline{\mathcal{M}}(t=0) - r_2} \right) = (r_2 - r_1)t + K,$$

avec K une constante d'intégration que l'on trouve égale à 0 en appliquant cette équation en $t = 0$.

Enfin, en passant à l'exponentielle, on obtient l'expression de $\overline{\mathcal{M}}$ suivante :

$$\frac{\overline{\mathcal{M}} - r_1}{\overline{\mathcal{M}} - r_2} = L e^{(r_2 - r_1)t},$$

en notant : $L = \frac{\mathcal{M}_0 - r_1}{\mathcal{M}_0 - r_2}$.

On peut donc extraire $\overline{\mathcal{M}}$ de cette formule, ce qui nous donne :

$$\overline{\mathcal{M}} = \frac{r_1 - r_2 L e^{(r_2 - r_1)t}}{1 - L e^{(r_2 - r_1)t}}.$$

Comme nous avons maintenant une expression pour $\overline{\mathcal{M}}$, on peut intégrer cette formule dans (5.13), afin d'avoir une nouvelle équation différentielle sur le volume tumoral :

$$\frac{\partial \mathcal{M}}{\partial t} = \frac{r_1 - r_2 L e^{(r_2 - r_1)t}}{1 - L e^{(r_2 - r_1)t}},$$

$$\frac{\partial \mathcal{M}}{\mathcal{M}} = \frac{r_1 - r_2 L e^{(r_2 - r_1)t}}{1 - L e^{(r_2 - r_1)t}} \partial t.$$

En intégrant à nouveau l'équation ci-dessus, puis en appliquant en $t = 0$ afin d'obtenir la constante d'intégration, on obtient finalement :

$$V(t) = \frac{V_0 e^{(r_1 - r_2)t}}{L - 1} (L e^{(r_2 - r_1)t} - 1). \quad (5.15)$$

Pour obtenir l'expression du volume, nous avons donc besoin de connaître le volume au temps initial : $V(t = 0)$, la vascularisation initiale \mathcal{M}_0 , ainsi que les deux paramètres α et \mathcal{M}_1 .

Il est donc nécessaire de chercher dans quels intervalles varient ces paramètres.

◆ Étude des bornes de l'espace des paramètres

Le paramètre α conditionne la vitesse de convergence de \mathcal{M} vers \mathcal{M}_1 . La valeur du produit $\alpha \times t_1$ permet d'adapter l'échelle des temps à la vitesse de convergence et vice versa. Cependant, nous ne connaissons rien d'autre sur $\alpha \times t_1$, nous choisissons donc ce produit de paramètres de manière aléatoire dans l'intervalle $[0.1, 10]$.

Vient maintenant l'étude des intervalles de recherche des deux autres paramètres \mathcal{M}_1 et \mathcal{M}_0 .

Si l'on se place dans la tumeur, on sait que $\mathbb{P} = 1$. Donc pour chaque voxel se situant dans la tumeur de t_0 à t_1 , on a :

$$\frac{\partial \mathcal{M}}{\partial t} = -\alpha(\mathcal{M} - \mathcal{M}_1),$$

qui s'intègre en temps par :

$$\mathcal{M}(t) = (\mathcal{M}_0 - \mathcal{M}_1)e^{-\alpha t} + \mathcal{M}_1. \quad (5.16)$$

Si l'on transforme l'équation (5.7) comme dans la partie précédente, on obtient :

$$\frac{\partial V}{\partial t} = \int_{\Omega_T(t)} \mathcal{M} \mathbb{P} d\omega = \int_{\Omega_T(t)} \mathcal{M} d\omega. \quad (5.17)$$

Le problème que l'on rencontre alors vient du fait que le support de la tumeur $\Omega_T(t)$ varie au cours du temps. Il faut donc pouvoir évaluer la valeur de \mathcal{M} en tout point de notre domaine, puisque tout point est susceptible de se

retrouver dans le support de la tumeur à un moment donné. En effet, la radiothérapie n'ayant pas encore commencé entre les deux examens E_0 et E_1 , la tumeur est en phase de croissance.

Pour cela, nous définissons pour le voxel situé en position (i, j, z) le temps $t_{i,j,z}^*$: temps à partir duquel le voxel en question se trouve dans le support de la tumeur.

On a donc :

$$\mathcal{M}_{i,j,z}(t) = (\mathcal{M}_0 - \mathcal{M}_1)e^{-\alpha(\max(0, t - t_{i,j,z}^*))} + \mathcal{M}_1, \quad (5.18)$$

ce qui revient simplement à retarder en temps l'équation (5.16) jusqu'au moment où des cellules tumorales viennent envahir le voxel (i, j, z) .

Nous avons maintenant besoin de séparer deux cas, puisque selon la valeur de \mathcal{M}_1 et de \mathcal{M}_0 , \mathcal{M} n'évolue pas du tout de la même manière, comme on peut le voir sur le graphique 5.9.

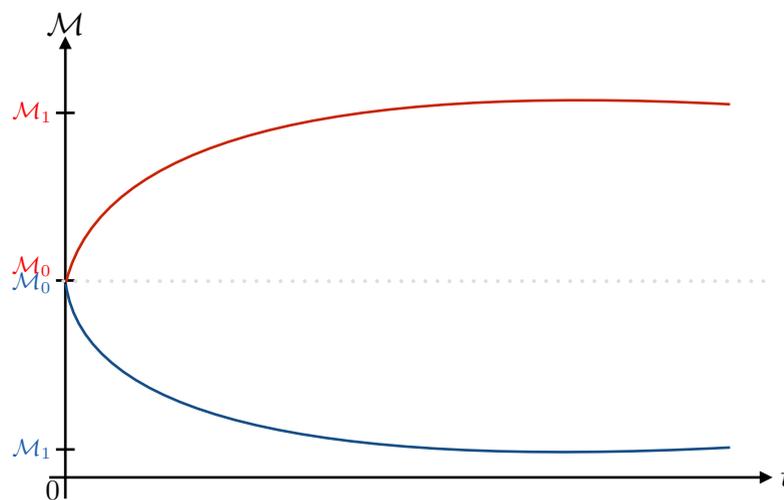


FIGURE 5.9 – Évolution de la vascularisation selon que $\mathcal{M}_1 < \mathcal{M}_0$ ou que $\mathcal{M}_1 > \mathcal{M}_0$.

- **Cas de la courbe bleue dans 5.9 :** $\mathcal{M}_1 < \mathcal{M}_0$.

On a $0 \leq \mathcal{M}(t) \leq \mathcal{M}_0$ sur chaque voxel et en tout temps.

Donc, grâce à (5.17) le volume de la tumeur est majoré par le volume qu'elle aurait si la vascularisation était constante et égale à \mathcal{M}_0 sur le support de la tumeur.

Il vient :

$$\frac{\partial V}{\partial t} \leq \mathcal{M}_0 \int_{\Omega_T(t)} d\omega.$$

D'où :

$$V(t) \leq V_0 e^{\mathcal{M}_0 t} \quad (5.19)$$

De plus, l'équation (5.18) couplée au fait que $\mathcal{M}(t) \leq \mathcal{M}_0$ permet de dire que sur chaque voxel (i, j, z) on a :

$$\mathcal{M}(i, j, z, t) \geq (\mathcal{M}_0 - \mathcal{M}_1) e^{-\alpha t} + \mathcal{M}_1.$$

En intégrant (5.17), on obtient donc :

$$V(t) \geq V_0 e^{\mathcal{M}_1 t + \frac{(\mathcal{M}_0 - \mathcal{M}_1)}{\alpha} (1 - e^{-\alpha t})} \quad (5.20)$$

En appliquant en $t = t_1$, les deux équations (5.20) et (5.19), nous donnent donc l'inégalité suivante :

$$V_0 e^{\mathcal{M}_0 t_1} \geq V_1 \geq V_0 e^{\mathcal{M}_1 t_1 + \frac{(\mathcal{M}_0 - \mathcal{M}_1)}{\alpha} (1 - e^{-\alpha t_1})} \quad (5.21)$$

Grâce à l'inégalité de droite, on a :

$$\mathcal{M}_1 \leq \frac{\frac{1}{t_1} \ln \left(\frac{V_1}{V_0} \right) - W \mathcal{M}_0}{1 - W}, \quad (5.22)$$

avec

$$W = \frac{1 - e^{-\alpha t_1}}{\alpha t_1}.$$

L'inégalité de gauche, quant à elle, nous donne :

$$\mathcal{M}_0 \geq \frac{1}{t_1} \ln \left(\frac{V_1}{V_0} \right).$$

Par ailleurs, comme $\mathcal{M}_1 \geq 0$, l'équation (5.22) implique que :

$$\mathcal{M}_0 \leq \frac{1}{W t_1} \ln \left(\frac{V_1}{V_0} \right).$$

Le point faible est alors le produit $\alpha \times t_1$. Nous allons le fixer empiriquement entre 0.1 et 10. L'espace des paramètres à parcourir est donc le suivant :

$$\begin{aligned} \alpha t_1 &\in [0.1; 10], \\ \mathcal{M}_0 &\in \left[\frac{\ln \left(\frac{V_1}{V_0} \right)}{t_1}; \frac{\ln \left(\frac{V_1}{V_0} \right)}{W t_1} \right], \\ \mathcal{M}_1 &\in \left[0; \frac{\frac{1}{t_1} \ln \left(\frac{V_1}{V_0} \right) - W \mathcal{M}_0}{1 - W} \right]. \end{aligned}$$

- **Cas de la courbe rouge dans 5.9 :** $\mathcal{M}_1 < \mathcal{M}_0$.

En raisonnant de la même manière, on obtient :

$$V_0 e^{\mathcal{M}_0 t_1} \leq V_1 \leq V_0 e^{\mathcal{M}_1 t_1 + \frac{(\mathcal{M}_0 - \mathcal{M}_1)}{\alpha} (1 - e^{\alpha t_1})}. \quad (5.23)$$

D'où l'espace de recherche suivant :

$$\begin{aligned} \alpha t_1 &\in [0.1; 10], \\ \mathcal{M}_0 &\in \left[0.1; \frac{\ln\left(\frac{V_1}{V_2}\right)}{t_1} \right], \\ \mathcal{M}_1 &\in \left[\frac{\frac{1}{t_1} \ln\left(\frac{V_1}{V_0}\right) - W \mathcal{M}_0}{1 - W}; 10 \right]. \end{aligned}$$

L'espace dans lequel on cherche nos paramètres dépend donc fortement des données cliniques, c'est-à-dire de V_0 , V_1 et t_1 . Pour chaque patient, comme nous connaissons ces grandeurs grâce aux images médicales, il est simple de déterminer les espaces dans lesquels nous cherchons les paramètres. Nous sommes donc désormais certains de chercher les paramètres dans la bonne zone de variation.

Cependant, nous avons distingué deux cas selon que $\mathcal{M}_1 > \mathcal{M}_0$ ou non, et ceci nous a donné deux zones de recherche pour nos paramètres. A priori, il nous faut donc choisir dans laquelle des deux le patient se trouve. La difficulté vient du fait que nous ignorons quelle est cette bonne zone de recherche. Pour pallier ce problème, nous optimisons les paramètres sur chacune des deux zones.

Pour cela, sur chaque zone, nous cherchons à minimiser l'erreur entre V_1 et le volume $V(t)$ de l'équation (5.15), c'est à dire que nous cherchons à minimiser la fonction erreur suivante :

$$F(\alpha, \mathcal{M}_0, \mathcal{M}_1) = (V_1 - V(t_1))^2.$$

Comme l'optimisation se fait sur le scalaire $V(t)$ et non sur un champ 3D, les temps de calculs sont quasiment instantanés. Nous utilisons donc une méthode de Monte Carlo qui permet de tester rapidement un très grand nombre de jeux de paramètres différents.

À la fin de cette première optimisation, nous avons donc deux jeux de paramètres.

*Optimisation des paramètres entre E_1 et E_2

Nous nous plaçons maintenant entre les examens E_1 et E_2 , c'est-à-dire quand le patient est sous radiothérapie. À ce moment là, le système qui régit le modèle est le suivant :

$$\partial_t \mathbb{P} + \nabla \cdot (\vartheta \mathbb{P}) = \mathcal{M} \mathbb{P}, \quad (5.24)$$

$$\nabla \cdot \vartheta = \mathcal{M} \mathbb{P}, \quad (5.25)$$

$$\partial_t \mathcal{M} = -\alpha (\mathcal{M} - \mathcal{M}_1 + \delta) \mathbb{P}. \quad (5.26)$$

On considère désormais que l'on connaît les paramètres : $\alpha, \mathcal{M}_0, \mathcal{M}_1$.

Comme entre les temps t_1 et t_2 la radiothérapie est en cours, on considère que les cellules tumorales cessent de croître à partir d'un moment ; c'est-à-dire que le taux de croissance des cellules tumorales va diminuer passer un certain temps.

La première condition que nous imposons donc est de prendre $\delta > \mathcal{M}_1$, pour que le facteur de croissance \mathcal{M} puisse devenir négatif.

Par ailleurs, si l'on refait les mêmes calculs qu'entre les examens E_0 et E_1 , mais en remettant le temps à 0 (i.e, en considérant que $t_1 = 0$) on obtient pour chaque voxel étant dans la tumeur entre t_1 et t_2 :

$$\mathcal{M}(t) = (\mathcal{M}(t = t_1) - \mathcal{M}_1 + \delta)e^{-\alpha t} + (\mathcal{M}_1 - \delta). \quad (5.27)$$

Cependant un voxel n'est pas obligatoirement dans le support de la tumeur de t_1 à t_2 . Il peut également, soit être intégré dans le support après t_1 , soit sortir du support avant t_2 . Comme on a choisi de prendre $\delta > \mathcal{M}_1$, alors $\mathcal{M}(t = t_1) > 0 > \mathcal{M}_1 - \delta$.

Donc, la fonction $\mathcal{M}(t)$ peut évoluer de trois façons différentes, représentées dans le schéma de la figure 5.10.

Cela revient à dire que sur le support de la tumeur $\Omega_T(t)$, on a, à tout temps t :

$$\mathcal{M}(t) \geq (\mathcal{M}(t = t_1) - \mathcal{M}_1 + \delta)e^{-\alpha t} + \mathcal{M}_1 - \delta \geq \mathcal{M}_1 - \delta \quad (5.28)$$

Donc en procédant de la même manière qu'entre les examens E_0 et E_1 , c'est-à-dire en intégrant l'équation (5.28), puis en appliquant au temps t_2 , on obtient l'inégalité suivante :

$$\delta \geq \mathcal{M}_1 - \frac{1}{t_2} \ln \left(\frac{V_2}{V_1} \right). \quad (5.29)$$

Comme on est dans la phase de décroissance de la tumeur $V_2 < V_1$, donc on a :

$$\delta \geq \mathcal{M}_1 - \frac{1}{t_2} \ln \left(\frac{V_2}{V_1} \right) \geq \mathcal{M}_1. \quad (5.30)$$

Nous disposons donc maintenant de l'intervalle de recherche suivant :

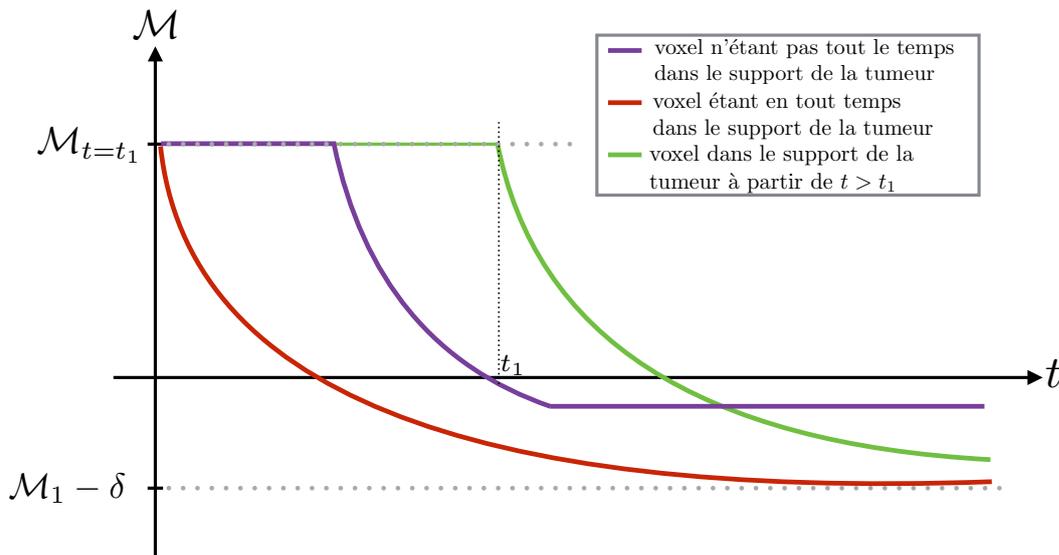


FIGURE 5.10 – Évolution de la vascularisation en fonction du voxel.

Conclusion

Les intervalles de recherche de chaque paramètre sont désormais déterminés.

Ces paramètres α , M_1 et M_0 peuvent également être optimisés grâce à la formule donnant l'évolution du volume au cours du temps. En revanche, pour δ , on ne peut pas forcément trouver de formule explicite pour le volume. Nous devons donc optimiser ce dernier paramètre avec le système d'équations général, donnant l'évolution de la tumeur au court du temps. Comme nous connaissons les zones de recherche des paramètres, nous sommes certains que les algorithmes que nous pourrions mettre en place fonctionneraient.

Cependant, **la difficulté à laquelle nous sommes confrontés avec cette méthode est d'ordre médical.** En effet, dans le cas du cancer du rectum, les médecins ne peuvent pas nous fournir les deux examens pré-radiothérapie et l'examen pendant la radiothérapie dont nous aurions besoin pour calibrer les paramètres. Dans la plupart des cas, ils ne disposent pas de ces trois examens, mais seulement de deux examens, le premier au début de la radiothérapie et le second au de la radiothérapie. Un troisième examen de contrôle est réalisé à la fin du traitement.

La question qui se pose est donc la suivante : *peut-on encore simplifier notre modèle afin de pouvoir calibrer les paramètres directement avec les deux examens du début de la radiothérapie ?*

Chapitre 6

Réduction de modèle pour une meilleure calibration

Il s'agit, dans ce chapitre, de présenter un nouveau modèle simplifié pour la phase de radiothérapie.

Cette nouvelle simplification a pour but de concilier la méthode d'obtention des paramètres utilisée à la fin du chapitre précédent, et la réalité clinique de la maladie. En effet, il faut réussir à adapter les méthodes mathématiques développées dans cette thèse au nombre d'exams passés par le patient. Comme chaque patient réalise trois séries d'exams durant sa radiothérapie, notre nouveau modèle ne doit désormais dépendre que de deux paramètres afin d'être paramétrisable.

6.1 Présentation du modèle

Nous considérerons toujours que la radiothérapie n'influence que le facteur de croissance \mathcal{M} . C'est ce facteur de croissance qui a son tour influencera ou non la prolifération des cellules cancéreuses. Par ailleurs, comme au niveau biologique la radiothérapie semble toucher de manière homogène la zone traitée, nous supposons qu'elle a un impact sur toutes les cellules, qu'elles soient saines ou cancéreuses.

On en déduit donc le modèle suivant :

$$\begin{cases} \partial\mathbb{P} + \nabla \cdot (\vartheta\mathbb{P}) = -\mathcal{M}\mathbb{P}, \\ \nabla \cdot \vartheta = -\mathcal{M}\mathbb{P}, \\ \partial_t\mathcal{M} = -\alpha\mathcal{M}, \\ \mathcal{M}(t=0) = \mathcal{M}_0. \end{cases} \quad (6.1)$$

Comme nous le souhaitons, ce modèle a pour avantage de ne faire intervenir que deux paramètres : α et \mathcal{M}_0 .

6.1.1 Méthode d'obtention des paramètres

* Principe mathématique de la méthode

Cette méthode repose sur le même principe que celle présentée dans le chapitre 5. Il s'agit de transformer le système d'équations aux dérivées partielles

représentant l'évolution spatiale des cellules cancéreuses, en des équations portant seulement sur le volume de la tumeur. Ceci impose de renoncer aux informations 3D, tel que la forme de la tumeur, mais va nous permettre d'enfin pouvoir obtenir des paramètres permettant de prédire l'évolution de la tumeur.

Nous décrivons dans la suite, la méthode permettant d'obtenir une équation sur le volume de la tumeur, mais de manière moins détaillé que dans le chapitre précédent.

Le facteur de croissance \mathcal{M} évolue sur tout le domaine Ω de la même manière, on peut donc l'intégrer facilement. Il vient que :

$$\begin{aligned}\partial_t \mathcal{M} &= -\alpha \mathcal{M} \\ \Leftrightarrow \mathcal{M} &= \mathcal{M}_0 e^{-\alpha t}\end{aligned}\quad (6.2)$$

On définit la variable $V(t)$ qui correspond au volume de la tumeur au temps t . De la même manière, on définit l'indicatrice de la tumeur $\Omega_T(t)$ à l'instant t , qui vaut 1 si l'on se place dans la tumeur, 0 sinon.

On a alors, grâce au théorème de Reynolds et de Green-Ostrogradsky, les équations suivantes :

$$\begin{aligned}\frac{\partial V}{\partial t} &= \frac{\partial}{\partial t} \int_{\Omega_T(t)} \mathbb{P} d\omega \\ &= \int_{\Omega_T(t)} \left(\frac{\partial \mathbb{P}}{\partial t} + \nabla \cdot (\mathbb{P} \vartheta) \right) d\omega \\ &= - \int_{\Omega_T(t)} \mathcal{M} \mathbb{P} d\omega \\ &= -\mathcal{M} V\end{aligned}\quad (6.3)$$

En remplaçant l'équation (6.2) dans (6.3), on obtient :

$$\frac{\partial V}{\partial t} = -\mathcal{M}_0 e^{-\alpha t} V,$$

qui s'intègre en :

$$V(t) = V_0 e^{\left(\frac{\mathcal{M}_0}{\alpha} (e^{-\alpha t} - 1)\right)}, \quad (6.4)$$

avec $V_0 = V(t_0 = 0)$.

On remarque naturellement que l'équation (6.4) nous donne un volume limite pour la tumeur quand $t \rightarrow +\infty$, volume que nous appellerons V_{lim} et qui vaut :

$$V_{lim} = \lim_{t \rightarrow +\infty} V(t) = V_0 e^{-\frac{\mathcal{M}_0}{\alpha}}. \quad (6.5)$$

Nous admettons pour l'instant que nous connaissons V_{lim} . Ceci va nous permettre de déterminer les deux paramètres du modèle (6.1).

En effet, nous pouvons appliquer (6.4) en t_1 , ce qui donne :

$$V(t_1) = V_0 e^{\frac{\mathcal{M}_0}{\alpha}(e^{-\alpha t_1} - 1)}. \quad (6.6)$$

Nous posons alors :

$$K = e^{-\frac{\mathcal{M}_0}{\alpha}} = \frac{V_{lim}}{V_0},$$

ce qui entraîne :

$$\frac{\mathcal{M}_0}{\alpha} = -\ln(K).$$

De l'équation (6.6), on obtient alors :

$$\begin{aligned} \ln\left(\frac{V_1}{V_0}\right) &= -\ln(K)(e^{-\alpha t_1} - 1) \\ \Leftrightarrow \frac{\ln\left(\frac{V_1}{V_0}\right)}{\ln(K)} &= 1 - e^{-\alpha t_1} \\ \Leftrightarrow \alpha &= -\frac{1}{t_1} \ln\left(1 - \frac{\ln\left(\frac{V_1}{V_0}\right)}{\ln(K)}\right). \end{aligned} \quad (6.7)$$

On en déduit donc que :

$$\mathcal{M}_0 = -\alpha \ln(K). \quad (6.8)$$

Les paramètres α et \mathcal{M}_0 ainsi obtenus vérifient bien les deux relations suivantes sur le volume :

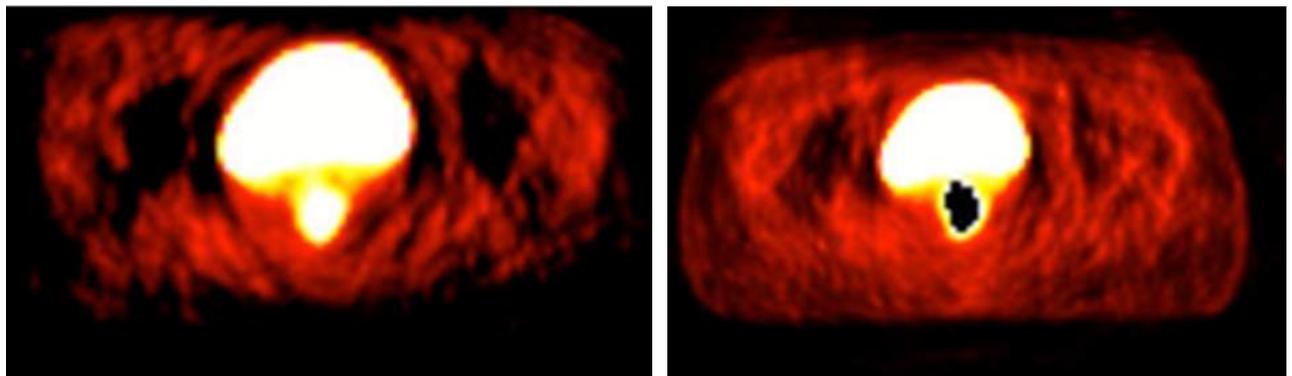
- $V(t = 0) = V_0$;
- $V(t = t_1) = V_1$.

