



**HAL**  
open science

# Modélisation ubiquiste pour l'interaction d'échelles : application à la prédiction de la réponse d'une tumeur sous traitement en radiothérapie

Kodjo Séna Apeke

► **To cite this version:**

Kodjo Séna Apeke. Modélisation ubiquiste pour l'interaction d'échelles : application à la prédiction de la réponse d'une tumeur sous traitement en radiothérapie. Analyse numérique [math.NA]. Université de Bretagne occidentale - Brest, 2018. Français. NNT : 2018BRES0086 . tel-02137483

**HAL Id: tel-02137483**

**<https://theses.hal.science/tel-02137483>**

Submitted on 23 May 2019

**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 DE DOCTORAT DE

L'UNIVERSITE  
DE BRETAGNE OCCIDENTALE  
COMUE UNIVERSITÉ BRETAGNE LOIRE

ECOLE DOCTORALE N° 601  
*Mathématiques et Sciences et Technologies  
de l'Information et de la Communication*  
Spécialité : *Mathématiques et leurs Interactions*

Par

**Kodjo Séna APEKE**

Modélisation ubiquiste pour l'interaction d'échelles.  
Application à la prédiction de la réponse d'une tumeur  
sous traitement en radiothérapie.

Thèse présentée et soutenue à Brest, le 10 décembre 2018  
Unité de recherche : LaTIM / Lab-STICC

## Rapporteurs :

M. Clovis TAUBER, Professeur, UMRS Inserm U930, Université de Tours  
Mme Su RUAN, Professeur, Litis, Université de Rouen

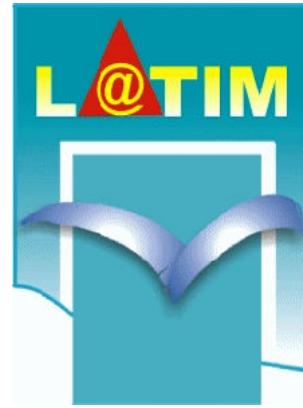
## Composition du Jury :

Examineurs : M. Sylvain CUSSAT-BLANC, Maître de conférences, IRIT, Université de Toulouse 1-Capitole  
M. Patrick MAILLE, Professeur, IMT Atlantique, Université de Rennes 1 : Président du Jury  
Dir. de thèse : M. Pascal REDOU, Maître de conférences (HDR), LaTIM, ENIB-INSERM U1101  
Co-dir. de thèse : M. Vincent RODIN, Professeur, Lab-STICC, Université de Bretagne Occidentale

## Invités :

M. Dimitris VISVIKIS, Directeur de Recherche, INSERM U1101-CHRU de Brest  
M. Nicolas BOUSSION, Radiophysicien (HDR), INSERM U1101-CHRU de Brest  
M. Laurent GAUBERT, Maître de conférences, LaTIM, ENIB-INSERM U1101





SÉNA APEKE





---

# Table des matières

<b>Table des matières</b>	<b>v</b>
<b>Introduction générale</b>	<b>1</b>
<b>1 Imagerie TEP FDG, bases en radiobiologie et en radiothérapie</b>	<b>7</b>
1.1 Introduction . . . . .	7
1.2 Obtention des données : images TEP FDG . . . . .	8
1.2.1 Caractérisation des cellules tumorales . . . . .	8
1.2.2 Métabolisme du glucose par les cellules tumorales . . . . .	9
1.2.3 Généralités sur l'imagerie nucléaire . . . . .	11
1.2.4 Bases et objectifs de la TEP . . . . .	12
1.3 Bases en radiobiologie pour la modélisation . . . . .	24
1.3.1 Action des radiations ionisantes à l'échelle moléculaire . . . . .	25
1.3.2 Action des radiations à l'échelle cellulaire . . . . .	26
1.3.3 Quantification de cellules tumorales survivantes après irradiation . . . . .	27
1.3.4 Effets secondaires en imagerie TEP . . . . .	30
1.4 Bases en radiothérapie pour la modélisation . . . . .	30
1.4.1 Technique de la radiothérapie externe . . . . .	31
1.4.2 Effet différentiel . . . . .	34
1.4.3 Le phénomène de repopulation en radiothérapie . . . . .	34
1.5 De l'hypoxie à la réoxygénation des cellules cancéreuses . . . . .	36
1.5.1 L'hypoxie . . . . .	36
1.5.2 La réoxygénation des cellules tumorales . . . . .	39
1.6 Conclusion . . . . .	40
<b>2 État de l'art sur la modélisation mathématique de la croissance tumorale</b>	<b>41</b>
2.1 Introduction . . . . .	42