* Images médicales utilisées

Les images des examens médicaux que nous utilisons nous ont été fournies par l'équipe "Imagerie multi-modalité quantitative pour le diagnostic et la thérapie" du LaTIM de Brest avec laquelle nous collaborons. Cette équipe travaille, entre autre, sur la segmentation de tumeurs sur des PET-scan [40] et sur la modélisation de PET-scan [26, 36], en particulier dans le cas du cancer colorectal [77].

Le principe de transformation des images est le suivant : l'équipe de Brest segmente une tumeur, c'est-à-dire qu'ils passent de l'image de l'examen 6.1a à l'image où la tumeur est segmentée 6.1b.

Il est ensuite possible d'extraire sur chaque coupe de l'examen, la partie segmentée. Cela permet d'obtenir le masque de la tumeur sur chaque coupe, puis de reconstituer la tumeur en trois dimensions, comme dans la figure 6.2. Nous donnons ensuite la valeur 1 sur chaque voxel inclus dans la tumeur, et la valeur 0 pour chaque voxel en dehors de $\Omega_T(t)$.



(A) PET-scan non segmenté.

(B) PET-scan segmenté.

FIGURE 6.1 – Examen du PET-scan segmenté ou non par l'équipe du LaTIM.

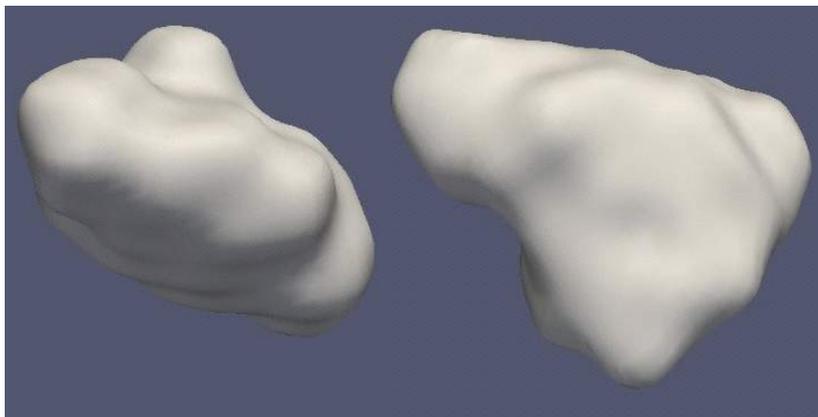


FIGURE 6.2 – Reconstitution d'une tumeur en 3D vue sous deux points de vue différents.

* Principe de l'algorithme utilisé

Pour obtenir les paramètres α et \mathcal{M}_0 , nous avons supposé précédemment que nous connaissions V_{lim} . Or, nous n'avons aucun moyen de savoir ce que vaut ce volume. En effet, nous savons simplement qu'il s'agit du plus petit volume que peut atteindre la tumeur lors de la radiothérapie. Pour le connaître, il faudrait continuer indéfiniment la radiothérapie ce qui n'est pas envisageable pour la santé du patient. Par ailleurs, notre but est de prédire l'évolution de la tumeur au cours de ce traitement, et non d'attendre la fin du traitement pour connaître le volume de la tumeur.

Il faut donc trouver un moyen de pallier ce manque d'informations.

Nous avons accès aux deux examens de chaque patient pendant le début de la radiothérapie (*i.e* au temps $t_0 = 0$ et t_1), nous connaissons donc le volume de

la tumeur du patient à ces temps respectifs. Il s'agit des volumes V_0 et V_1 . Or, comme ce modèle d'évolution tumorale n'est utilisable que pour les patients réagissant positivement à la radiothérapie, il est naturel de considérer que la tumeur va continuer à décroître après le temps t_1 .

Le volume limite V_{lim} est donc inclus dans l'intervalle : $[0, V(t_1)]$.

Nous allons donc choisir de manière aléatoire V_{lim} dans l'intervalle défini précédemment. Ceci va nous permettre d'obtenir deux paramètres α et \mathcal{M}_0 et donc d'obtenir une formule pour le volume de la tumeur.

Cependant, rien ne nous assure que le volume limite tiré aléatoirement corresponde réellement au volume limite de la tumeur, et donc que les paramètres obtenus soient les meilleurs.

Nous refaisons donc la même expérience, afin d'obtenir une liste de paramètres potentiels, puis nous prenons la moyenne de ces paramètres. On pourra ensuite comparer le volume au temps t_2 que nous donne la simulation réalisée avec les paramètres moyens, et le dernier examen du patient à ce même temps t_2 .

En résumé, l'algorithme suivant va nous permettre d'obtenir une valeur moyenne des paramètres α et \mathcal{M}_0 .

```

for  $i = 1..N$  do
  • Tirer une valeur de  $V_{lim}$  ;
  • Obtenir la valeur correspondante de  $\alpha$  ;
  • Obtenir la valeur correspondante de  $\mathcal{M}_0$  ;
  • Tracer la courbe de volume  $V(t)$  en fonction des paramètres
    précédents ;
end
Faire la moyenne des volume obtenus à  $t_2$  ;
Récupérer les paramètres de la moyenne ;
Comparer avec le volume  $V_2$  ;

```

Algorithm 1: Obtention des paramètres de la moyenne.

Cet algorithme permet donc d'obtenir une multitude de courbes de volumes possibles passant par les volumes V_0 et V_1 et en fonction du volume limite tiré aléatoirement. Cependant, les volumes V_0 et V_1 ont été calculés à partir d'une segmentation du PET-scan de la tumeur. Or, nous savons que le PET-scan ne correspond pas forcément de manière exacte à la tumeur. Par ailleurs, il y a très régulièrement des erreurs relatives entre les différentes segmentations d'une même tumeur. Nous avons donc décidé de tirer aléatoirement les volumes V_0 et V_1 avec une erreur pouvant aller jusqu'à 5% des valeurs mesurées pour ces volumes.

6.2 Étude de deux cas cliniques

Dans chacun des deux cas que nous allons présenter par la suite, nous disposons de trois examens médicaux réalisés durant la radiothérapie des patients.

On considère que le premier examen est fait au temps $t_0 = 0$, le deuxième au temps t_1 et le dernier au temps t_2 . Les deux premiers examens servent, dans chacun des deux cas, à obtenir les deux paramètres optimaux grâce à la méthode décrite ci-dessus, alors que le dernier examen sert de comparaison avec le volume de la tumeur que nous donne l'algorithme présenté ci-dessus.

6.2.1 Premier cas clinique

Les deux premiers PET-scan du premier cas clinique que nous étudions sont donnés dans les figures 6.3a et 6.3b.

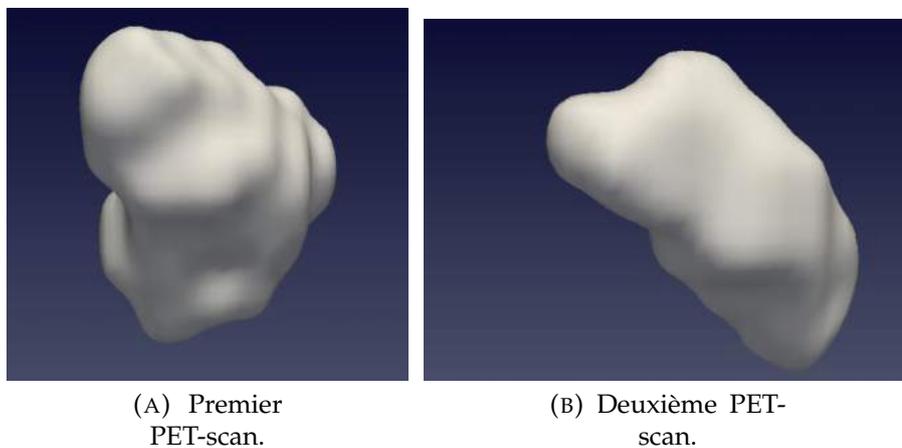


FIGURE 6.3 – Les deux premiers PET-scan du premier cas clinique.

L'histogramme de la figure 6.4 représente l'ensemble des volumes obtenus au temps t_2 lors des $N = 1500$ tirages aléatoires du volume limite V_{lim} . Chaque V_{lim} permet d'obtenir un jeu de paramètres qui sert à tracer une courbe potentielle de volume de la tumeur.

On remarque que le volume moyen calculé à t_2 est très proche du volume de la tumeur mesuré lors de l'examen médical à ce même temps.

La figure 6.5 permet de voir les différentes simulations réalisées grâce aux nombreux jeux de paramètres obtenus. Puis, on en a déduit le volume moyen. Les courbes rouge et noire correspondent aux volumes obtenus grâce aux paramètres moyens donnés par l'algorithme précédent. Ces paramètres sont donnés dans le tableau 6.1 ci-dessous.

La courbe noire de la figure 6.5 représente la moyenne du volume à partir du premier examen au temps t_0 alors que la courbe rouge représente ce même

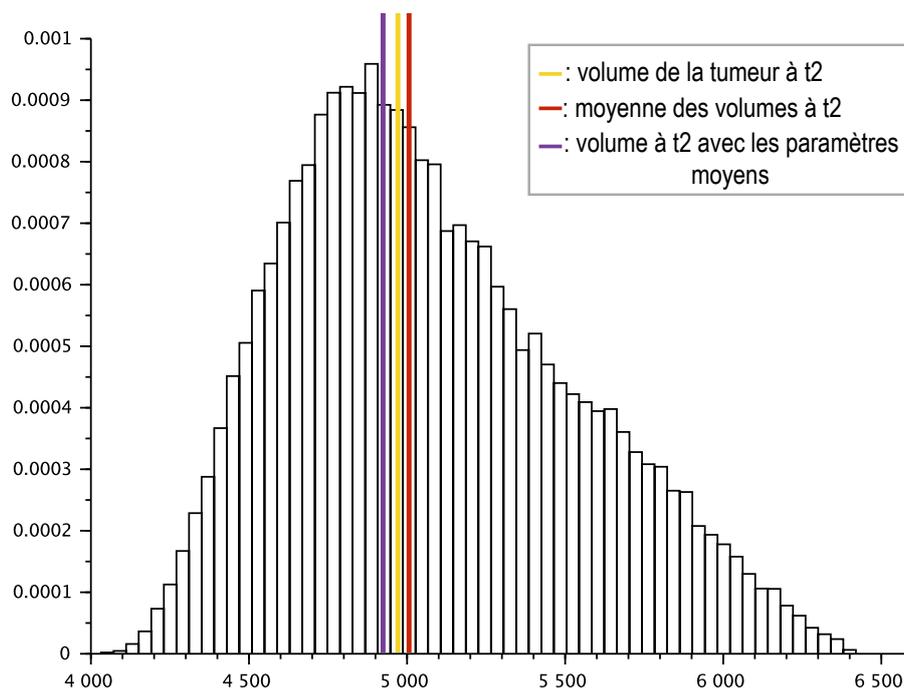


FIGURE 6.4 – Histogramme des volumes obtenus à t_2 .

Paramètres	valeur
α	0.521
\mathcal{M}_0	0.597

TABLE 6.1 – Tableau récapitulatif des paramètres optimisés pour le premier patient.

volume mais à partir du deuxième examen. De cette manière, en ne s'intéressant qu'à la courbe rouge, nous n'avons pas les erreurs dues à la simulation numérique entre t_0 et t_1 .

Nous avons, par la suite, cherché à voir si le modèle (6.1) permettait de prédire la forme de la tumeur. Pour cela, nous avons utilisé les paramètres moyens donnés dans le tableau 6.1 en lançant une simulation en trois dimensions. Cela a permis de comparer le résultat de la simulation à l'image de la tumeur obtenue grâce à l'examen médical réalisé au temps t_2 .

Ces résultats sont présentés dans la figure 6.6. On remarque alors que le résultat de la simulation numérique est très proche de l'image de l'examen médical : il y a une différence de volume de moins de 5 % entre les deux, ce qui est

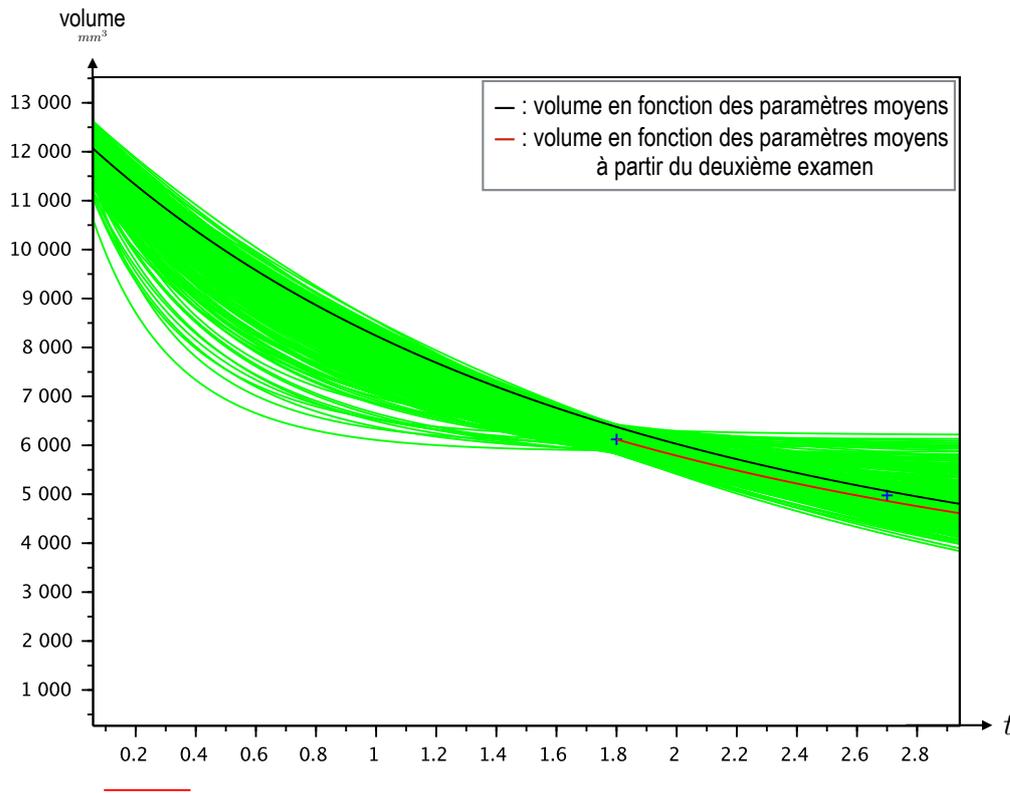


FIGURE 6.5 – Les différents volumes possibles en fonction des paramètres obtenus.

inférieur à l'erreur de segmentation que nous avons utilisé dans le modèle.

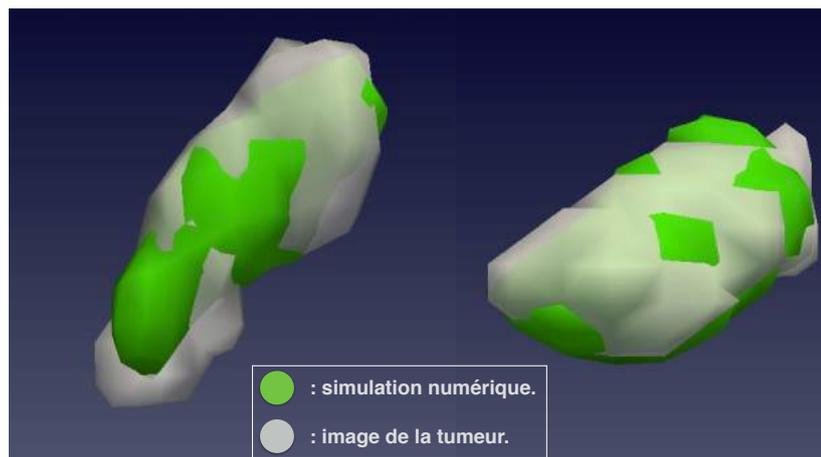


FIGURE 6.6 – Comparaison entre la tumeur et la simulation numérique sous deux angles différents à l'instant t_2 .

6.2.2 Deuxième cas clinique

Les deux premiers PET-scan du deuxième cas clinique que nous étudions sont donnés dans les figures 6.7a et 6.7b.

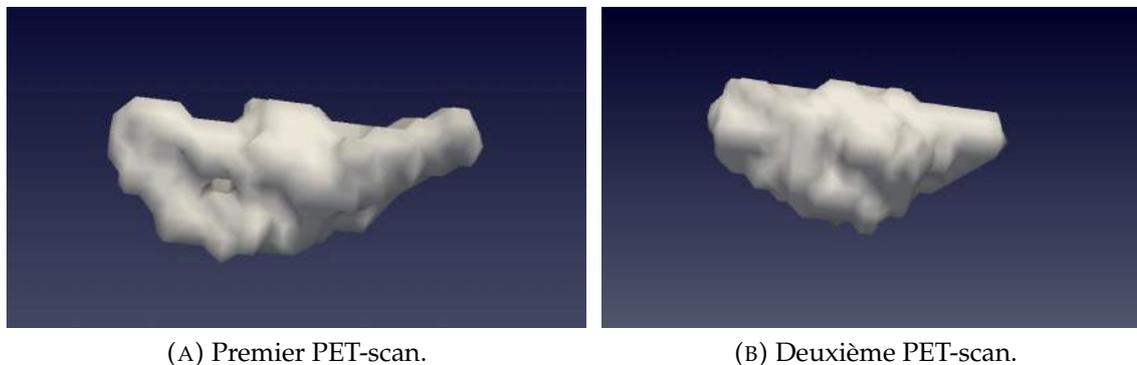


FIGURE 6.7 – Les deux premiers PET-scan du deuxième cas clinique.

Les examens du deuxième patient que nous avons étudié en 6.7 permettent d’obtenir un jeu de paramètres optimal présenté dans la tableau 6.2.

Paramètres	valeur
α	0.482
\mathcal{M}_0	0.521

TABLE 6.2 – Tableau récapitulatif des paramètres optimisés pour le deuxième patient.

Par ailleurs, afin d’analyser les résultats de l’algorithme d’optimisation appliqué à ce deuxième patient, l’histogramme et les différentes courbes de volumes possibles sont donnés dans les figures 6.8 et 6.9. On remarque alors que contrairement au premier cas présenté, l’ensemble des courbes de volumes possibles surestiment la valeur du volume au temps t_2 . La moyenne de ces volumes est donc également plus grande que le volume de la tumeur lors du deuxième examen. L’algorithme donne donc un résultat moins précis dans le cas de ce deuxième patient. Cependant, on remarque que l’erreur entre la simulation et l’examen est cette fois ci de 15%, ce qui est bien plus important que dans le premier cas, mais reste une erreur acceptable en oncologie.

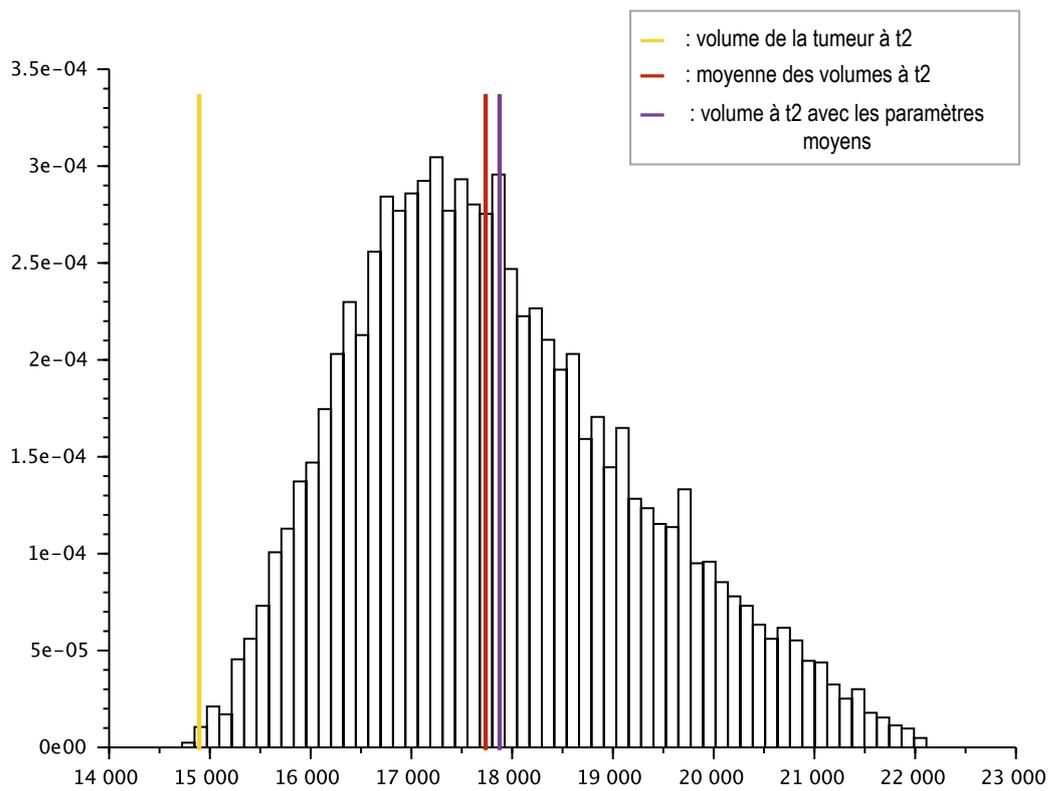


FIGURE 6.8 – Histogramme des volumes obtenus à t_2 pour le deuxième patient.

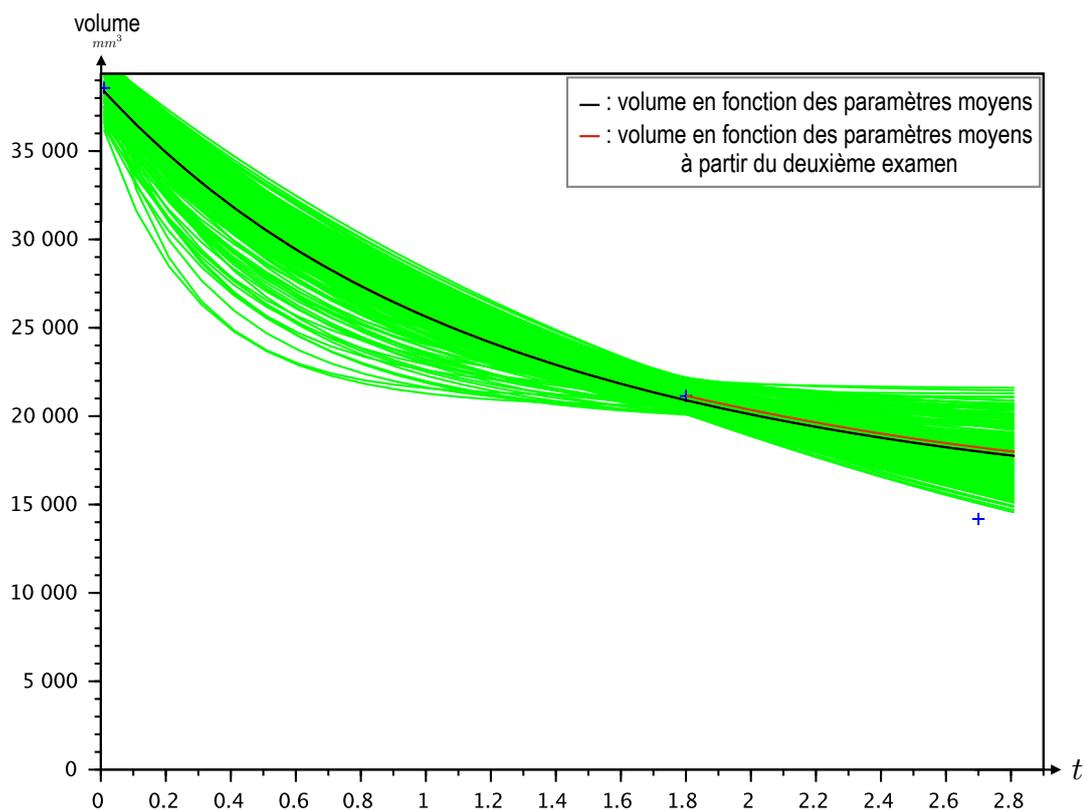


FIGURE 6.9 – Les différentes courbes de volumes possibles pour le deuxième patient.

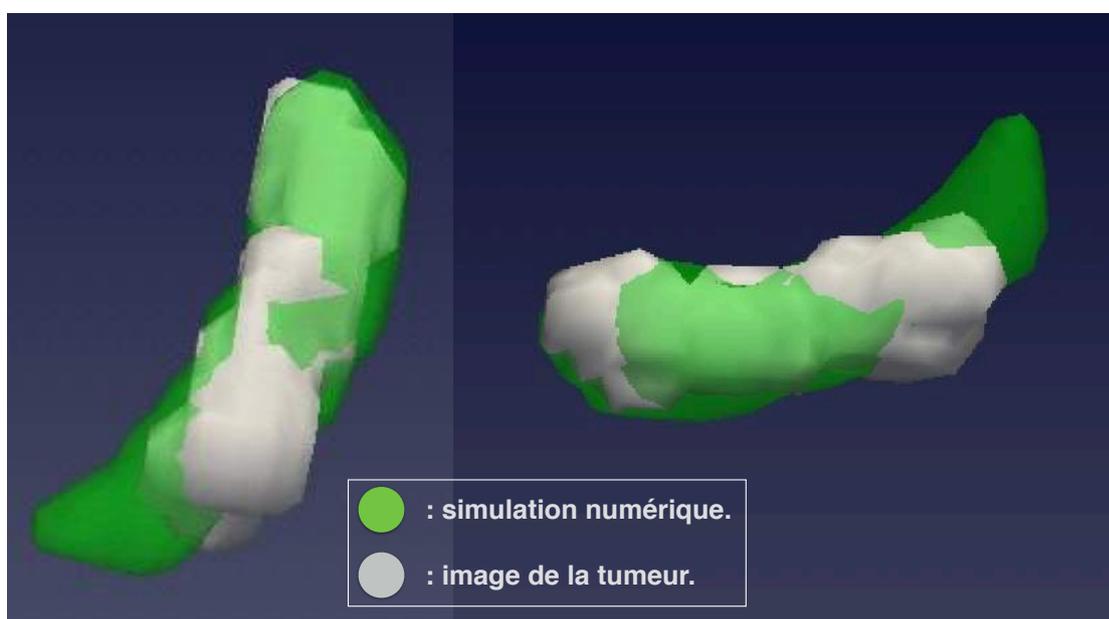


FIGURE 6.10 – Comparaison entre la tumeur et la simulation numérique du deuxième patient à l'instant t_2 .

Conclusion

Ce chapitre a permis d'étudier **un nouveau modèle simplifié d'évolution tumorale au cours de la radiothérapie**. Ce modèle ne possède que deux paramètres et permet de prédire avec précision l'évolution du volume de la tumeur au cours de la radiothérapie. En effet, il a été possible de transformer le modèle 3D en un modèle en 0D sur le volume de la tumeur. Ceci a permis de largement **simplifier la méthode de détermination des paramètres** ce qui implique que les calculs sont plus rapides. La phase de calibration est donc désormais quasiment instantanée.

Les résultats cliniques présentés dans ce chapitre sont très encourageants, et **une étude sur de plus nombreux cas cliniques est indispensable** afin de valider de manière pratique la phase de calibration des paramètres. *Nous ne disposons malheureusement pas de cas cliniques supplémentaires sur la même pathologie qui nous permettraient de valider nos travaux pour l'instant.*

Conclusion de la partie II

Le schéma 6.11 représente l'ensemble des résultats et des problèmes que nous avons étudiés au sein de la partie II.

Modèle de croissance tumorale et de PET-scan

$$\begin{cases} \partial_t \mathbb{P} + \nabla \cdot (\vartheta \mathbb{P}) = (\gamma_p - \gamma_m) \mathbb{P}, \\ \partial_t \mathcal{S} + \nabla \cdot (\vartheta \mathcal{S}) = 0, \\ \nabla \cdot \vartheta = (\gamma_p - \gamma_m) \mathbb{P}, \\ \partial_t \mathcal{M} = \beta \frac{\gamma_p}{\gamma_0} \xi(t) \mathbb{P} - \eta \mathbb{P} \mathcal{M}, \\ \partial_t \xi(t) = \alpha \left[\int_{\Omega} \left(1 - \frac{\gamma_p}{\gamma_0} \right) \mathbb{P} \right] - \lambda \xi(t). \end{cases}$$

$$\begin{cases} \partial_t \mathcal{G} = f^*(t) \mathcal{M} - \lambda \frac{\gamma_p}{\gamma_0} \mathbb{P} \mathcal{G} - \mu_1 \mathcal{G}, \\ \partial_t \mathcal{G}_m = \lambda \frac{\gamma_p}{\gamma_0} \mathbb{P} \mathcal{G}. \end{cases}$$

← Echec de la paramétrisation.

Simplification n°1

$$\begin{cases} \partial_t \mathbb{P} + \nabla \cdot (\vartheta \mathbb{P}) = M \mathbb{P}, \\ \nabla \cdot \vartheta = M \mathbb{P}, \\ \partial_t \mathcal{M} = -\alpha (\mathcal{M} - \mathcal{M}_1 + \delta \times 1_{trait}) \mathbb{P}, \\ \mathcal{M}(t=0) = \mathcal{M}_0. \end{cases}$$

$$\{ SUV = \beta \mathcal{M}$$

← Paramétrisation possible si l'on dispose d'au moins deux images avant le traitement, sinon échec.

Simplification n°2

$$\begin{cases} \partial_t \mathbb{P} + \nabla \cdot (\vartheta \mathbb{P}) = -M \mathbb{P}, \\ \nabla \cdot \vartheta = -M \mathbb{P}, \\ \partial_t \mathcal{M} = -\alpha \mathcal{M}, \\ \mathcal{M}(t=0) = \mathcal{M}_0. \end{cases}$$

← Paramétrisation possible avec deux images pendant le traitement.

↓ Testé sur deux cas cliniques

FIGURE 6.11 – Résumé des résultats de la partie II.

Troisième partie

MODÉLISATION DE LA RÉPONSE À LA RADIOTHÉRAPIE DE TUMEURS ORL

Introduction

La sphère ORL, également appelée oto-rhino-laryngée, est une partie du corps humain regroupant le nez, la bouche, la gorge et les oreilles.

Les cancers ORL, se développant dans la sphère ORL, peuvent être séparés en deux catégories : les cancers hauts du système digestif et les cancer haut du système respiratoire. Les premiers comprennent les cancers se situant dans la bouche, les joues, le palais, les amygdales, la langue et le pharynx. Les seconds regroupent les cancers du nez, des sinus, des cordes vocales et du larynx.

Dans la plupart des cas, ces cancers se développent dans les muqueuses qui tapissent ces différents organes. Lorsqu'ils ne sont pas traités, les cancers ORL métastasent très facilement dans les ganglions lymphatiques grâce au réseau lymphatique très présent dans les muqueuses. À terme, des métastases peuvent également apparaître dans d'autres organes, en particulier les poumons.

Ce cancer représente le cinquième cancer le plus courant en France, avec environ 15000 cas en 2014. En moyenne, il touche principalement les hommes et le principal facteur de risque serait la consommation excessive d'alcool et de tabac.

La prise en charge des cancers ORL varie selon la localisation de la tumeur primitive. En effet, bien que la chirurgie constitue la thérapie la plus efficace pour la guérison du patient, elle n'est pas toujours possible, que ce soit à cause des effets secondaires dus à la localisation de la tumeur, ou de l'état de santé du patient. Dans ce cas, la radiothérapie est le traitement le plus adapté et peut, quelquefois, être couplée à une chimiothérapie.

Une des particularités des tumeurs ORL est leur propriété infiltrante. Cela implique que les contours de la tumeur ne sont pas bien visibles sur les images médicales, comme on peut le remarquer sur la figure 6.12. Cela rend la phase de segmentation particulièrement difficile pour les radiothérapeutes. Ces derniers privilégient donc l'étude des ganglions lymphatiques envahis par les cellules cancéreuses afin de suivre l'évolution du cancer.

L'étude des cancers ORL a été motivée par leur spécificités biologiques : la réponse au traitement de ces tumeurs est à la fois très proche et très particulière en comparaison des tumeurs du colôn étudiées dans la partie précédente.

En effet, deux types d'évolutions tumorales peuvent être distingués après la radiothérapie : alors que certains patient ont leurs ganglions qui ont une taille qui se stabilisent et reste quasi constante après le traitement, d'autres voient le volume de leurs ganglions continuer de décroître plusieurs mois après la fin de la radiothérapie. *Peut-on corrélér ce phénomène à la récurrence de la maladie qui*

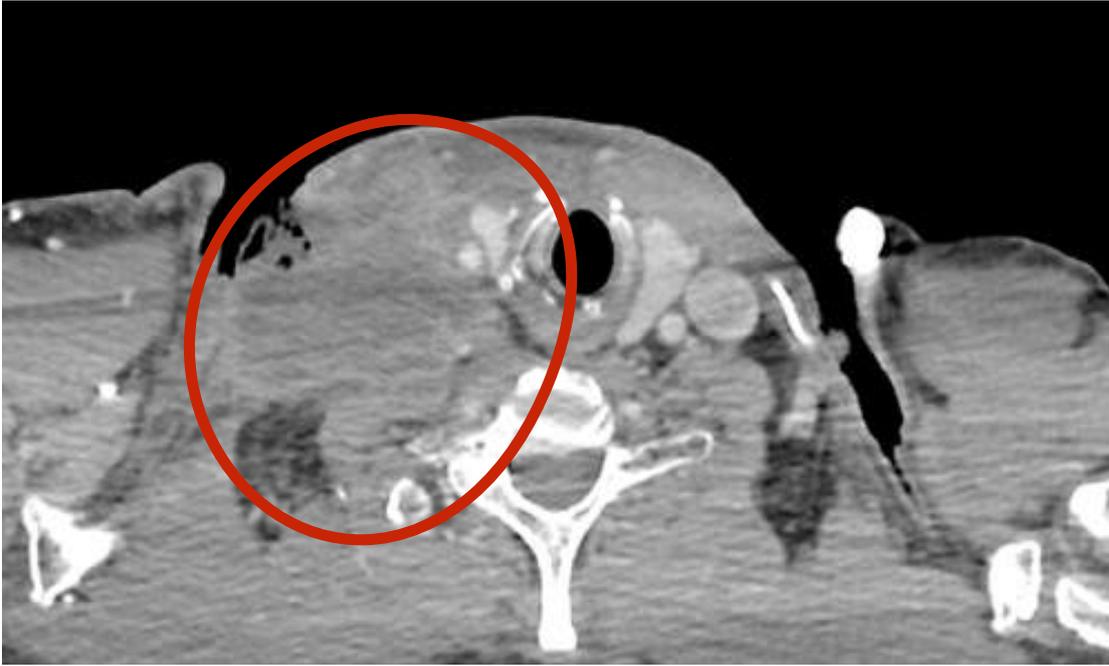


FIGURE 6.12 – Exemple de tumeur infiltrée. Les contours de la tumeur ne sont pas bien visibles.

intervient dans certains cas ? Si oui, dispose t'on d'un outil ou d'un indice permettant de prédire le type d'évolution de la maladie que suivra un patient en particulier ?

Par ailleurs, certains patients voient la taille de leurs ganglions lymphatiques augmenter malgré le début du traitement. *Peut-on reproduire ce phénomène ? Et cette particularité peut-elle être mise en relation avec la récurrence de certains patients ?*

Pour répondre à ces questions, nous avons choisit de présenter deux modèles. Le premier prend en compte la résistance de certaines cellules cancéreuses face à la radiothérapie, ce qui implique que la tumeur ne pourra pas voir sa taille diminuer plus qu'un certain seuil. Le deuxième modèle ne prend pas en compte cette résistance, ce qui permet d'obtenir une décroissance de la tumeur, même après l'arrêt du traitement par radiothérapie.

La comparaison de ces deux modèles sur chaque cas clinique étudié permet de voir émerger des liens entre les motivations biologiques qui nous ont poussés à étudier cette pathologie. Les deux modèles étudiés dans cette partie sont largement inspiré du modèle (6.1) de la partie précédente et ont été adaptés au cas des tumeurs ORL et à leurs spécificités biologiques.

Le chapitre 7 s'intéresse à la mise en place de ces deux modèles et l'optimisation des modèles et de leurs paramètres alors que le chapitre 8 présente les différents cas cliniques utilisés ainsi que les méthodes mathématiques mises en place pour l'étude de ces cas cliniques.

Chapitre 7

Modèles simplifiés d'évolution tumorale pour les ganglions ORL

La modélisation des tumeurs ORL lors de la radiothérapie pose deux problèmes majeurs. Le premier problème correspond au fait qu'un retard dans l'effet des rayons peut être constaté. Dans ce cas, malgré le début du traitement, la tumeur du patient continue de grossir. Le deuxième problème vient du fait que certaines tumeurs vont avoir une décroissance en taille même après la fin du traitement. D'autres vont subir une très forte décroissance pendant le traitement, mais celle-ci va se stopper d'un coup, ce qui correspond au fait que la taille de la tumeur ne décroît jamais plus qu'un certain seuil.

La modélisation présentée ci-dessous va tenter de reproduire ces deux particularités des tumeurs ORL en les traitant de manière séparée.

7.1 Présentation des deux modèles

Dans une mesure de simplification, nous avons choisis de considérer que les deux modèles que nous allons utiliser dans cette partie suivent tous les deux le même système d'équations aux dérivées partielles. La seule différence est que dans le cas du premier modèle que nous décrirons par la suite, la totalité des cellules cancéreuses suit ce système, alors que dans le cas du modèle de résistance, également décrit plus tard, seule une partie de la tumeur suit ce système.

Il est donc indispensable de commencer par présenter les deux systèmes d'EDP qui seront utilisés tout au long de cette dernière partie.

Le modèle sans résistance

Afin de modéliser l'évolution des ganglions lymphatiques dans le cas du modèle sans résistance, nous introduisons deux variables :

- \mathbb{P} : les cellules cancéreuses ;
- \mathcal{M} : le facteur de décroissance de la densité de cellules cancéreuses.

Nous considérons à nouveau, dans cette partie, que la radiothérapie va empêcher les cellules de se reproduire en limitant le nombre de mitoses possibles

avant de déclencher leur mort. La radiothérapie impacte donc directement le facteur de décroissance et non les cellules cancéreuses elles-mêmes.

Le système suivant permet donc de décrire l'évolution des cellules cancéreuses avant, pendant, et après la radiothérapie. Ces trois phases vont être décrites dans la suite.

$$\begin{cases} \partial_t \mathbb{P} + \nabla \cdot (\vartheta \mathbb{P}) = -\mathcal{M} \mathbb{P}, \\ \partial_t \mathcal{M} = -\alpha(\mathcal{M} - \mathcal{M}_1 \times \mathbb{1}_{\text{traitement}}), \\ \nabla \cdot \vartheta = -\mathcal{M} \mathbb{P}, \\ \mathcal{M}(t = 0) = \mathcal{M}_0 < 0. \end{cases} \quad (7.1)$$

La description purement mathématique de ce modèle ne sera pas faite ici. En effet, celui-ci est basé sur le même principe que tous les modèles décrits dans la deuxième partie de ce manuscrit. Une simple description de l'évolution des différentes densités est rapidement réalisée, afin que le lecteur ne perde pas de temps à comprendre la façon dont fonctionne ce nouveau modèle.

Le modèle avec résistance

Nous introduisons ici trois variables :

- \mathbb{P} : les cellules cancéreuses : $\mathbb{P} = \mathbb{P}_1 + R$.
- \mathbb{P}_1 : les cellules cancéreuses n'étant pas résistantes à la radiothérapie ;
- R : les cellules cancéreuses résistantes à la radiothérapie ;
- \mathcal{M} : le facteur de décroissance de la densité de cellules cancéreuses.

Le système (7.1) permet de décrire l'évolution du modèle en dehors de la phase de radiothérapie, puisque l'on a : $\mathbb{P} = \mathbb{P}_1 + R$.

Le système (7.2) suivant permet de décrire l'évolution des deux types de cellules cancéreuses si l'on est en phase de radiothérapie :

$$\begin{cases} \partial_t \mathbb{P}_1 + \nabla \cdot (\vartheta \mathbb{P}_1) = -\mathcal{M} \mathbb{P}_1, \\ \partial_t R + \nabla \cdot (\vartheta R) = 0, \\ \partial_t \mathcal{M} = -\alpha(\mathcal{M} - \mathcal{M}_1 \times \mathbb{1}_{\text{traitement}}), \\ \nabla \cdot \vartheta = -\mathcal{M} \mathbb{P}, \\ \mathcal{M}(t = 0) = \mathcal{M}_0 < 0. \end{cases} \quad (7.2)$$

7.1.1 Évolution des modèles selon les différentes phases

Les modèles (7.1) et (7.2) permettent de regrouper les trois phases d'évolution de la métastase que nous souhaitons étudier.

◆ Avant la radiothérapie

Avant le traitement, la tumeur est en phase de croissance, on considère donc que le taux de décroissance initiale $\mathcal{M}(t = 0)$ est négatif. Selon que

cette croissance est exponentielle ou non, le paramètre α va être négatif ou positif. Cela permet de retrouver toutes les évolutions pré-traitement possibles.

◆ Pendant la radiothérapie

Comme on considère que la radiothérapie a un effet direct sur le facteur de décroissance \mathcal{M} , on considère que le paramètre α peut également être modifié à cause de l'impact de la radiothérapie. Concrètement, cela implique que le paramètre α n'a pas obligatoirement la même valeur dans la phase pré-radiothérapie et pendant la phase de radiothérapie.

Par ailleurs, on observe régulièrement un retard de la décroissance de la tumeur par rapport au début du traitement. Il s'agit en effet, d'une des motivations biologiques principales nous ayant poussés à étudier cette pathologie. Un des enjeux de ce modèle est de réussir à reproduire ce retard.

Pour cela, nous considérons un nouveau paramètre \mathcal{M}_1 , qui correspond à la valeur vers laquelle va tendre le facteur de décroissance. Ce paramètre sera positif, et en fonction de sa valeur, et du coefficient α , le facteur de décroissance sera plus ou moins long à devenir positif. C'est-à-dire que la métastase va mettre plus ou moins de temps avant de rentrer dans sa phase de décroissance. C'est ce temps qui va correspondre au temps de retard à la radiothérapie.

◆ Après la radiothérapie

Le modèle utilisé est le même que pendant la phase pré-traitement, mais à la différence près que dès le début de cette phase, le taux de décroissance est positif. Cela implique que \mathcal{M} va décroître jusqu'à 0. Il y a donc toujours une décroissance de la tumeur, mais qui est beaucoup plus faible que lors de la radiothérapie.

7.1.2 Les deux phases d'évolution post-traitement possibles : la décroissance exponentielle et l'évolution plateau

Les différents cas cliniques montrent clairement deux évolutions possibles lors de la phase post-traitement des tumeurs ORL. Le premier cas correspond à une décroissance exponentielle, qui continue même après l'arrêt des rayons. Biologiquement, cela correspond au fait que la radiothérapie a un effet sur la tumeur même après son arrêt.

Le deuxième cas correspond à une évolution présentant un début de décroissance après l'arrêt des rayons, mais qui ensuite s'arrête et suit un plateau horizontal. La tumeur a alors une taille stationnaire.

Les deux types d'évolution post-radiothérapie sont représentés en figure 7.1.

La première évolution, de type exponentielle, correspond à une évolution qui ne prend pas en compte une potentielle résistance des cellules cancéreuses à la radiothérapie. Il s'agit donc de considérer que toute la tumeur réagit de

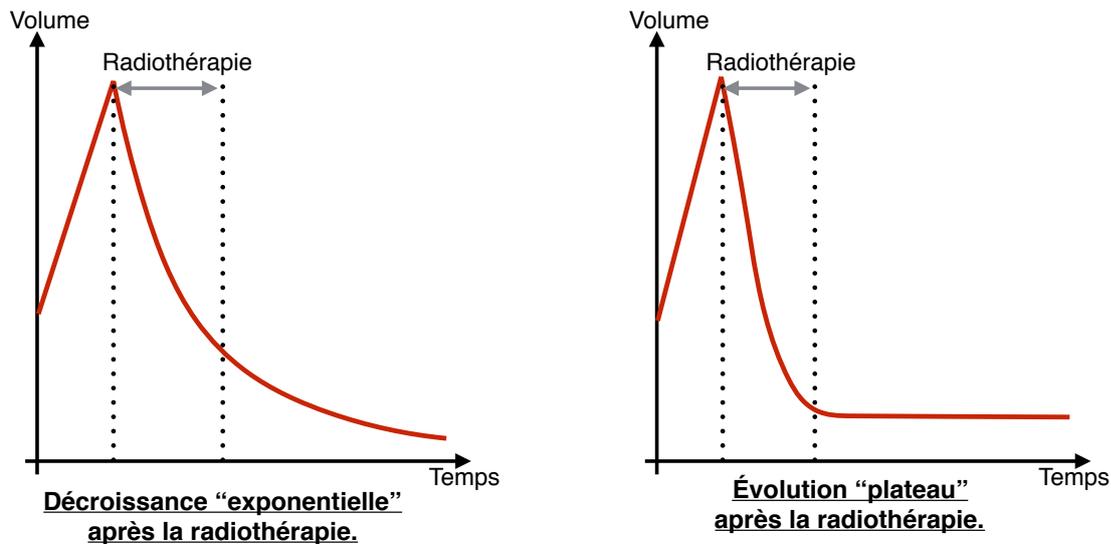


FIGURE 7.1 – Les deux types de décroissances après la radiothérapie dans le cas de tumeurs ORL.

la même manière au traitement. Cela correspond donc au modèle du système (7.1).

Pour modéliser la deuxième évolution possible, nous avons considéré que dans ce cas, la tumeur ne réagit pas de façon homogène à la radiothérapie, et présente une résistance à ce traitement. La majorité de la tumeur voit donc l'ADN de ses cellules modifié de manière à ce qu'elles ne puissent plus faire que quelques mitoses avant de mourir. En revanche, nous considérons que l'autre partie de la tumeur, celle qui est résistante, devient incapable de se reproduire, mais ne va pas mourir suite aux rayons. Il s'agit donc du système (7.2). Il s'agit au final de considérer qu'un certain pourcentage τ de la tumeur ne varie pas (il s'agit des cellules résistantes : $R = \tau * P$), alors que l'autre partie de la tumeur suit le modèle (7.1) d'évolution (il s'agit des cellules non résistantes au traitement : $P_1 = (1 - \tau)P$).

7.2 Optimisation des paramètres

Cette phase d'optimisation est moins complexe que celle des deux parties précédentes. En effet, dans le cas des tumeurs ORL, nous ne cherchons pas à faire de la prédiction sur l'évolution de la taille de la tumeur. L'information principale qui intéresse les médecins actuellement est simplement la suivante : quel type de décroissance un patient en particulier va-t-il suivre ?

Par ailleurs, toutes les méthodes que nous allons utiliser dans la suite ont soit déjà été utilisées et décrites dans ce manuscrit, soit sont des méthodes très classiques d'optimisation.