2.2	<b>Échelles de modélisation des systèmes.</b>	43
2.2.1	Modèles microscopiques ou particulières.	43
2.2.2	Modèles cinétiques ou mésoscopiques.	47
2.2.3	Modèles macroscopiques.	48
2.2.4	Domaine d'étude et conditions aux bords.	50
2.3	<b>Quelques exemples de modèles empiriques traditionnellement utilisés dans la modélisation mathématique de la croissance tumorale.</b>	51
2.3.1	Modèles à une seule population	51
2.3.2	Modèles à plusieurs populations en interaction	53
2.4	<b>Modèles mathématiques de l'évolution d'une tumeur basés sur l'imagerie médicale</b>	54
2.4.1	Modèle d'évolution temporelle basée sur des données cliniques	55
2.4.2	Modèles spatio-temporels : application à des données cliniques	66
2.4.3	Petite revue de la modélisation mathématique de l'angiogenèse	71
2.5	<b>Conclusion</b>	76
<b>3</b>	<b>Modélisation stochastique et multiéchelle de la réponse d'une tumeur pendant la radiothérapie</b>	<b>77</b>
3.1	<b>Introduction</b>	78
3.2	<b>Méthodologie et conception du modèle</b>	79
3.2.1	Description et conception du modèle	79
3.2.2	Interaction entre les échelles	85
3.2.3	Modèle mésoscopique vs modèle microscopique	87
3.3	<b>Simulation de l'évolution de la population de cellules tumorales.</b>	90
3.3.1	Traitement des données de simulation	90
3.3.2	Méthode d'évaluation du modèle	92
3.3.3	Quelques résultats de simulation	95
3.3.4	Discussions	105
3.4	<b>Conclusion</b>	108
<b>4</b>	<b>Modélisation de l'évolution du volume tumoral au cours du traitement par radiothérapie</b>	<b>109</b>
4.1	<b>Introduction et objectifs.</b>	110
4.2	<b>Modélisation mathématique de la zone tumorale</b>	110
4.3	<b>Simulation du modèle.</b>	114
4.3.1	Discrétisation et schémas numériques	114
4.3.2	Conditions aux bords	118
4.4	<b>Résultats de simulation</b>	119

---

4.5	Discussion . . . . .	122
4.6	Conclusion . . . . .	123
<b>5</b>	<b>Modèle hybride : couplage des modèles discret et continu</b>	<b>125</b>
5.1	Introduction et objectif . . . . .	126
5.2	Le cancer du rectum . . . . .	126
5.3	Méthodologie et résultats . . . . .	128
5.3.1	Estimation de la distribution de $pO_2$ . . . . .	129
5.3.2	Simulation de l'évolution du volume tumoral . . . . .	132
5.4	Discussion . . . . .	145
5.5	Conclusion . . . . .	146
<b>6</b>	<b>Conclusion générale</b>	<b>147</b>
6.1	Synthèse des contributions . . . . .	148
6.2	Discussion générale et perspectives . . . . .	149
	<b>Annexes</b>	<b>153</b>
	<b>Liste des abréviations</b>	<b>163</b>
	<b>Liste des figures</b>	<b>164</b>
	<b>Liste des tableaux</b>	<b>169</b>
	<b>Références</b>	<b>171</b>







---

# Introduction générale

## I. Contexte de la thèse

La modélisation de la dynamique des systèmes biologiques est une problématique très connue et très présente dans presque tous les domaines d'application en médecine et en biologie. La modélisation de la croissance tumorale ou de la réponse d'une tumeur sous un traitement est un cas particulier. En général les modèles mathématiques et informatiques se placent dans un contexte de prédiction des comportements de ces systèmes biologiques.

Les modèles mathématiques que l'on trouve dans la littérature souffrent pour la plupart des problèmes : de représentation des éléments qui composent le système biologique ou organique modélisé, de représentation des comportements de ces éléments et aussi des échanges ou interactions entre ces éléments. En effet, les systèmes vivants sont composés d'éléments de structures différentes, des molécules aux tissus en passant par les cellules : c'est une représentation naturelle des trois niveaux d'échelles de modélisation. Ces problèmes des modèles mathématiques et informatiques sont en général dus à l'absence des données qui en effet portent l'information de l'échelle de représentation. Par exemple, les images IRM ou TEP-FDG sont des données représentées directement à l'échelle macroscopique (tissus de pixels ou de voxels) bien que les processus sous-jacents peuvent venir d'une échelle microscopique (annihilation électron-positon par exemple). Un autre problème rencontré dans ces modèles est la mauvaise interprétation des phénomènes biologiques. Un comportement peut par exemple être stochastique à l'échelle cellulaire mais avoir une apparence déterministe à l'échelle macroscopique. Il faut donc faire attention au choix des modèles suivant le niveau de représentation des données et des comportements des éléments du système biologique.