Nous avons à nouveau choisi, dans cette partie, de réaliser l'optimisation des paramètres sur le volume des tumeurs, et non pas sur la forme 3D. En effet, comme dans la partie précédente, ceci permet des calculs beaucoup plus rapides. Nous avons donc repris la méthode de la partie précédente, permettant d'intégrer les équations du modèle (7.1), afin d'obtenir une équation donnant le volume en tout temps et dans chaque phase d'évolution. L'obtention des équations du volume ne fera par l'objet d'une description aussi précise que dans le chapitre 6, étant donné que la méthode est exactement la même. Le lecteur est alors libre de se référer à ce chapitre, si les explications fournies par la suite ne lui semblent pas suffisantes.

Enfin, l'optimisation est réalisée pour chacun des deux modèles dans chaque phase. Cependant, en dehors de la phase de radiothérapie, les deux modèles sont confondus.

7.2.1 Phase de pré-traitement

Les modèles utilisés lors de la phase de pré-traitement sont les mêmes, puisque l'on est pas encore dans la phase de radiothérapie :

$$\begin{cases} \partial_t \mathbb{P} + \nabla \cdot (\vartheta \mathbb{P}) = -\mathcal{M} \mathbb{P}, \\ \partial_t \mathcal{M} = -\alpha \mathcal{M}, \\ \nabla \cdot \vartheta = -\mathcal{M} \mathbb{P}, \\ \mathcal{M}(t=0) = \mathcal{M}_0 < 0. \end{cases} \quad (7.3)$$

À ce stade de la maladie, les deux modèles présentés précédemment sont confondus. Il n'y a alors que deux paramètres à optimiser : α et \mathcal{M}_0 .

Dans cette phase de pré-radiothérapie et pour cette pathologie particulière, nous disposons en moyenne de trois examens pour chaque patient. Le premier correspond au début du suivi du patient, et le dernier est l'examen fait juste avant le début de la radiothérapie. Pour optimiser nos deux paramètres, nous avons décidé de simplement faire une méthode de gradient avec la fonction coût F qui correspond à l'erreur entre les volumes du ganglion étudié sur les images médicales, et les volumes calculés grâce à la formule (7.4).

Le système (7.3) permet d'intégrer l'équation sur \mathcal{M} puis l'équation sur \mathbb{P} , ce qui permet d'obtenir le volume de la tumeur en fonction de V_0 , volume correspondant au volume mesuré sur le premier examen au temps $t = 0$.

On obtient alors :

$$V(t) = V_0 e^{\frac{\mathcal{M}_0}{\alpha}(e^{-\alpha t} - 1)}. \quad (7.4)$$

La fonction que nous cherchons à minimiser grâce à une méthode de gradient est donc la suivante :

$$F(\alpha, \mathcal{M}_0) = \sum_i^{N_0} \frac{(V(t_{i,0}) - V_{i,0})^2}{V_{i,0}^2}, \quad (7.5)$$

avec :

- $t_{i,0}$: temps auxquels les examens sont réalisés ;
- $V(t_{i,0})$: le volume calculé au temps $t_{i,0}$ grâce à la formule (7.4) ;
- $V_{i,0}$: le volume mesuré lors de l'examen numéro i , réalisé au temps $t_{i,0}$;
- N_0 : nombre d'examens réalisés par le patient avant le début du traitement ;
- T_1 : temps auquel est réalisé l'examen du premier jour sous radiothérapie. Cela correspond également au temps du dernier examen avant le début de la radiothérapie, *i.e.* $T_1 = t_{N_0,0}$;
- V_1 : volume lors du dernier examen avant le début de la radiothérapie : $V_1 = V(t_{N_0,0})$.

* Initialisation du gradient

Afin d'initialiser le gradient avec des paramètres qui ne sont pas trop éloignés des valeurs recherchées, nous avons choisi d'utiliser une méthode similaire à celle du chapitre 6. Nous en rappelons rapidement le principe.

1. On tire aléatoirement un volume V_0 qui correspond au volume $V_{0,0}$ mesuré lors du premier examen du patient au temps $t = 0$, mais pris avec une erreur pouvant aller jusqu'à $\pm 5\%$.
2. Comme on est en phase de croissance de la tumeur, le volume limite V_{lim} , correspondant au volume quand $t \rightarrow \infty$, est forcément plus grand que le volume de la tumeur mesuré lors du dernier examen avant traitement : V_1 .

Or :

$$V_{lim} = V_0 e^{-\frac{\mathcal{M}_0}{\alpha}}.$$

On pose donc $K = \frac{V_{lim}}{V_0} = e^{-\frac{\mathcal{M}_0}{\alpha}}$, et comme $V_{lim} > V_1$, on tire K aléatoirement dans $[\frac{V_1}{V_0}; \frac{V_1}{V_0} \times 10^6]$.

3. On en déduit les valeurs de α et \mathcal{M}_0 :

$$\begin{cases} \alpha = \frac{-1}{T_1} \ln \left(1 - \frac{\ln \left(\frac{V_1}{V_0} \right)}{\ln K} \right), \\ \mathcal{M}_0 = -\alpha \ln(K), \end{cases} \quad (7.6)$$

Cela permet d'obtenir une courbe de volume entre les temps $t = 0$ et $t = T_1$, *i.e.* entre le premier et le dernier examen avant le début de la radiothérapie.

4. On réitère N fois le même procédé (ici $N=1000$), et on choisit la courbe de volume passant au plus près de V_1 , avec V_1 le volume mesuré lors du dernier examen avant la radiothérapie. On récupère ensuite les paramètres de cette courbe qui forment les paramètres initiaux du gradient.

* Amélioration du gradient

Afin d'améliorer la phase d'optimisation des paramètres, nous avons décidé d'ajouter le paramètre V_0 au gradient. Cela permet de prendre en compte l'erreur de segmentation lors de la mesure du volume du premier examen, mais ne change rien quant à la méthode utilisée.

Nous obtenons alors, une nouvelle valeur pour V_0 , et une valeur pour les deux paramètres du modèle : α et \mathcal{M}_0 .

7.2.2 Phase de traitement

Tout d'abord, on a supposé que le paramètre α pouvait être différent entre la phase de pré-traitement et la phase de traitement. En effet, l'effet de la radiothérapie peut avoir un impact direct sur ce paramètre. Ce paramètre est donc désormais appelé : α_2 , afin de ne pas le confondre avec celui de la phase précédente.

Pendant le traitement, le système décrivant l'évolution de la métastase est alors le suivant :

$$\begin{cases} \partial_t \mathbb{P} + \nabla \cdot (\vartheta \mathbb{P}) = -\mathcal{M} \mathbb{P}, \\ \partial_t \mathcal{M} = -\alpha_2 (\mathcal{M} - \mathcal{M}_1), \\ \nabla \cdot \vartheta = -\mathcal{M} \mathbb{P}. \end{cases} \quad (7.7)$$

On utilise alors la même méthode d'intégration des équations pour obtenir une expression du volume au cours du temps.

On a, pendant la phase de radiothérapie :

$$\mathcal{M}(t) = \mathcal{M}_0 e^{(-\alpha T_1 + \alpha_2 (T_1 - t))} + \mathcal{M}_1 (1 - e^{T_1 - t}). \quad (7.8)$$

Le volume de la tumeur pendant la phase de traitement dépend alors du modèle d'évolution utilisé pour décrire la métastase.

- Dans le cas du modèle de décroissance exponentielle, toute la tumeur réagit à la radiothérapie, donc on a :

$$V(t) = V(T_1) * e^{\frac{\mathcal{M}_0 e^{(-\alpha + \alpha_2) T_1} (e^{-\alpha_2 T_1} - e^{-\alpha_2 t})}{\alpha_2} + \mathcal{M}_1 (t - T_1) + \mathcal{M}_1 e^{T_1} (e^{-t} - e^{-T_1})}. \quad (7.9)$$

- Dans le cas du modèle avec résistance, seule une partie de la tumeur réagit à la radiothérapie. On rappelle que l'on considère que cette partie de la tumeur correspond à un certain pourcentage τ du volume totale de la tumeur au temps T_1 , temps avant le début de la radiothérapie.

On a donc :

$$V(t) = (1 - \tau) * V(T_1) + \tau * V(T_1) * e^{\frac{\mathcal{M}_0 e^{(-\alpha + \alpha_2) T_1} (e^{-\alpha_2 T_1} - e^{-\alpha_2 t})}{\alpha_2} + \mathcal{M}_1 (t - T_1) + \mathcal{M}_1 e^{T_1} (e^{-t} - e^{-T_1})}. \quad (7.10)$$

Les paramètres à optimiser dans cette partie sont alors soit α_2 et \mathcal{M}_1 , si l'on est dans le cas du modèle avec décroissance exponentielle, soit α_2 , \mathcal{M}_1 et τ si l'on est dans le cas du modèle avec résistance.

Enfin, la fonction que nous cherchons à minimiser grâce à une méthode de gradient est la suivante :

$$F(\alpha, \mathcal{M}_0, \tau) = \sum_i^{Nr} \frac{(V(t_{i,1}) - V_{i,1})^2}{V_{i,1}^2}, \quad (7.11)$$

avec :

- $t_{i,1}$: temps auxquels les examens sous radiothérapie sont réalisés ;
- $V(t_{i,1})$: le volume calculé au temps $t_{i,1}$ grâce à la formule (7.9) ou (7.10) ;
- $V_{i,1}$: le volume mesuré lors de l'examen sous radiothérapie numéro i , réalisé au temps $t_{i,1}$;
- Nr : nombre d'examens réalisés par le patient pendant le traitement et à notre disposition ;
- T_{Nr} : temps auquel est réalisé le dernier examen sous radiothérapie dont on dispose.

Dans les deux cas, on utilise à nouveau une méthode de gradient, en initialisant les paramètres de la manière suivante :

- $\alpha_2 = \alpha$;
- $\mathcal{M}_1 = \mathcal{M}(T_1)$;
-

La méthode de gradient nous permet donc d'obtenir les paramètres optimisés pour la phase de traitement par radiothérapie.

7.2.3 Phase post-traitement

Après le traitement, le modèle mathématique redevient le même qu'en (7.3), à savoir :

$$\begin{cases} \partial_t \mathbb{P} + \nabla \cdot (\vartheta \mathbb{P}) = -\mathcal{M} \mathbb{P}, \\ \partial_t \mathcal{M} = -\alpha_2 \mathcal{M}, \\ \nabla \cdot \vartheta = -\mathcal{M} \mathbb{P}. \end{cases} \quad (7.12)$$

La seule différence est la condition initiale sur la valeur initiale de \mathcal{M} qui dans le cas de l'évolution après radiothérapie est positive, puisqu'on prend la valeur obtenue grâce au gradient réalisé sur les données de la phase de radiothérapie. De la même manière, on garde le paramètre α_2 obtenu précédemment.

On a alors à nouveau une équation donnant l'évolution du volume, ce qui permet pour chaque patient, de trouver dans quelle phase de décroissance nous nous trouvons.

Il ne reste alors plus qu'à valider l'utilisation des deux modèles grâce à l'étude clinique présentée dans le chapitre suivant.

Chapitre 8

Premières validations cliniques

Afin de tester les modèles d'évolutions proposés au chapitre précédent, nous avons réalisé une étude sur les six cas cliniques dont nous disposons pour le moment. Il est évident qu'au vu du faible nombre de cas testés, cela ne permet pas de valider les modèles, mais encourage fortement la réalisation d'une véritable validation clinique. Ce chapitre est donc dédié dans une première partie aux méthodes utilisées pour la mise en place de ces premiers tests, puis aux résultats numériques obtenus.

8.1 Phase de traitement des images cliniques

La collaboration de l'équipe MONC avec l'Institut Bergonié, le centre régional de lutte contre le cancer de Bordeaux, a permis d'avoir accès à plusieurs cas cliniques présentant des tumeurs ORL. Par ailleurs, la présence d'une interne en radiothérapie en stage au sein de l'équipe MONC, Claudia Pouypoudat, a largement facilité le traitement des images médicales. En effet, Claudia a pu sélectionner dans la base de données de l'Institut Bergonié, des cas cliniques intéressants pour la validation des modèles présentés dans le chapitre précédent. De plus, pour chaque patient sélectionné, la phase de segmentation des tumeurs et des métastases a été réalisée par elle-même et ceci pour chaque examen. Ceci a permis de constituer une base de données en un temps très court.

La méthode de traitement des images cliniques afin d'obtenir les volumes lors des différents examens est décrite dans la suite. Nous nous limitons à la description d'un seul examen, mais la méthode est exactement la même dans les autres cas.

8.1.1 Choix et contour d'un ganglion

La première chose à réaliser est le choix du ganglion que nous allons étudier par la suite. Ce choix est entièrement fait par l'interne en radiothérapie. Une fois le ganglion choisi, il faut le contourer sur chaque coupe de chaque examen, comme sur la figure ci dessous.

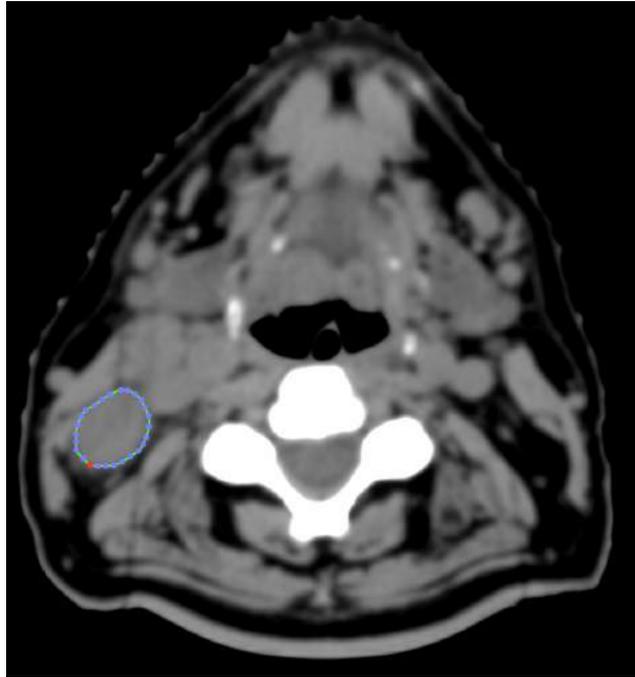


FIGURE 8.1 – Segmentation d'un ganglion ORL

8.1.2 Reconstruction numérique de la tumeur

Le logiciel Osirix permet, à partir de la segmentation de chaque coupe, d'extraire un fichier DICOM ainsi qu'une liste de points au format xml. Une analyse syntaxique permet de récupérer cette liste de points, ce qui par la suite, permet une représentation 3D de ces points.

Il s'agit ensuite de faire une reconstitution de surface, comme sur la figure 8.3.

Enfin, grâce à la liste de points en xml, on connaît l'espacement entre chaque coupe. Il suffit alors d'interpoler les différentes coupes pour obtenir une reconstitution 3D du ganglion.

À partir de cette image 3D du ganglion, il est facile d'en obtenir le volume. En effet, à chaque voxel à l'intérieur du contour de la métastase est donnée la valeur 1, alors que la valeur donnée aux voxels à l'extérieur du volume est 0. Le volume est donc calculé en additionnant les valeurs de chaque voxel multipliées par le volume du voxel en question. Ce volume est directement accessible dans les propriétés de l'examen, puisque cela dépend de la résolution de la machine utilisée.

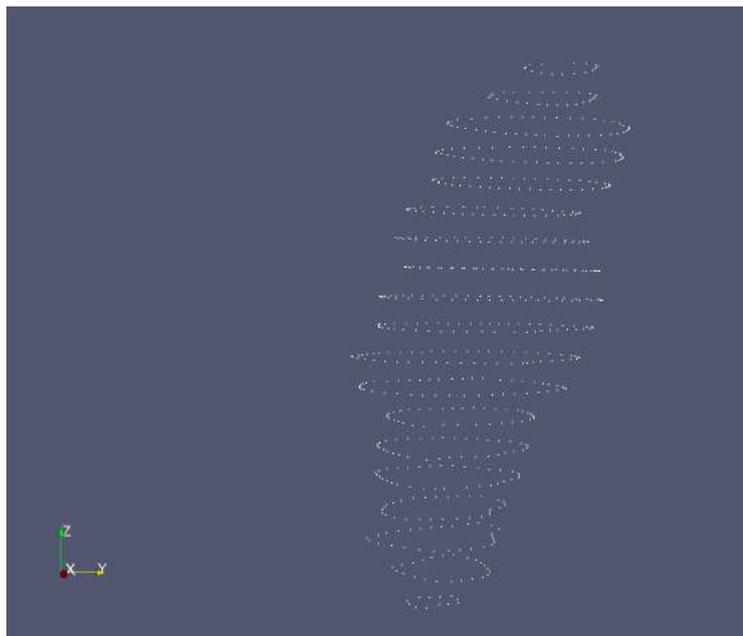


FIGURE 8.2 – Représentation 3D d'une liste de points au format xml.

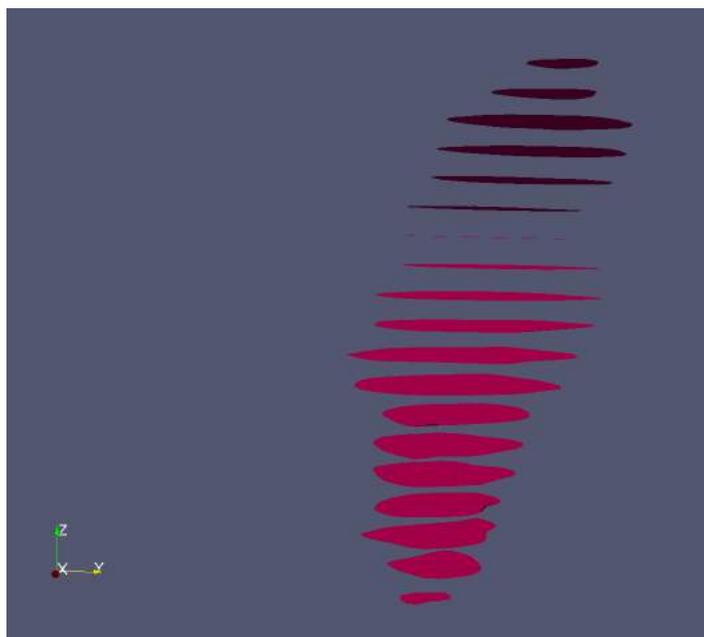


FIGURE 8.3 – Reconstitution des surfaces à partir de la liste de points.

Lorsque cette étape est réalisée pour chaque examen, il est possible de regrouper ces informations dans un graphique donnant l'évolution du volume d'un ganglion d'un patient au cours du temps, comme le montre la figure 8.5.

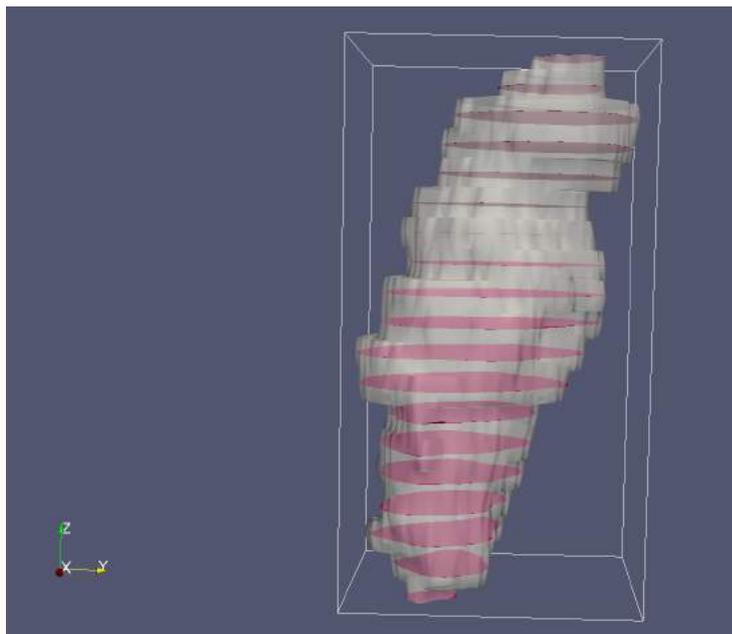


FIGURE 8.4 – Reconstitution des contours d'un ganglion.

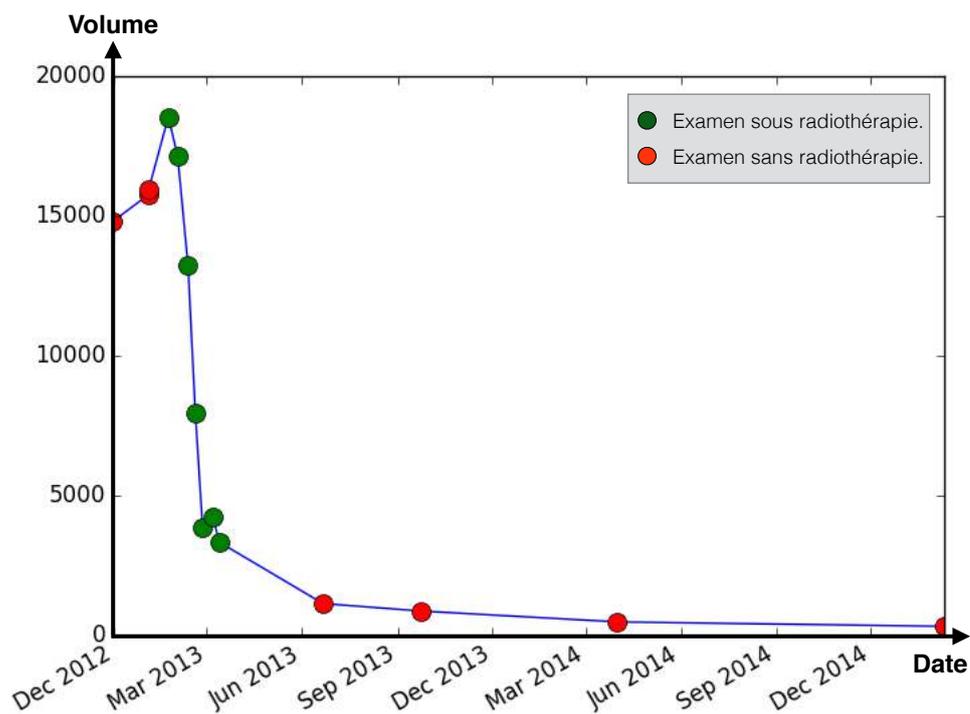


FIGURE 8.5 – Évolution des volumes d'un ganglion avant, pendant et après la radiothérapie.

8.2 Simulations numériques et premiers résultats

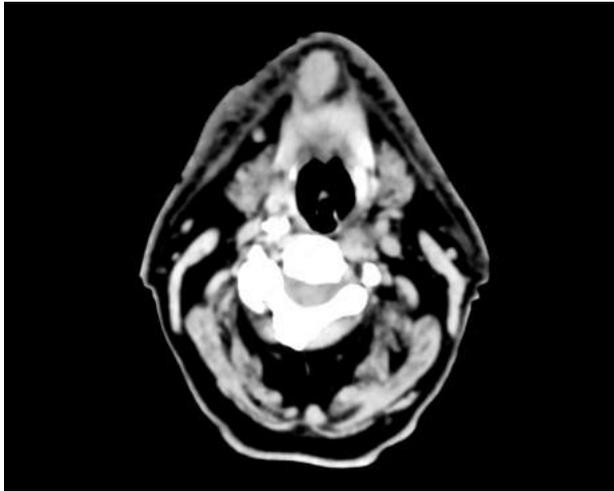
Nous allons présenter dans la suite les courbes d'évolution des six cas dont nous disposons.

Les figures suivantes représentent donc les deux types d'évolutions possibles pour chaque patient, à savoir le modèle classique et le modèle avec résistance. Dans chaque cas, les volumes des examens représentés par des croix sont les volumes qui ont servi à l'optimisation des paramètres, alors que ceux représentés par des ronds ne sont là que pour comparer l'évolution réelle à la simulation numérique.

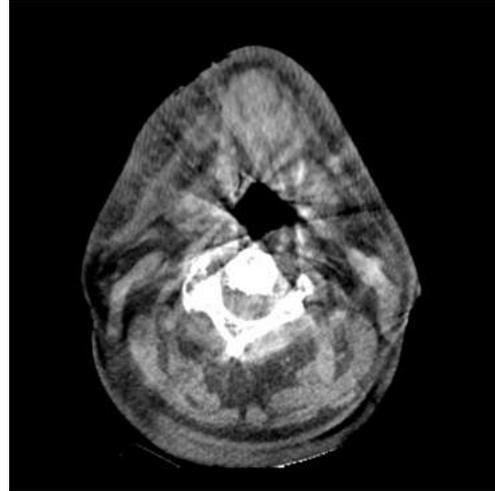
8.2.1 Cas clinique numéro 1

La comparaison des deux résultats de simulation grâce à la figure 8.7 ne permet pas, pour le cas clinique numéro 1, de définir un modèle plus pertinent que l'autre. En effet, les deux courbes sont similaires. Cependant, le modèle de décroissance exponentielle semble être meilleur que l'autre sur la phase de radiothérapie, alors qu'inversement, la modèle de décroissance plateau semble être meilleur sur la phase post-radiothérapie.

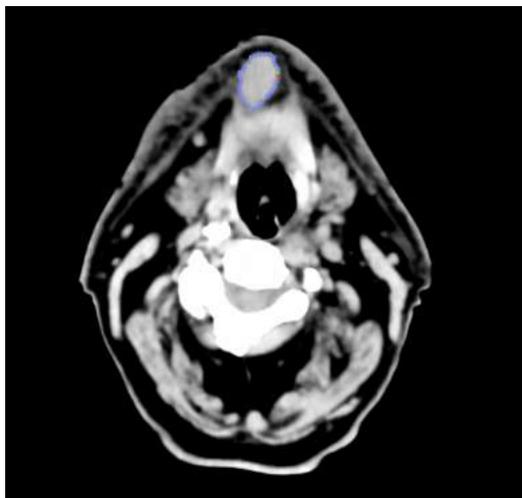
Par ailleurs, la courbe de la figure 8.7b utilise un examen de plus pour la calibration que la courbe du modèle de décroissance exponentielle (*i.e.* sans résistance). En effet, sans ce point supplémentaire, la courbe du modèle de résistance n'était vraiment pas précise dans le fit de la phase de radiothérapie.



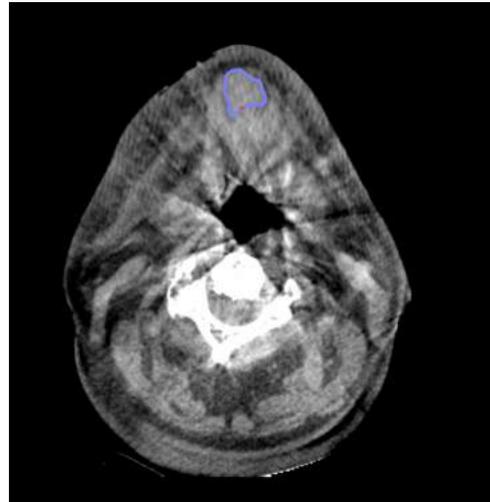
(A) Scanner sans contour.



(B) CBCT sans contour



(C) Scanner avec contour.



(D) CBCT avec contour.

FIGURE 8.6 – Examens médicaux du cas clinique numéro 1.

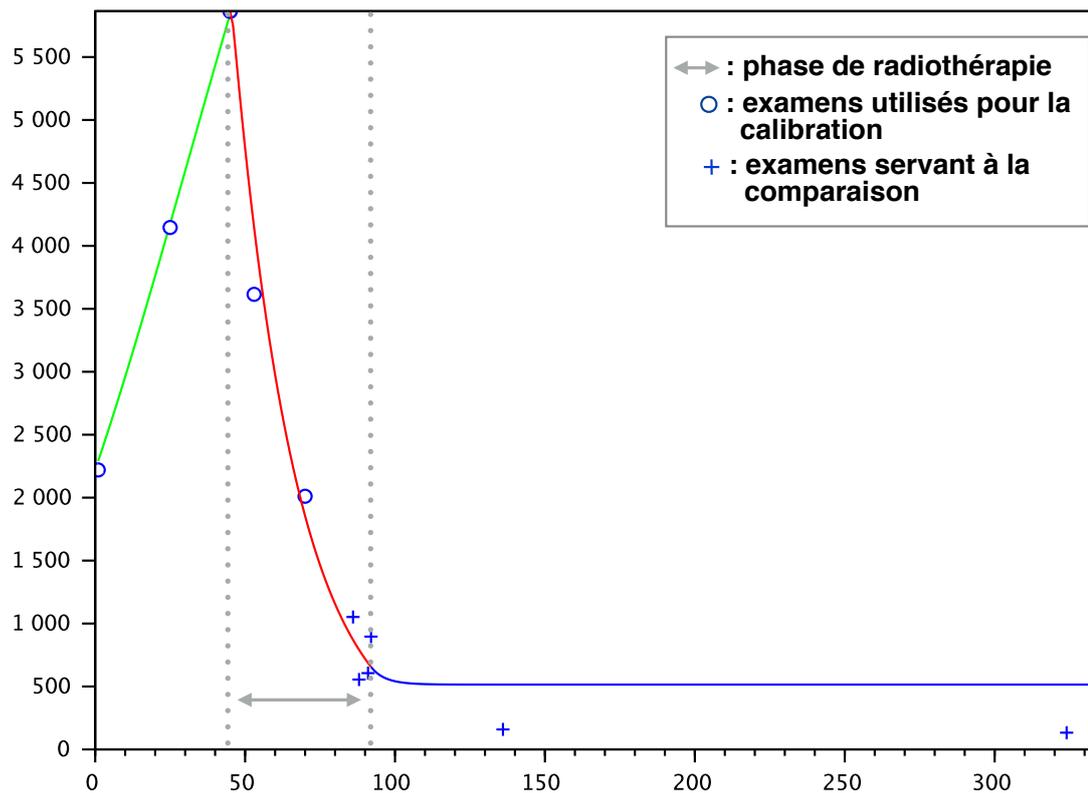
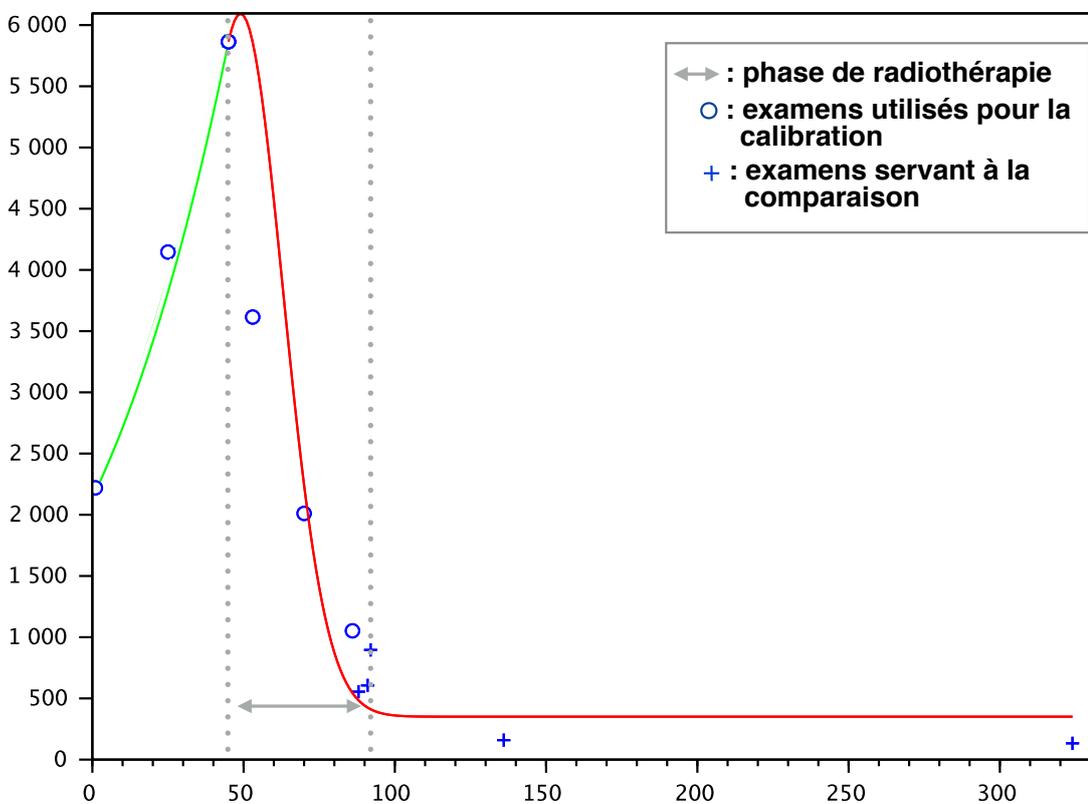
(A) Modèle sans résistance (*i.e.* décroissance exponentielle).(B) Modèle avec résistance (*i.e.* décroissance plateau)

FIGURE 8.7 – Cas clinique numéro 1.

8.2.2 Cas clinique numéro 2

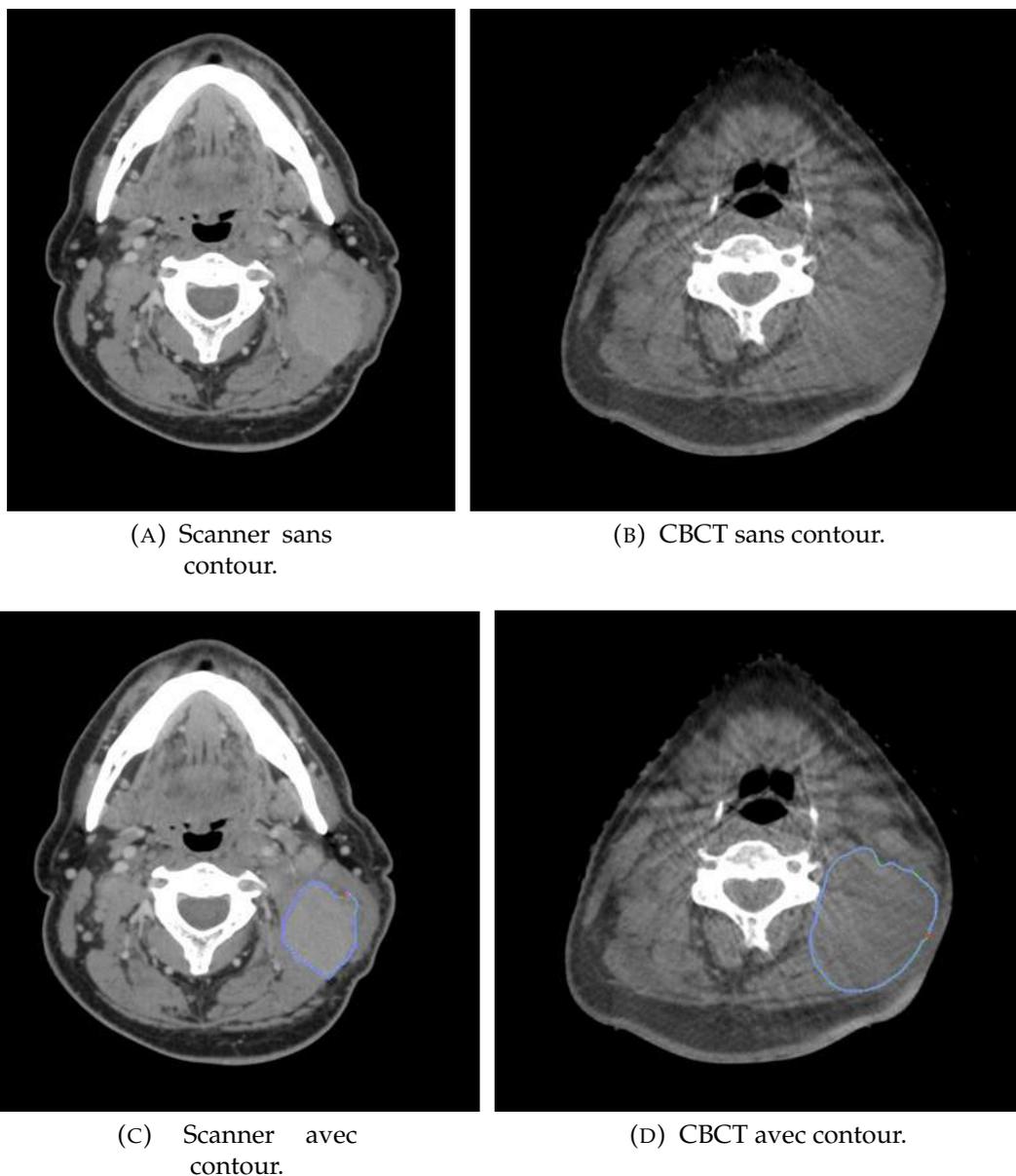
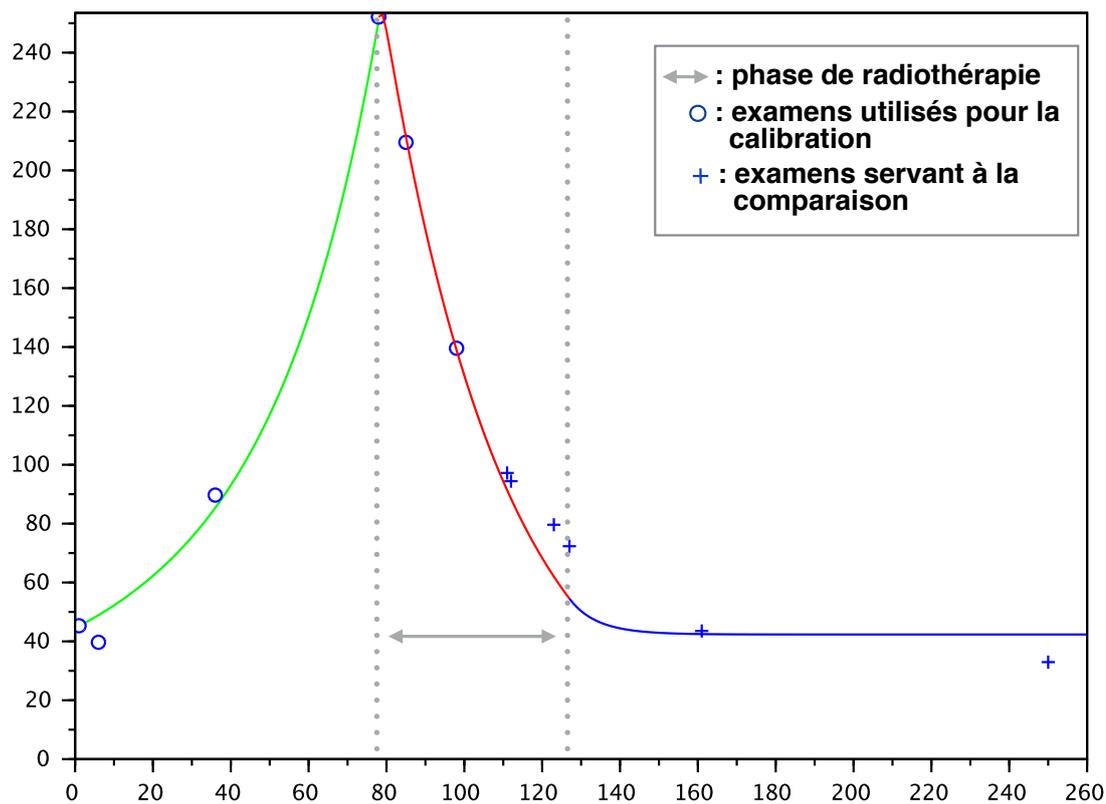
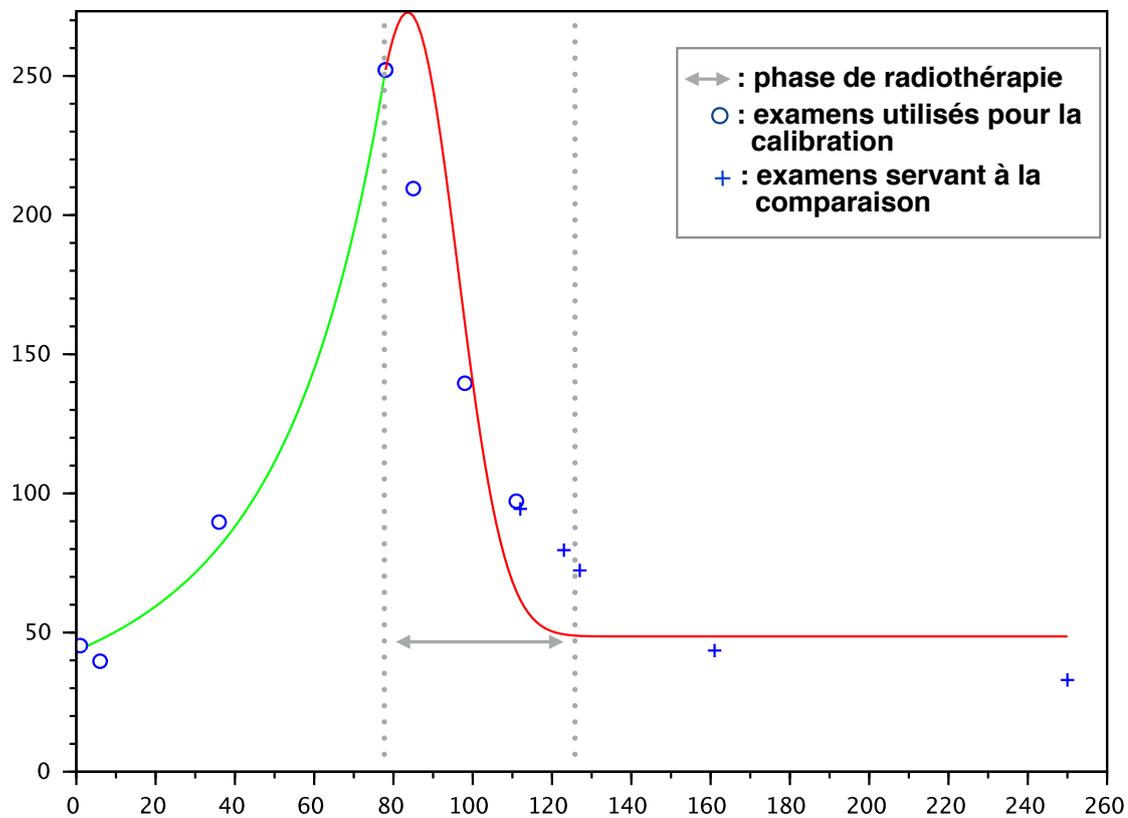


FIGURE 8.8 – Examens médicaux du cas clinique numéro 2.

De la même manière que dans le cas clinique numéro 1, en comparant les deux simulations de la figure 8.9, on remarque que c'est le modèle sans résistance qui est meilleur. En effet, il permet une meilleure approximation des examen en phase de radiothérapie et en phase post-radiothérapie malgré le fait qu'il utilise un examen de moins dans la calibration.



(A) Modèle sans résistance.



(B) Modèle avec résistance.

FIGURE 8.9 – Cas clinique numéro 2.

8.2.3 Cas clinique numéro 3

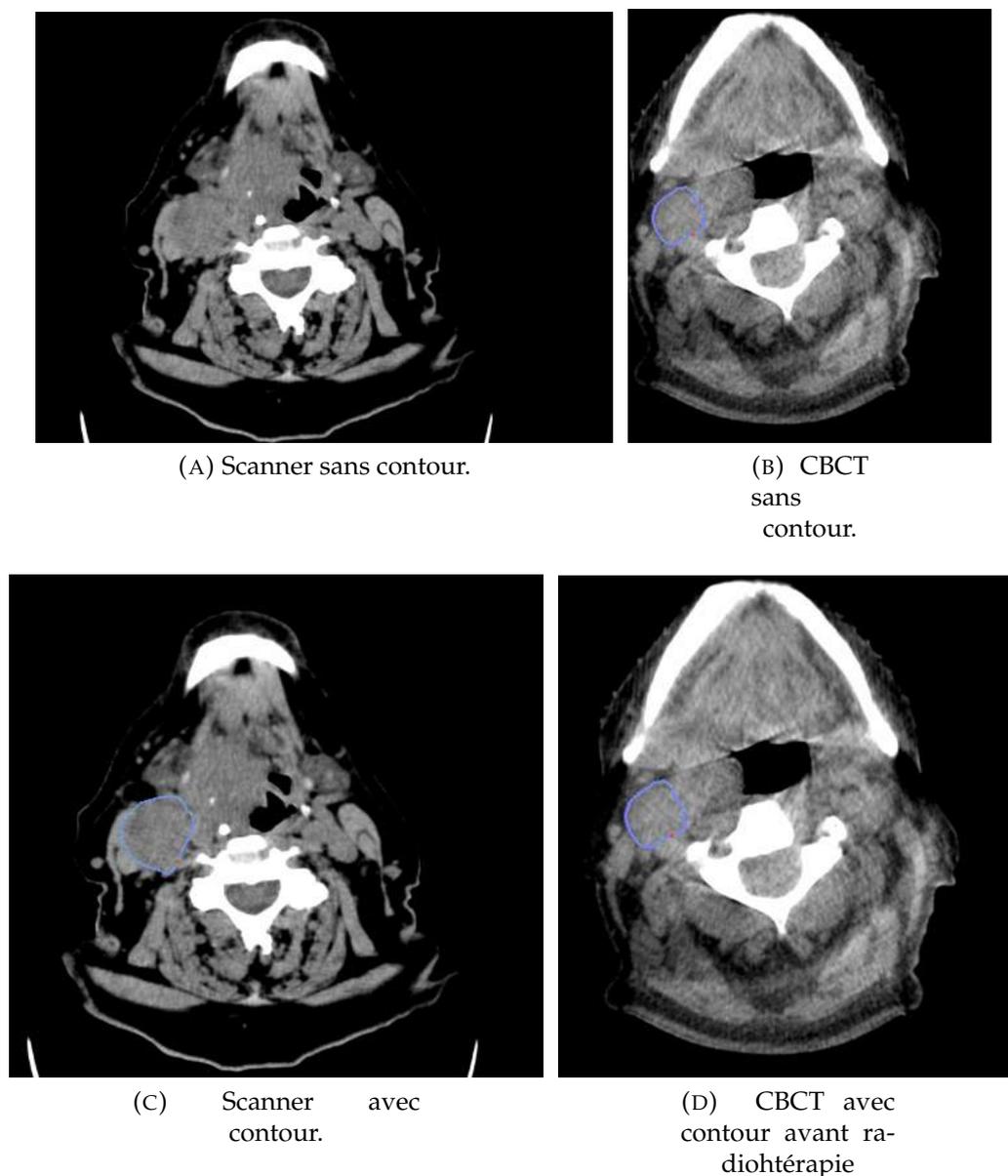
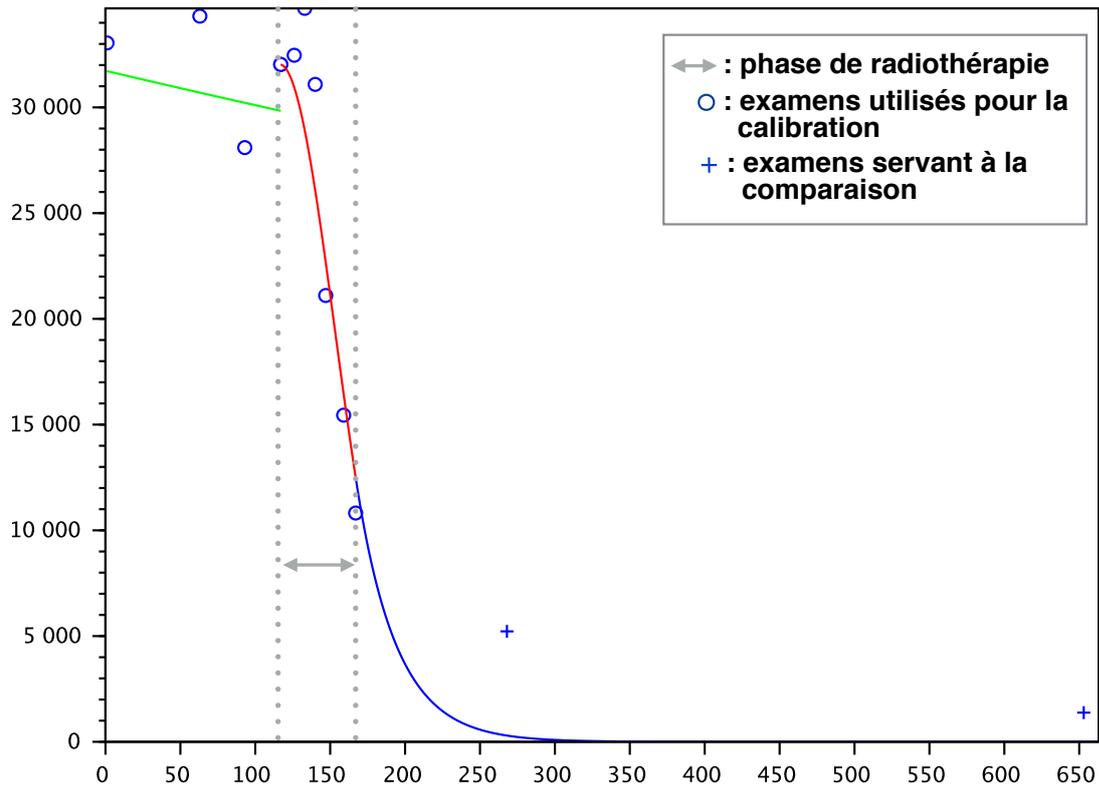


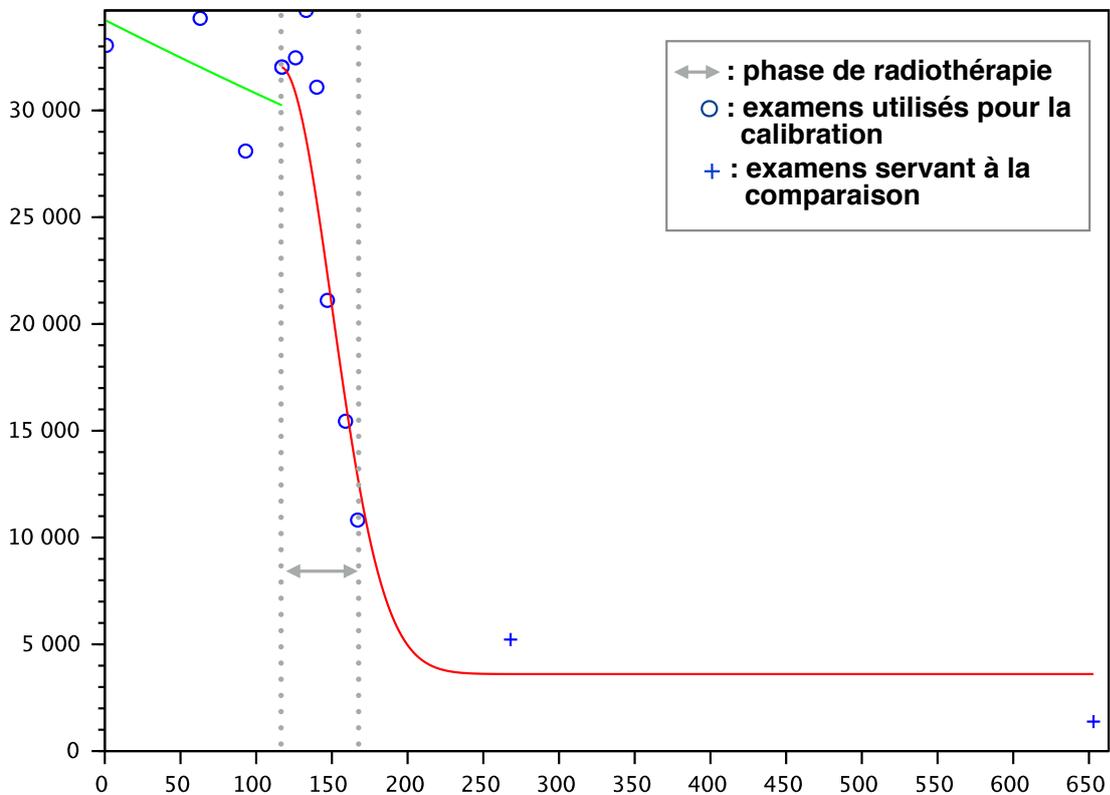
FIGURE 8.10 – Examens médicaux du cas clinique numéro 3.

Ce cas clinique est particulier en raison de la phase pré-traitement qui est chaotique. Cela peut s'expliquer par diverses raisons, mais les plus probables sont : un problème clinique, une imagerie trop imprécise ne permettant pas une segmentation précise. Ce cas clinique met donc en lumière la variabilité de la segmentation et les problème que cela nous impose. De la même manière, cela montre que lorsque les modalités d'imagerie ne sont pas forcément les mêmes, le suivi des patients devient très vite imprécis.

En revanche, malgré toutes ces difficultés, la simulation du modèle avec résistance est meilleure car elle permet d'obtenir un plateau.



(A) Modèle de décroissance exponentielle.



(B) Modèle de décroissance plateau

FIGURE 8.11 – Cas clinique numéro 3.

8.2.4 Cas clinique numéro 4

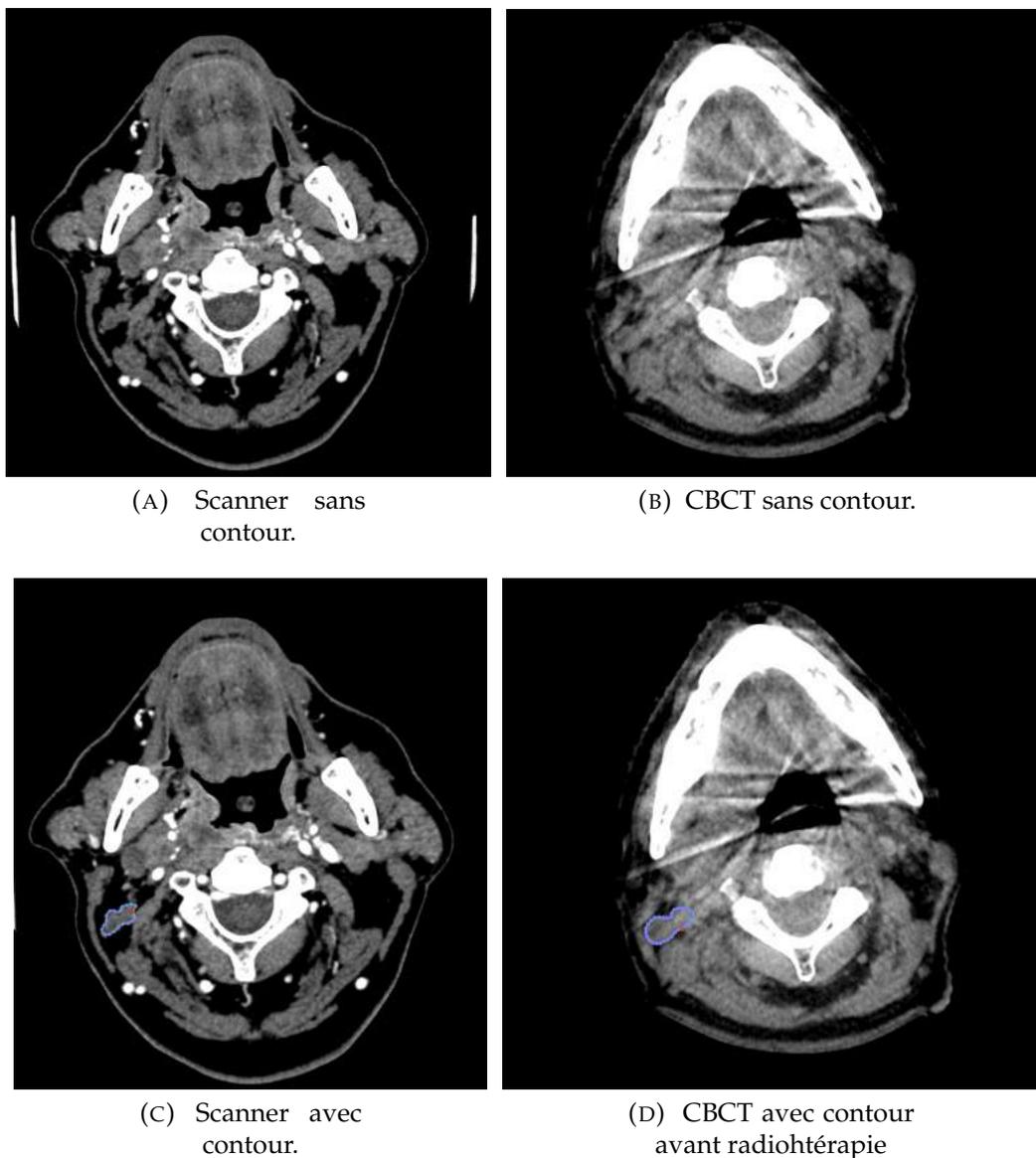
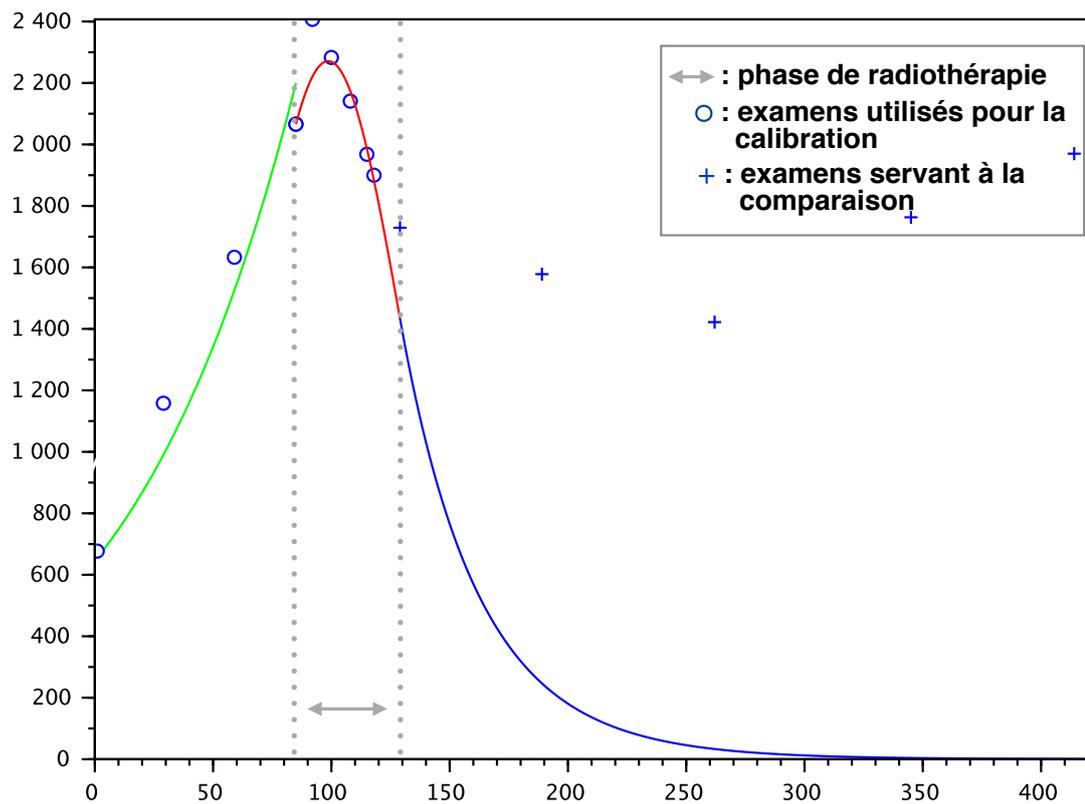


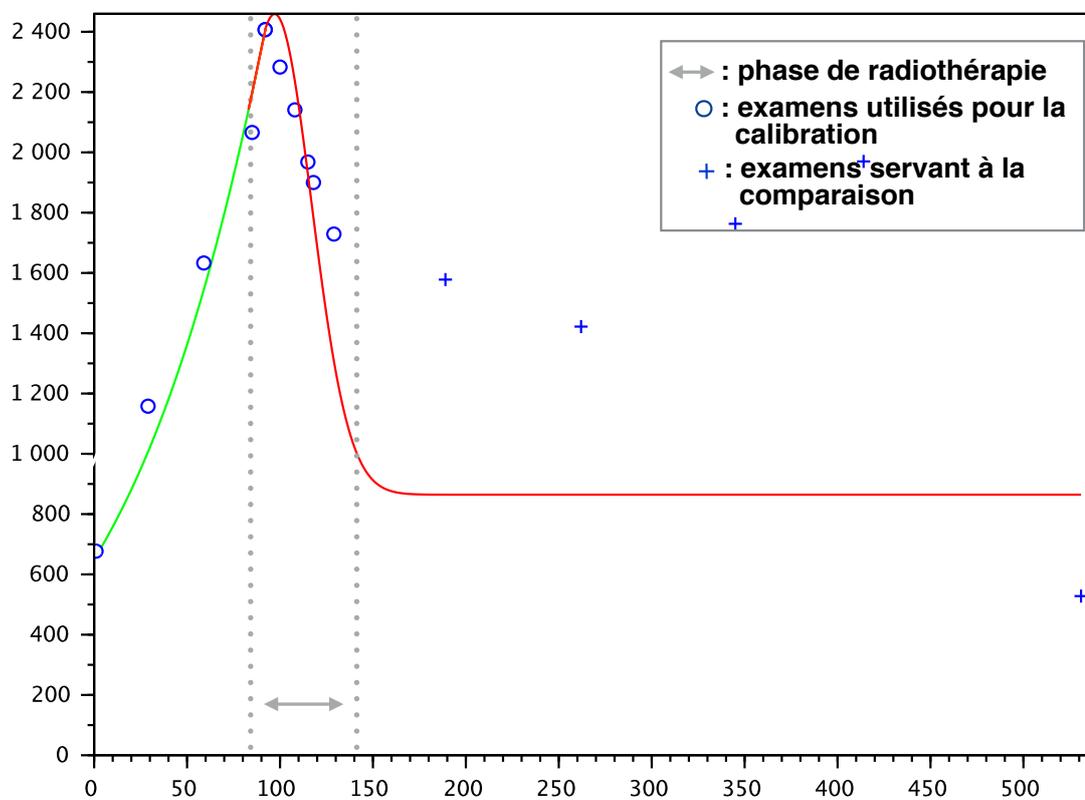
FIGURE 8.12 – Examens médicaux du cas clinique numéro 4.

Le cas clinique numéro 4 est également particulier car la tumeur reprend une phase de croissance relativement rapidement après la radiothérapie. La figure 8.13 met en avant le fait que la simulation avec résistance est meilleure que celle sans résistance, tant au niveau de la phase de radiothérapie, puisque l'on arrive à reproduire le retard à la radiothérapie, qu'au niveau de la phase post-radiothérapie. Dans la simulation sans résistance, on utilise un examen de moins que dans l'autre simulation dans la phase de calibration des paramètres. Il s'agit d'un choix volontaire, car lorsque l'on utilise ce point en question, la

simulation sans résistance ne permet plus de reproduire le léger retard à la radiothérapie visible en [8.13a](#), mais cela n'améliore pas non plus les résultats de la phase post-radiothérapie.



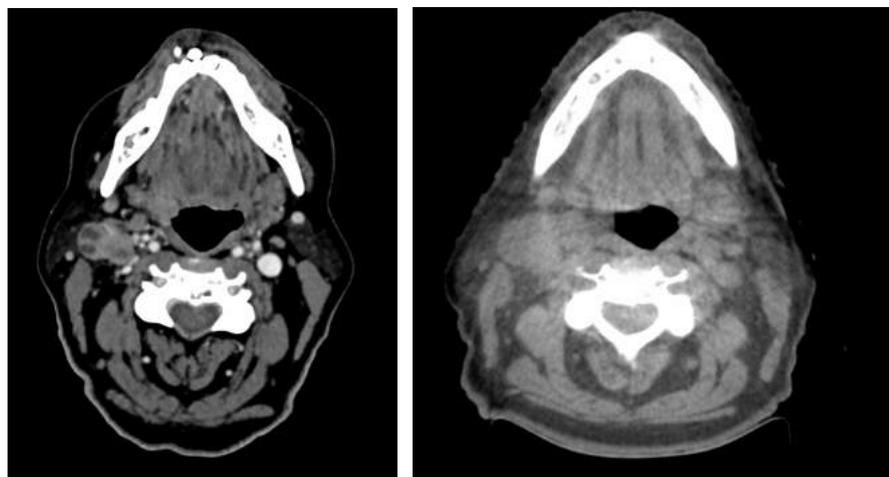
(A) Modèle de décroissance exponentielle.



(B) Modèle de décroissance plateau

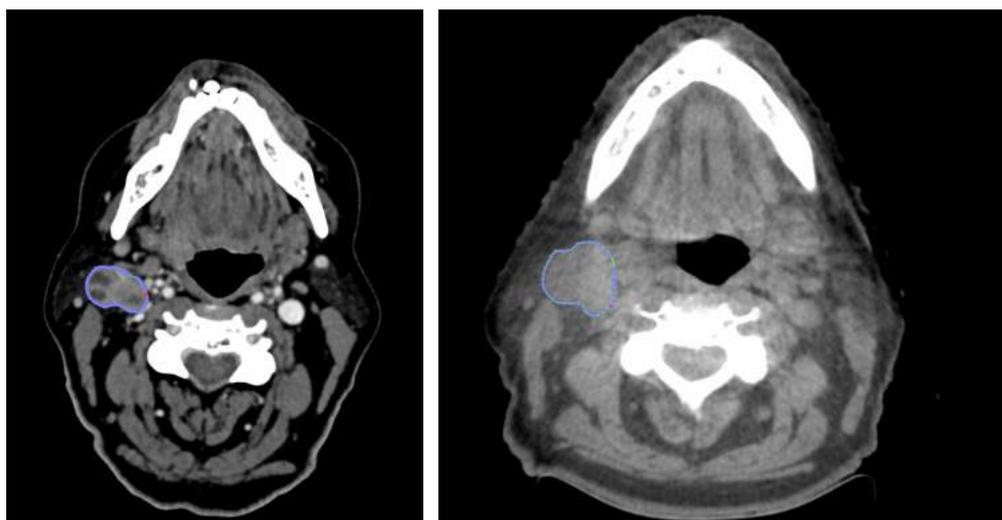
FIGURE 8.13 – Cas clinique numéro 4.

8.2.5 Cas clinique numéro 5



(A) Scanner sans contour

(B) CBCT sans contour.

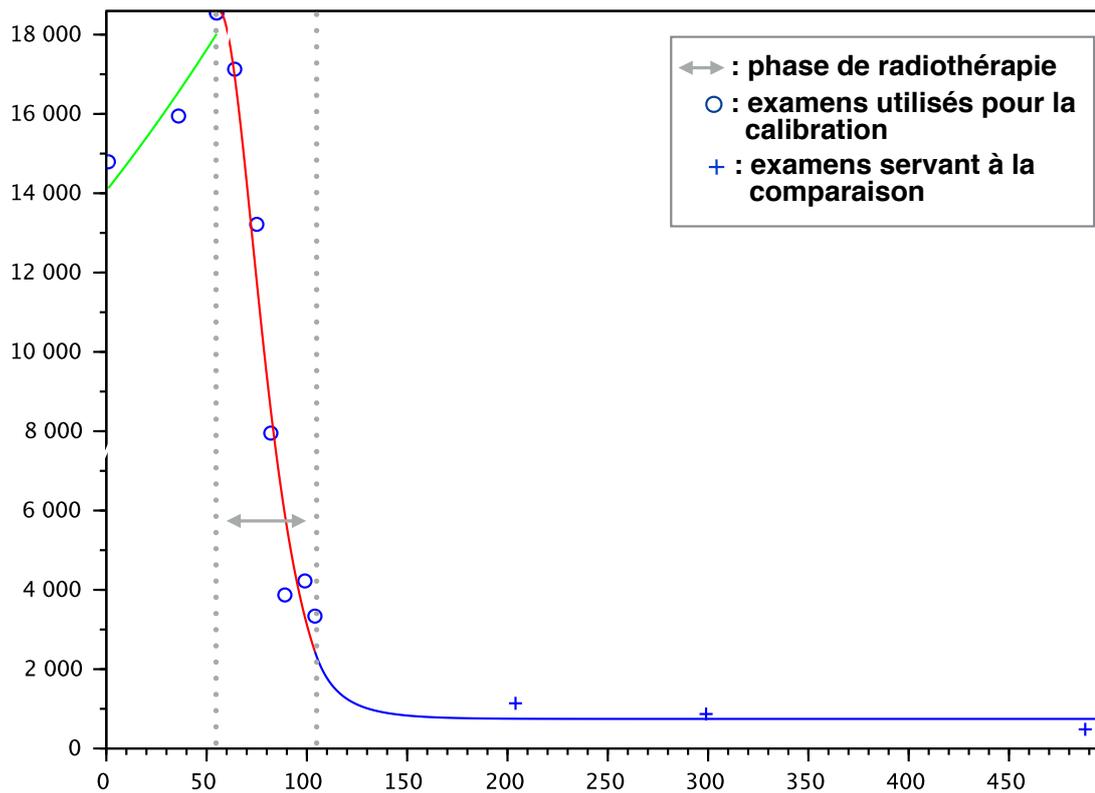


(C) Scanner avec contour

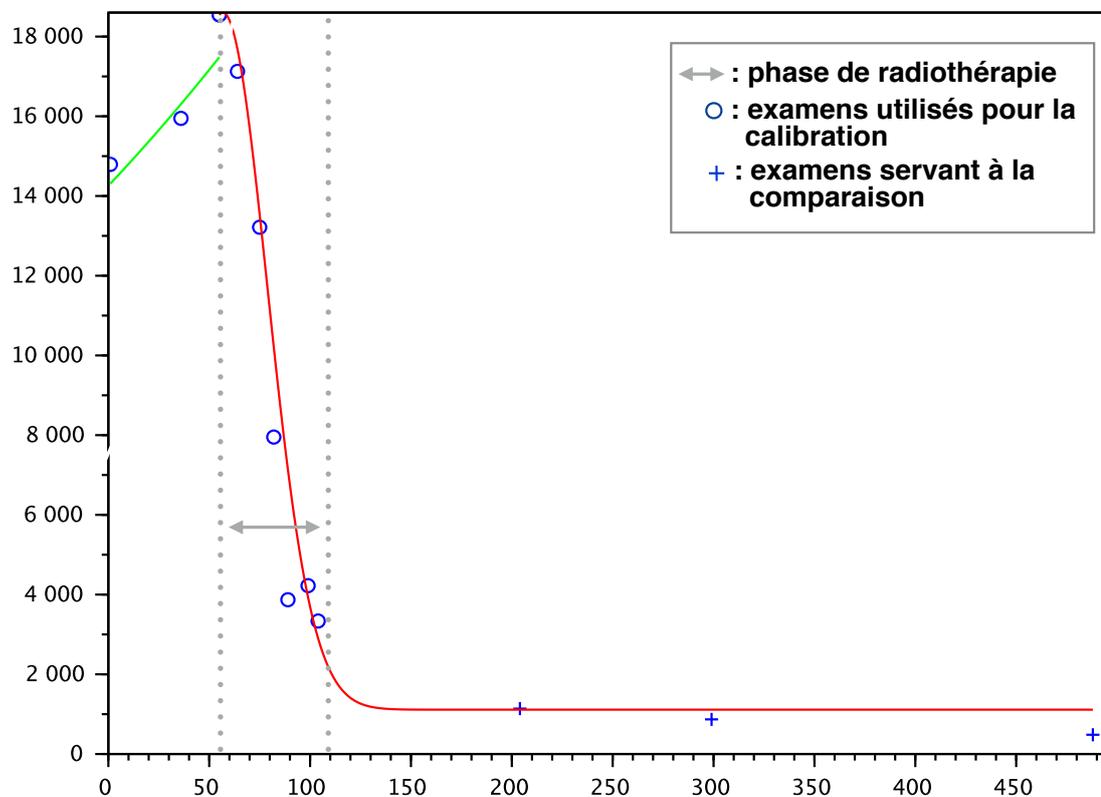
(D) CBCT avec contour

FIGURE 8.14 – Examens médicaux du cas clinique numéro 5.

Les simulations du cas clinique numéro 5 ne permet pas de distinguer si l'un des modèles est meilleur que l'autre. En fait, les deux simulations sont toutes les deux très proches de la réalité clinique.



(A) Modèle de décroissance exponentielle.



(B) Modèle de décroissance plateau

FIGURE 8.15 – Cas clinique numéro 5.

8.2.6 Cas clinique numéro 6

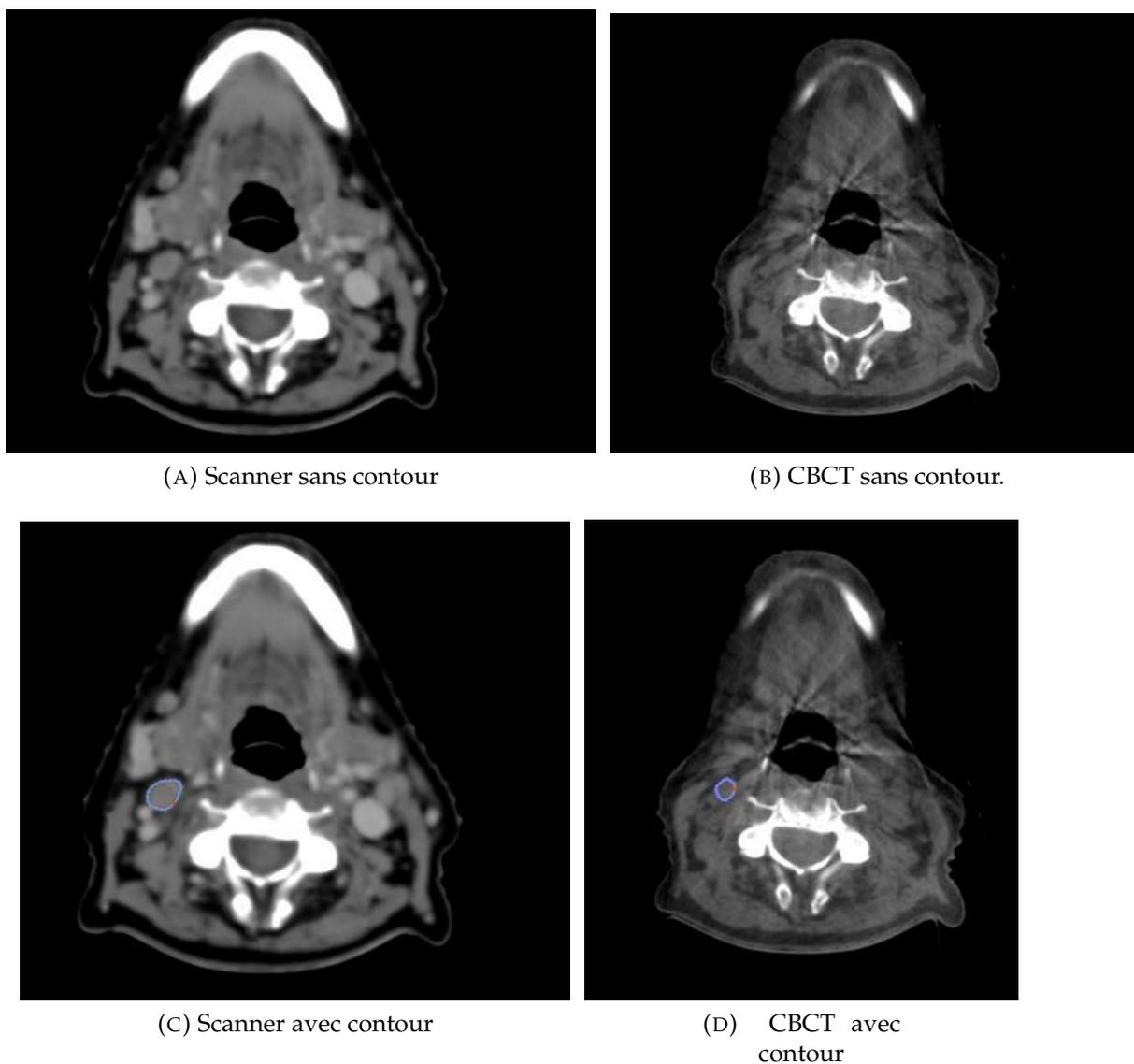
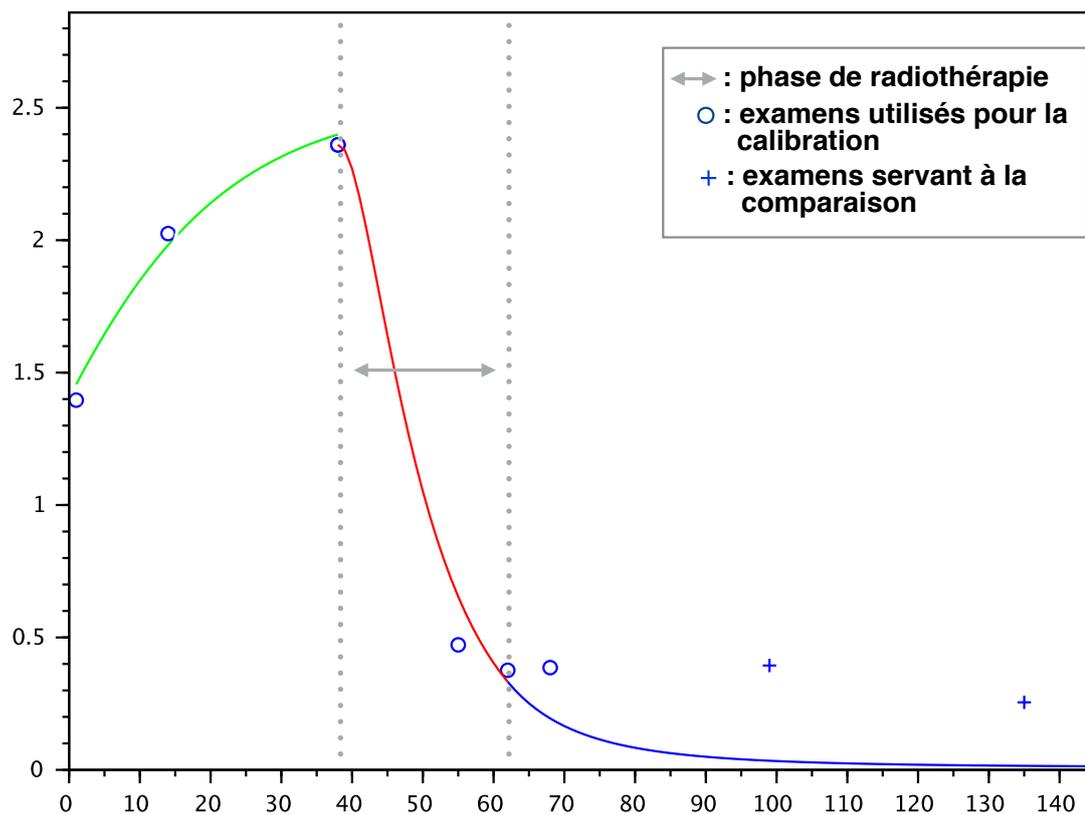
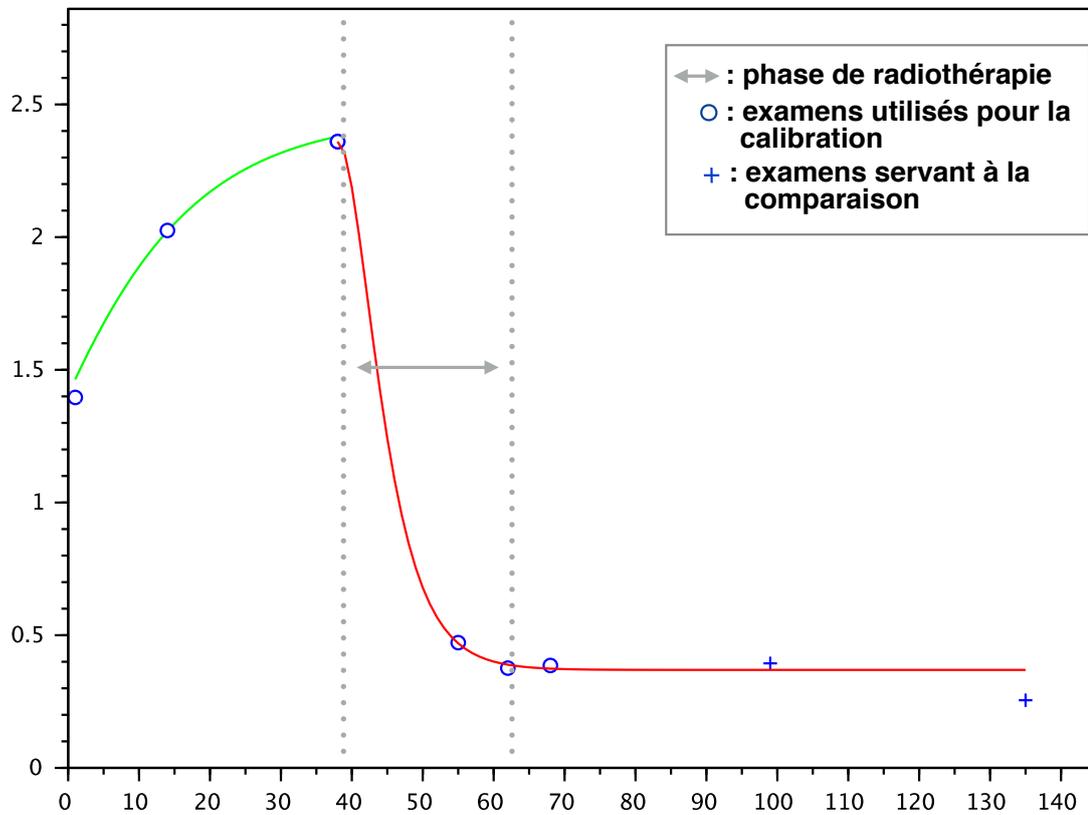


FIGURE 8.16 – Examens médicaux du cas clinique numéro 6.

Pour ce dernier cas clinique, c'est le modèle avec résistance qui correspond le mieux aux données cliniques. Cependant, il est important de remarquer dans ce cas, que l'on utilise dans la phase de calibration, les deux premiers examens de la phase post-radiothérapie. Ceci s'explique par le nombre assez faible d'examen disponible pendant la phase de radiothérapie de ce patient.



(A) Modèle de décroissance exponentielle.



(B) Modèle de décroissance plateau

FIGURE 8.17 – Cas clinique numéro 6.

Les premiers résultats obtenus sur les six cas cliniques permettent de comparer les deux modèles que nous avons testés. Sur certains cas, le modèle classique permet de mieux reproduire la courbe de volume, alors que dans d'autres cas, c'est le modèle avec résistance qui assure une meilleure calibration des paramètres.

Cependant, comme le montre la figure 8.13, certains cas cliniques ne sont reproductibles par aucun des deux modèles proposés précédemment.

En revanche, dans chacun des autres cas cliniques, un des deux modèles permet une meilleure prédiction du volume. Il semble donc intéressant de se demander si l'on peut voir apparaître des particularités sur les cas cliniques reproductibles par l'un ou par l'autre des modèles. En particulier, la première idée est de se demander si les cas que l'on peut reproduire grâce au modèle avec résistance sont ceux présentant une rechute de la tumeur par la suite. Sur les trois cas, deux ont effectivement une reprise de croissance.

Conclusion de la partie III

L'étude clinique réalisée dans cette partie a permis de mettre en avant le fait que le modèle utilisé permet de reproduire le type d'évolution que va suivre la tumeur. Il est certes à noter que nous n'avons pas réussi à faire un modèle réellement prédictif pour cette pathologie. Cependant, le fait de **pouvoir séparer les différents cas en deux types d'évolutions**, permettra au médecin d'avoir une idée de cette évolution, et donc, de prévoir de manière plus adaptée le suivi du patient.

La première idée que nous avons eu pour expliquer cette différence d'évolution était la suivante : comme dans le cas de l'évolution dite plateau, on considère que certaines cellules cancéreuses ne sont pas autant touchées que les autres par la radiothérapie, nous nous sommes demandés si les patients qui avaient ce type d'évolution était ceux qui avait une reprise de croissance de leurs métastases. L'étude faite sur nos six patients n'a pas été concluante.

Cependant, cette étude a permis de mettre en avant les avantages et les inconvénients de chaque modèle. Nous les présentons dans le tableau ci-dessous.

	Modèle sans résistance	Modèle avec résistance
Phase de pré-traitement	$\begin{cases} \partial_t \mathbb{P} + \nabla \cdot (\vartheta \mathbb{P}) = -\mathcal{M}\mathbb{P}, \\ \partial_t \mathcal{M} = -\alpha \mathcal{M}, \\ \nabla \cdot \vartheta = -\mathcal{M}\mathbb{P}, \\ \mathcal{M}(t=0) = \mathcal{M}_0 < 0. \end{cases}$	$\begin{cases} \partial_t \mathbb{P} + \nabla \cdot (\vartheta \mathbb{P}) = -\mathcal{M}\mathbb{P}, \\ \partial_t \mathcal{M} = -\alpha \mathcal{M}, \\ \nabla \cdot \vartheta = -\mathcal{M}\mathbb{P}, \\ \mathcal{M}(t=0) = \mathcal{M}_0 < 0. \end{cases}$
Phase de traitement	$\begin{cases} \partial_t \mathbb{P} + \nabla \cdot (\vartheta \mathbb{P}) = -\mathcal{M}\mathbb{P}, \\ \partial_t \mathcal{M} = -\alpha_2(\mathcal{M} - \mathcal{M}_1), \\ \nabla \cdot \vartheta = -\mathcal{M}\mathbb{P}. \end{cases}$	$\begin{cases} \partial_t \mathbb{P}_1 + \nabla \cdot (\vartheta \mathbb{P}_1) = -\mathcal{M}\mathbb{P}_1, \\ \partial_t R + \nabla \cdot (\vartheta R) = 0, \\ \partial_t \mathcal{M} = -\alpha(\mathcal{M} - \mathcal{M}_1), \\ \nabla \cdot \vartheta = -\mathcal{M}\mathbb{P}, \\ \mathbb{P}_1 + R = \mathbb{P}. \end{cases}$
Phase post-traitement	$\begin{cases} \partial_t \mathbb{P} + \nabla \cdot (\vartheta \mathbb{P}) = -\mathcal{M}\mathbb{P}, \\ \partial_t \mathcal{M} = -\alpha \mathcal{M}, \\ \nabla \cdot \vartheta = -\mathcal{M}\mathbb{P}. \end{cases}$	$\begin{cases} \partial_t \mathbb{P} + \nabla \cdot (\vartheta \mathbb{P}) = -\mathcal{M}\mathbb{P}, \\ \partial_t \mathcal{M} = -\alpha \mathcal{M}, \\ \nabla \cdot \vartheta = -\mathcal{M}\mathbb{P}. \end{cases}$
Avantage	Décrit bien la phase de traitement.	Décrit bien la phase de post-traitement.
Inconvénient	La phase de post-traitement est souvent très mal décrite.	Il faut introduire un paramètre supplémentaire.

Cependant, les six cas cliniques que nous avons étudié sont des cas difficiles car en radiothérapie de nombreux examens sont des CBCT, qui sont très imprécis. Cette imprécision, ajoutée à une pathologie où les tumeurs sont très infiltrantes impliquent de grandes difficultés pour la phase de segmentation. De plus, les tumeurs ORL sont très mobiles d'une fois sur l'autre car il s'agit d'une zone du corps complexe, ce qui rajoute une difficulté supplémentaire.

Il apparaît donc qu'il est évident d'**augmenter le nombre de cas cliniques** à notre disposition afin de continuer à explorer les pistes que nous avons. Une des idées qui semble intéressante à suivre, est d'**incorporer la texture de la tumeur** dans nos données. Il peut également être utile de faire du **machine learning** pour voir apparaître certaines caractéristiques plus complexes liant le retard à la radiothérapie et le type d'évolution. Cependant, pour cela, nous avons besoin de beaucoup de cas cliniques. A cet effet, **nous sommes en train d'étendre la liste des hôpitaux avec lesquels nous collaborons.**

Cette partie est donc le début d'une étude qui permettra à long terme, de mettre en évidence des particularités d'évolution des tumeurs ORL. De nombreuses pistes n'ont pas été explorées, mais la validité des modèles utilisés a permis d'amorcer une future étude clinique de plus grande ampleur.

Chapitre 9

Conclusion et perspectives

Le cancer étant une des premières causes de décès en France, la modélisation mathématique sur ce sujet est très développée, mais rarement en vue d'applications cliniques concrètes. Dans cette thèse, nous avons simplement essayé de répondre à quelques questions particulières permettant d'améliorer la modélisation de cette pathologie et d'adapter les modèles à chaque patient. L'objectif final a toujours été de participer à l'aide que les mathématiciens pourront apporter aux médecins en leur fournissant des outils numériques d'aide au diagnostic.

Le but de cette thèse était d'étudier la réponse des tumeurs aux traitements pour différentes pathologies. Afin de valider nos travaux, nous avons toujours cherché à utiliser les images cliniques obtenus par les médecins. Il a donc fallu que nous nous adaptions aux données cliniques disponibles. La logique d'évolution de ce manuscrit est donc plus basée sur une logique médicale que sur une logique mathématique. La grande difficulté a alors été de concilier les attentes des médecins aux exigences de la rigueur mathématique.

Les outils développés dans cette thèse ainsi que les résultats obtenus ont amenés de nouvelles questions et de nouvelles perspectives. Nous les présentons dans les conclusions de chaque partie avant de terminer sur une conclusion générale.

Conclusions et perspectives par partie

PARTIE I

Conclusion

La modélisation de l'évolution tumorale grâce au modèle EDO a montré que pour l'étude de différents critères permettant le suivi des tumeurs, l'intégration d'une dimension spatiale était indispensable.

Par la suite, la comparaison des différents critères proposés dans cette partie a mis en lumière les défauts du critère RECIST actuellement largement utilisé, mais a également permis de montrer que le changement de critère par les médecins ne pourra être envisagé que lorsqu'ils se verront proposer un outil

d'obtention de ce nouveau critère. De plus, il est apparu que l'étude des différents critères pouvait également servir à mieux gérer les doses de traitements administrées aux patients.

Perspectives

Les critères que nous avons choisi d'utiliser pour la comparaison sont des critères relativement simples. Il peut être intéressant d'en étudier d'autres, qui cette fois ne feront pas juste intervenir la forme ou la masse de la tumeur. La texture de cette dernière pourrait être, en effet, un très bon outil pour suivre l'évolution d'une tumeur.

PARTIE II

Conclusion

L'intégration de l'imagerie fonctionnelle dans la modélisation de la réponse à la radiothérapie dans le cas du cancer du colon a permis de créer un modèle mathématique très proche de la réalité au niveau de la biologie et prenant en compte toutes les données de l'imagerie médicale. Cependant, la complexité du modèle proposé a empêché la phase de personnalisation à chaque patient. En effet, l'optimisation des paramètres par la méthode BFGS n'a pas abouti. En simplifiant ce modèle et en s'adaptant aux différentes contraintes de la pathologie étudiée dans cette partie, nous avons réussi à mettre en place une méthode permettant d'optimiser le nouveau modèle à chaque patient. Les cas cliniques que nous avons testés sont très encourageants.

Perspectives

Il serait intéressant de réaliser une véritable étude clinique afin de valider la méthode utilisée pour prédire l'évolution d'une tumeur du colon lors de la phase de radiothérapie.

PARTIE III

Conclusion Les résultats obtenus lors de la simulation numérique de l'évolution de métastases ORL ont permis de mettre en évidence deux faits. D'un côté, nous avons vu qu'il était indispensable de séparer notre modèle en deux afin de pouvoir s'adapter à la phase de décroissance de la tumeur. Les deux modèles permettent en effet de reproduire toutes les évolutions.

Perspectives

La prédiction de l'évolution de la tumeur dans le cas des cancer ORL ne peut se faire qu'en sachant lequel des deux modèles utiliser. Or nous n'avons pas réussi à trouver un critère simple permettant d'évaluer le type d'évolution que suivra la tumeur. Il serait donc intéressant d'augmenter le nombre de cas clinique à étudier afin de réaliser une étude de machine learning sur cette pathologie. Celle-ci serait utile pour voir apparaître des critères de choix du modèle à utiliser. L'un de ces critères pourrait être l'utilisation de la texture de la tumeur.

Conclusion générale

De nouveaux **outils d'optimisation des paramètres** s'appuyant sur différentes théories mathématiques ont donc été développés dans cette thèse.

La plus grande difficulté rencontrée provient de l'**interdisciplinarité** de ce projet. La problématique initiale, purement médicale, est traitée en utilisant des théories mathématiques diverses et variées. En effet, les modèles développés, très pertinents au niveau de la biologie, ont dû être simplifiés pour rentrer dans le champ d'action des théories mathématiques utilisées, sans pour autant perdre leurs qualités descriptives du phénomène décrit.

Il a donc fallu à chaque instant **trouver un équilibre entre la complexité des phénomènes modélisés et la richesse des données cliniques**.

De plus, des connaissances dans les deux domaines, mathématique et médecine, ont été nécessaires afin de pallier les difficultés rencontrées. Pour cela, la collaboration étroite avec l'Institut de Bergonié de Bordeaux, et le CHU de Bordeaux est un atout majeur dans le développement et la continuité de ces travaux. **La médiation entre ces deux disciplines et les objectifs médicaux auxquels nous avons été confrontés ont permis d'apporter un sens concret aux mathématiques théoriques utilisées.**

Cette thèse aura donc permis de développer de nouveaux outils mathématiques et de proposer de nouvelles techniques d'optimisation, qui je l'espère, pourront être proposées un jour dans les outils numériques d'aide aux diagnostics utilisés par les médecins.

Annexe A

La méthode BFGS

Soit f une fonction que l'on cherche à minimiser. On admet que f est suffisamment régulière pour que la hessienne existe.

La méthode la plus connue pour minimiser cette fonction est la méthode de Newton. Cependant, cette méthode nécessite de calculer la matrice Jacobienne de la fonction f à chaque itération. Dans le cas où ce calcul est coûteux, les méthodes de quasi-newton permettent de remplacer le calcul exact de la Jacobienne par une mise à jour de celle-ci.

La méthode BFGS, inventée indépendamment par Broyden, Fletcher, Goldfarb et Shanno à la fin des années 1960, est une de ces méthodes.

L'idée principale de la méthode BFGS est de reprendre l'algorithme de Newton en remplaçant les itérations par :

$$x_{k+1} = x_k - s_k H_k^{-1} \nabla f(x_k), \quad (\text{A.1})$$

avec

- H_k : approximation de la hessienne : $H[f](x_k)$.
- s_k : pas calculé par une recherche linéaire de Wolfe.

Dans un premier temps, nous allons décrire de manière précise l'algorithme BFGS puis nous montrerons en quoi l'utilisation des critères de Wolfe pour calculer le pas optimal de descente est indispensable dans le cas de cette méthode.

A.1 Algorithme de la méthode BFGS

Soit f une fonction de \mathbb{R}^n vers \mathbb{R} de classe \mathcal{C}^k . Soit B_0 une matrice approchée de la hessienne au point x_0 .

L'algorithme BFGS, au rang k , est alors le suivant :

1. Trouver p_k la direction de descente en résolvant :

$$B_k p_k = -\nabla f(x_k).$$

2. Utiliser les critères de Wolfe pour faire une recherche linéaire du pas optimal α_k dans la direction de descente p_k .

3. Définir le nouveau point x_k :

$$x_{k+1} = x_k + \alpha_k p_k = x_k + s_k.$$

4. Mettre à jour l'approximation de la hessienne :

$$B_{k+1} = B_k + \frac{y_k y_k^T}{y_k^T s_k} - \frac{B_k s_k s_k^T B_k}{s_k^T B_k s_k},$$

$$\text{avec } y_k = \nabla f(x_{k+1}) - \nabla f(x_k).$$

Dans la plupart des cas, on prend $B_0 = I$, ce qui correspond à avoir la première itération de cet algorithme équivalente à l'algorithme de gradient.

La méthode BFGS assure que l'approximation de la hessienne est symétrique. Cependant, pour s'assurer que p_k soit une direction de descente, il faut que B_k soit définie positive. C'est le fait d'utiliser les critères de Wolfe dans la recherche du pas optimal qui nous assure cela. Nous faisons donc une rapide description de critères de Wolfe afin de montrer l'utilité de cette méthode dans l'algorithme BFGS.

A.2 Recherche du pas optimal par les critères de Wolfe

Sous les mêmes notations que la partie précédente, on dit qu'un pas α_k satisfait les critères de Wolfe si les deux inégalités suivantes sont vérifiées :

$$f(x_k + \alpha_k p_k) \leq f(x_k) + \epsilon_1 \alpha_k p_k^T \nabla f(x_k) \quad (1)$$

$$\nabla f(x_k + \alpha_k p_k)^T \geq \epsilon_2 \nabla f(x_k)^T p_k, \quad (2)$$

avec ϵ_1 et ϵ_2 deux constantes choisies telles que : $0 < \epsilon_1 < \epsilon_2 < 1$.

Dans la pratique, on prend souvent $\epsilon_1 = 10^{-4}$ et $\epsilon_2 = 0.99$.

La première condition correspond à la condition dite d'Armijo. Cette condition impose à la fonction f de décroître au moins autant que ce que ferait son modèle linéaire. Il y a tout un intervalle de pas α_k vérifiant cette condition.

La deuxième condition est appelé condition de Wolfe et permet d'éviter les pas trop petits. En effet, si l'on note α^* le pas optimal à faire en x dans la direction p , on a :

$$\nabla f(x)^T d < 0 \text{ et } \nabla f(x + \alpha^* d)^T d = 0.$$

La dérivée de la fonction : $\alpha \mapsto f(x + \alpha d)$ augmente donc par rapport à sa valeur négative initiale. Afin d'assurer un pas suffisamment grand, on demande donc à la dérivée directionnelle d'augmenter suffisamment.

Ces conditions sont représentés visuellement sur le schéma A.1, en prenant une fonction ϕ défini sur \mathbb{R} avec $x_k = 0$ et un pas s .

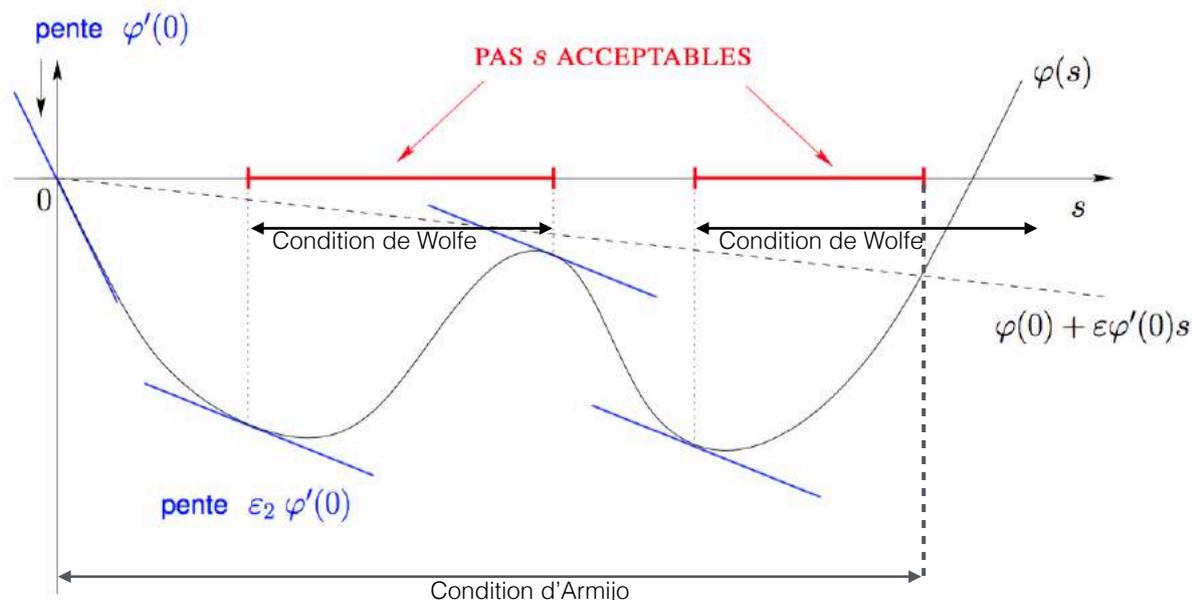


FIGURE A.1 – Représentation des critères de Wolfe. Source : [66].

La validité des conditions de Wolfe assure que si la fonction : $\alpha \mapsto f(x_k + \alpha d_k)$ est dérivable et bornée inférieurement alors il existe un pas α_k vérifiant ces conditions.

On peut alors décrire l'algorithme utilisé pour trouver le pas de Wolfe. Pour cela, on prend une fonction f de classe \mathcal{C}^1 , $x \in \mathbb{R}^n$ un point, d la direction de descente de f en x , α_0 une première approximation du pas recherché, et ϵ_1 et ϵ_2 pris selon les conditions de Wolfe.

1. on pose $k = 0$, $\alpha_- = 0$ et $\alpha_+ = \infty$.
2. Tant que α_k ne vérifie pas les deux conditions de Wolfe, faire :
 - (a) si α_k ne vérifie pas la première condition de Wolfe, alors le pas est trop long et :

$$\alpha_+ = \alpha_k \text{ et } \alpha_{k+1} = \frac{\alpha_- + \alpha_+}{2}.$$

- (b) si α_k ne vérifie pas la deuxième condition de Wolfe, alors le pas est trop court et :

$$\alpha_- = \alpha_k \text{ et } \alpha_{k+1} = \begin{cases} \frac{\alpha_- + \alpha_+}{2} & \text{si } \alpha_+ < \infty \\ 2\alpha_k & \text{sinon} \end{cases}$$

- (c) $k = k + 1$.

3. Retourner α_k .

Bibliographie

- [1] Tomás Alarcón, Helen M Byrne, and Philip K Maini. A cellular automaton model for tumour growth in inhomogeneous environment. *Journal of Theoretical Biology*, 225(2) :257–274, 2003.
- [2] Bruce Alberts, Dennis Bray, Karen Hopkin, Alexander Johnson, Julian Lewis, Martin Raff, Keith Roberts, and Peter Walter. *Essential cell biology*. Garland Science, 2013.
- [3] Davide Ambrosi and L Preziosi. On the closure of mass balance models for tumor growth. *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences*, 12(05) :737–754, 2002.
- [4] Alexander RA 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, 2006.
- [5] M Andreeff, D.W. Goodrich, and H.P. Koeffler. *Cell proliferation and differentiation*. Cancer Medicine, Holland-Frei, 2006.
- [6] Etienne Baratchart. *Etude quantitative des aspects dynamiques et spatiaux du développement métastatique l'aide de modèles mathématiques*. PhD thesis, Université de Bordeaux, 2016.
- [7] Etienne Baratchart, Sébastien Benzekry, Andreas Bikfalvi, Thierry Colin, Lindsay S Cooley, Raphaël Pineau, Emeline J Ribot, Olivier Saut, and Wilfried Souleyreau. Computational modelling of metastasis development in renal cell carcinoma. *PLoS Comput Biol*, 11(11) :e1004626, 2015.
- [8] Sébastien Benzekry, Nicolas André, Assia Benabdallah, Joseph Ciccolini, Christian Faivre, Florence Hubert, and Dominique Barbolosi. Modeling the impact of anticancer agents on metastatic spreading. *Mathematical Modelling of Natural Phenomena*, 7(01) :306–336, 2012.
- [9] Sebastien Benzekry, Amanda Tracz, Michalis Matri, Ryan Corbelli, Dominique Barbolosi, and John ML Ebos. Modeling spontaneous metastasis following surgery : an in vivo-in silico approach. *Cancer research*, 2015.
- [10] Frédérique Billy, Benjamin Ribba, Olivier Saut, Hélène Morre-Trouilhet, Thierry Colin, Didier Bresch, Jean-Pierre Boissel, Emmanuel Grenier, and Jean-Pierre Flandrois. A pharmacologically based multiscale mathematical model of angiogenesis and its use in investigating the efficacy of a new cancer treatment strategy. *Journal of theoretical biology*, 260(4) :545–562, 2009.
- [11] Jean-Yves Blay. A decade of tyrosine kinase inhibitor therapy : Historical and current perspectives on targeted therapy for gist. *Cancer treatment reviews*, 37(5) :373–384, 2011.

-
- [12] Didier Bresch, Thierry Colin, Emmanuel Grenier, Benjamin Ribba, and Olivier Saut. Computational modeling of solid tumor growth : The avascular stage. *SIAM Journal on Scientific Computing*, 32(4) :2321–2344, January 2010.
- [13] Fadia Bekkal Brikci, Jean Clairambault, Benjamin Ribba, and Benoît Perthame. An age-and-cyclin-structured cell population model for healthy and tumoral tissues. *Journal of mathematical biology*, 57(1) :91–110, 2008.
- [14] Helen Byrne and Dirk Drasdo. Individual-based and continuum models of growing cell populations : a comparison. *Journal of mathematical biology*, 58(4-5) :657–687, 2009.
- [15] Peter Carmeliet and Rakesh K Jain. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature*, 407(6801) :249–257, 2000.
- [16] G Castellano, L Bonilha, LM Li, and F Cendes. Texture analysis of medical images. *Clinical radiology*, 59(12) :1061–1069, 2004.
- [17] Francois Chabat, Guang-Zhong Yang, and David M Hansell. Obstructive lung diseases : Texture classification for differentiation at ct 1. *Radiology*, 228(3) :871–877, 2003.
- [18] T Colin, A Iollo, D Lombardi, and O Saut. Prediction of the evolution of thyroidal lung nodules using a mathematical model. *ERCIM News*, 2010 :37–8, 2010.
- [19] Thierry Colin, François Cornelis, Julien Jouganous, Marie Martin, and Olivier Saut. Patient specific image driven evaluation of the aggressiveness of metastases to the lung. In *MICCAI (1)*, pages 553–560, 2014.
- [20] Thierry Colin, Olivier Gallinato, Clair Poignard, and Olivier Saut. Tumor growth model for ductal carcinoma : from in situ phase to stroma invasion. Research Report RR-8502, INRIA, March 2014.
- [21] Thierry Colin, Angelo Iollo, Damiano Lombardi, and Olivier Saut. System identification in tumor growth modeling using semi-empirical eigenfunctions. *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences*, 22(06), 2012.
- [22] Thierry Colin, Thomas Michel, and Clair Poignard. Mathematical study and asymptotic analysis of a model for tumour drug resistance. Research Report RR-8784, Inria Bordeaux Sud-Ouest, October 2015.
- [23] L Corrias, B Perthame, and H Zaag. A chemotaxis model motivated by angiogenesis. *Comptes Rendus Mathématique*, 336(2) :141–146, 2003.
- [24] Georges-Henri Cottet and Emmanuel Maitre. A level set method for fluid-structure interactions with immersed surfaces. *Mathematical models and methods in applied sciences*, 16(03) :415–438, 2006.
- [25] Elena De Angelis and Luigi Preziosi. Advection-diffusion models for solid tumour evolution in vivo and related free boundary problem. *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences*, 10(03) :379–407, 2000.
- [26] B Henriques de Figueiredo, C Zacharatou, S Galland-Girodet, J Benech, H De Clermont-Gallerande, F Lamare, M Hatt, L Digue, E De Mones Del Pujol, and P Fernandez. Hypoxia imaging with [18f]-fmiso-pet for guided dose escalation with intensity-modulated radiotherapy in head-and-neck cancers. *Strahlentherapie und Onkologie*, 191(3) :217–224, 2015.

-
- [27] Ronald P DeMatteo, Jonathan J Lewis, Denis Leung, Satvinder S Mudan, James M Woodruff, and Murray F Brennan. Two hundred gastrointestinal stromal tumors : recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Annals of surgery*, 231(1) :51, 2000.
- [28] George D Demetri, Allan T van Oosterom, Christopher R Garrett, Martin E Blackstein, Manisha H Shah, Jaap Verweij, Grant McArthur, Ian R Judson, Michael C Heinrich, Jeffrey A Morgan, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib : a randomised controlled trial. *The Lancet*, 368(9544) :1329–1338, 2006.
- [29] George D Demetri, Margaret Von Mehren, Charles D Blanke, Annick D Van den Abbeele, Burton Eisenberg, Peter J Roberts, Michael C Heinrich, David A Tuveson, Samuel Singer, Milos Janicek, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *New England Journal of Medicine*, 347(7) :472–480, 2002.
- [30] Heiko Enderling, Alexander RA Anderson, Mark AJ Chaplain, Alastair J Munro, and Jayant S Vaidya. Mathematical modelling of radiotherapy strategies for early breast cancer. *Journal of Theoretical Biology*, 241(1) :158–171, 2006.
- [31] Jean Faivre. *Epidémiologie et prévention du cancer colorectal*. Springer Science & Business Media, 2001.
- [32] Judah Folkman. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. In *Seminars in oncology*, volume 29, pages 15–18. Elsevier, 2002.
- [33] Mary M Galloway. Texture analysis using gray level run lengths. *Computer graphics and image processing*, 4(2) :172–179, 1975.
- [34] Jean-Charles Gilbert. *Optimisation différentiable : théorie et algorithmes*. INRIA Rocquencourt, 2002.
- [35] Benjamin Gompertz. On the nature of the function expressive of the law of human mortality, and on a new mode of determining the value of life contingencies. *Philosophical transactions of the Royal Society of London*, pages 513–583, 1825.
- [36] David Groheux, Mohamed Majdoub, Florent Tixier, Catherine Cheze Le Rest, Antoine Martineau, Pascal Merlet, Marc Espié, Anne De Roquancourt, Elif Hindié, Mathieu Hatt, et al. Do clinical, histological or immunohistochemical primary tumour characteristics translate into different 18f-fdg pet/ct volumetric and heterogeneity features in stage ii/iii breast cancer? *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 42(11) :1682–1691, 2015.
- [37] Stanley Gu, Gargi Chakraborty, Kyle Champley, Adam M Alessio, Jonathan Claridge, Russell Rockne, Mark Muzi, Kenneth A Krohn, Alexander M Spence, Ellsworth C Alvord, et al. Applying a patient-specific biomathematical model of glioma growth to develop virtual [18f]-fmiso-pet images. *Mathematical Medicine and Biology*, 29(1) :31–48, 2012.

-
- [38] Philip Hahnfeldt, Dipak Panigrahy, Judah Folkman, and Lynn Hlatky. Tumor development under angiogenic signaling a dynamical theory of tumor growth, treatment response, and postvascular dormancy. *Cancer research*, 59(19) :4770–4775, 1999.
- [39] Robert M Haralick. Statistical and structural approaches to texture. *Proceedings of the IEEE*, 67(5) :786–804, 1979.
- [40] Mathieu Hatt, Florent Tixier, C Cheze Le Rest, and Dimitris Visvikis. Nouveaux indices en tep/tdm : mythe et réalités. *Médecine Nucléaire*, 39(3) :331–338, 2015.
- [41] Gloria H Heppner. Tumor heterogeneity. *Cancer research*, 44(6) :2259–2265, 1984.
- [42] Seiichi Hirota, Koji Isozaki, Yasuhiro Moriyama, Koji Hashimoto, Toshiro Nishida, Shingo Ishiguro, Kiyoshi Kawano, Masato Hanada, Akihiko Kurata, Masashi Takeda, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science*, 279(5350) :577–580, 1998.
- [43] MJ Holmes and BD Sleeman. A mathematical model of tumour angiogenesis incorporating cellular traction and viscoelastic effects. *Journal of theoretical biology*, 202(2) :95–112, 2000.
- [44] Berthold K Horn and Brian G Schunck. Determining optical flow. In *1981 Technical symposium east*, pages 319–331. International Society for Optics and Photonics, 1981.
- [45] Brett E Houk, Carlo L Bello, Bill Poland, Lee S Rosen, George D Demetri, and Robert J Motzer. Relationship between exposure to sunitinib and efficacy and tolerability endpoints in patients with cancer : results of a pharmacokinetic/pharmacodynamic meta-analysis. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 66(2) :357–371, 2010.
- [46] Sung-Cheng Huang. Anatomy of suv. *Nuclear medicine and biology*, 27(7) :643–646, 2000.
- [47] Guang-Shan Jiang and Cheng-chin Wu. A high-order weno finite difference scheme for the equations of ideal magnetohydrodynamics. *Journal of Computational Physics*, 150(2) :561–594, 1999.
- [48] Julien Jouganous. *Modélisation et simulation de la croissance de métastases pulmonaires*. PhD thesis, Université de Bordeaux, 2015.
- [49] Robert R Langley and Isaiah J Fidler. The seed and soil hypothesis revisited ?the role of tumor-stroma interactions in metastasis to different organs. *International Journal of Cancer*, 128(11) :2527–2535, 2011.
- [50] Guillaume Lefebvre. *Modélisation et analyse de l'hétérogénéité tumorale lors de résistance aux traitements : cas de métastases hépatiques de GIST*. PhD thesis, Université de Bordeaux, 2015.
- [51] Guillaume Lefebvre, François Cornelis, Patricio Cumsille, Thierry Colin, Clair Poignard, and Olivier Saut. Spatial Modeling of Tumor Drug Resistance : the case of GIST Liver Metastases. Research Report RR-8642, INRIA Bordeaux ; INRIA, December 2014.

-
- [52] Yuri Mansury, Mark Kimura, Jose Lobo, and Thomas S Deisboeck. Emerging patterns in tumor systems : simulating the dynamics of multicellular clusters with an agent-based spatial agglomeration model. *Journal of Theoretical Biology*, 219(3) :343–370, 2002.
- [53] Nikos V Mantzaris, Steve Webb, and Hans G Othmer. Mathematical modeling of tumor-induced angiogenesis. *Journal of Mathematical Biology*, 49(2), February 2004.
- [54] Andrzej Materka, Michal Strzelecki, et al. Texture analysis methods—a review. *Technical university of lodz, institute of electronics, COST B11 report, Brussels*, pages 9–11, 1998.
- [55] Hongmei Mi, Caroline Petitjean, Bernard Dubray, Pierre Vera, and Su Ruan. Prediction of lung tumor evolution during radiotherapy in individual patients with pet. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 33(4) :995–1003, 2014.
- [56] Max D Morris. Factorial sampling plans for preliminary computational experiments. *Technometrics*, 33(2) :161–174, 1991.
- [57] Sandy A Napel, Christopher F Beaulieu, Cesar Rodriguez, Jingyu Cui, Jia-jing Xu, Ankit Gupta, Daniel Korenblum, Hayit Greenspan, Yongjun Ma, and Daniel L Rubin. Automated retrieval of ct images of liver lesions on the basis of image similarity : method and preliminary results 1. *Radiology*, 256(1) :243–252, 2010.
- [58] Don X Nguyen, Paula D Bos, and Joan Massagué. Metastasis : from dissemination to organ-specific colonization. *Nature Reviews Cancer*, 9(4) :274–284, 2009.
- [59] Bengt Nilsson, Per Bümbling, Jeanne M Meis-Kindblom, Anders Odén, Aydin Dortok, Bengt Gustavsson, Katarzyna Sablinska, and Lars-Gunnar Kindblom. Gastrointestinal stromal tumors : the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era. *Cancer*, 103(4) :821–829, 2005.
- [60] Larry Norton. A gompertzian model of human breast cancer growth. *Cancer research*, 48(24 Part 1) :7067–7071, 1988.
- [61] Aalpen A Patel, Edward T Gawlinski, Susan K Lemieux, and Robert A Gatenby. A cellular automaton model of early tumor growth and invasion : the effects of native tissue vascularity and increased anaerobic tumor metabolism. *Journal of Theoretical Biology*, 213(3) :315–331, 2001.
- [62] Garcia Perez and Others. Delay effects in the response of low-grade gliomas to radiotherapy : a mathematical model and it’s therapeutical implication. *Mathematical Medicine and Biology*, 2014.
- [63] Benoît Perthame, Fernando Quirós, and Juan Luis Vázquez. The hellsaw asymptotics for mechanical models of tumor growth. *Archive for Rational Mechanics and Analysis*, 212(1) :93–127, 2014.
- [64] Osman Ratib and Antoine Rosset. Open-source software in medical imaging : development of osirix. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*, 1(4) :187–196, 2006.

-
- [65] Rockhill Rockne, JK Rockhill, M Mrugala, AM Spence, I Kalet, K Hendrickson, A Lai, T Cloughesy, EC Alvord Jr, and KR Swanson. Predicting the efficacy of radiotherapy in individual glioblastoma patients in vivo : a mathematical modeling approach. *Physics in medicine and biology*, 55(12) :3271, 2010.
- [66] Aude Rondpierre and Pierre Weiss. Modes standards en optimisation non linre dterministe.
- [67] Antoine Rosset, Luca Spadola, and Osman Ratib. Osirix : an open-source software for navigating in multidimensional dicom images. *Journal of digital imaging*, 17(3) :205–216, 2004.
- [68] Andrea Saltelli, Karen Chan, E Marian Scott, et al. *Sensitivity analysis*, volume 1. Wiley New York, 2000.
- [69] Leonard B Saltz, Lee S Rosen, John L Marshall, Robert J Belt, Herbert I Hurwitz, S Gail Eckhardt, Emily K Bergsland, Daniel G Haller, A Craig Lockhart, Caio M Rocha Lima, et al. Phase ii trial of sunitinib in patients with metastatic colorectal cancer after failure of standard therapy. *Journal of Clinical Oncology*, 25(30) :4793–4799, 2007.
- [70] N Schramm, E Enghart, M Schlemmer, M Hittinger, C Übleis, CR Becker, MF Reiser, and F Berger. Tumor response and clinical outcome in metastatic gastrointestinal stromal tumors under sunitinib therapy : comparison of recist, choi and volumetric criteria. *European journal of radiology*, 82(6) :951–958, 2013.
- [71] Yi-qing Shen, Ru-quan Wang, and Hong-zhi Liao. A fifth-order accurate weighted enn difference scheme and its applications. *JOURNAL OF COMPUTATIONAL MATHEMATICS-INTERNATIONAL EDITION-*, 19(5) :531–538, 2001.
- [72] Jonathan A Sherratt and Mark AJ Chaplain. A new mathematical model for avascular tumour growth. *Journal of mathematical biology*, 43(4) :291–312, 2001.
- [73] Monica Simeoni, Paolo Magni, Cristiano Cammia, Giuseppe De Nicolao, Valter Croci, Enrico Pesenti, Massimiliano Germani, Italo Poggesi, and Maurizio Rocchetti. Predictive pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of tumor growth kinetics in xenograft models after administration of anticancer agents. *Cancer research*, 64(3) :1094–1101, 2004.
- [74] BWKP Stewart, Christopher P Wild, et al. World cancer report 2014. *World*, 2015.
- [75] Gilbert Strang. On the construction and comparison of difference schemes. *SIAM Journal on Numerical Analysis*, 5(3) :506–517, 1968.
- [76] Chikako Suzuki, Hans Jacobsson, Thomas Hatschek, Michael R Torkzad, Katarina Bodén, Yvonne Eriksson-Alm, Elisabeth Berg, Hirofumi Fujii, Atsushi Kubo, and Lennart Blomqvist. Radiologic measurements of tumor response to treatment : Practical approaches and limitations 1. *Radiographics*, 28(2) :329–344, 2008.

-
- [77] Florent Tixier, Ashley M Groves, Vicky Goh, Mathieu Hatt, Pierre Ingrand, Catherine Cheze Le Rest, and Dimitris Visvikis. Correlation of intra-tumor 18 F-FDG uptake heterogeneity indices with perfusion CT derived parameters in colorectal cancer. *PloS one*, 9(6) :e99567, 2014.
- [78] Baki Topal, JL Aerts, Tania Roskams, Steffen Fieuws, Jos Van Pelt, Philippe Vandekerckhove, and Freddy Penninckx. Cancer cell dissemination during curative surgery for colorectal liver metastases. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 31(5) :506–511, 2005.
- [79] Tamás Turányi. Sensitivity analysis of complex kinetic systems. tools and applications. *Journal of Mathematical Chemistry*, 5(3) :203–248, 1990.
- [80] Jan Unkelbach, Bjoern H Menze, Ender Konukoglu, Florian Dittmann, Matthieu Le, Nicholas Ayache, and Helen A Shih. Radiotherapy planning for glioblastoma based on a tumor growth model : improving target volume delineation. *Physics in medicine and biology*, 59(3) :747, 2014.