Les comportements des cellules d'une part, c'est-à-dire la prolifération, la quiescence, la nécrose, l'apoptose, la différenciation et la division, sont des actions menées par chaque cellule. Par conséquent, on peut décrire mathématiquement ces

---

comportements par des modèles discrets. D'autre part, les cellules sont influencées par leur environnement (intra ou extracellulaire) qui dispose des nutriments dont elles ont besoin. Les nutriments sont des concentrations de substances, ils sont donc en général décrits par des modèles mathématiques continus. Au vu de toutes ces descriptions, nous avons tenté de proposer dans cette thèse, un modèle hybride « discret-continu » pour modéliser la réponse d'une tumeur solide sous traitement par la radiothérapie.

## II. Problématique et méthodologie

Les cancers ou tumeurs malignes font partie des principales causes de mortalité dans le monde. Rappelons avant tout qu'une tumeur désigne une prolifération cellulaire excessive aboutissant à une masse tissulaire. Contrairement aux tumeurs dites bénignes qui elles, se développent localement, ne restent que dans le tissu mère et ne récidivent pas, les tumeurs malignes ont en plus d'autres caractéristiques qui les rendent plus agressives. Ces dernières ont, par exemple la faculté de récidiver, de migrer, de créer leurs propres réseaux de nutrition.

Actuellement le cancer est la deuxième cause de mortalité et a fait 8,8 millions de morts dans le monde en 2015 (site de l'[Organisation Mondiale de la Santé \(OMS\)](#)). L'[OMS](#) donne également l'impact économique croissant du cancer. Elle avait estimé en 2010 à 1160 milliards de dollars le coût annuel total de la maladie et précise que les pays à revenu faible ne disposent pas des données nécessaires pour conduire une politique de lutte contre le cancer. Tout ceci montre bien que la lutte contre le cancer est un enjeu de taille, qui mobilise de nombreuses communautés de chercheurs.

Plusieurs techniques de traitement des cancers ont été développées et continuent d'être développées : la chirurgie, la chimiothérapie, la radiothérapie, l'hormonothérapie, les thérapies ciblées, etc. Il a été prouvé que l'association du premier diagnostic au traitement a un impact significatif sur les taux de survie [Vatandoost *et al.*, 2016]. Ainsi, un des sujets les plus sensibles et ouverts dans la recherche est la modélisation de la croissance d'une tumeur sous traitement ou non. Comme cela a toujours été le cas, pour dépasser les limites de l'intuition, on s'intéresse aux approches mathématiques, c'est-à-dire que l'on fait des hypothèses sur des lois mathématiques qui modélisent le phénomène observé. Les progrès de l'informatique ces dernières années ont permis aux scientifiques de développer des modèles de plus en plus réalistes. Ils s'appuient sur toutes les branches des mathématiques : l'analyse, l'algèbre, les équations différentielles et intégrales, l'analyse numérique, les probabilités et statistiques. Un des domaines de la biologie où la modélisation mathématique s'est investie depuis fort longtemps est la dynamique des populations [Adimy *et al.*, 2008; Pez *et al.*, 2007; Denis et Letellier, 2012]. Ce terme, comme l'affirme [Murray, 2003], doit être entendu en un sens très large. La conception de modèles pour étudier les cancers est tout à fait complexe, et les principaux outils

que les mathématiciens cherchent à mettre à disposition des médecins sont les modèles numériques, faciles à implémenter et à simuler.

Il existe actuellement trois étapes dans la procédure pour le traitement d'une tumeur :

- a) la première est la sensibilisation et l'accès aux soins ;
- b) la deuxième est l'évaluation et la détermination du grade et du stade de la tumeur.

Plus les cellules tumorales se divisent rapidement, plus le risque qu'elles se propagent dans l'organisme augmente. Ceci va constituer pour le pathologiste, un critère qui est étroitement lié au nombre de cellules qui se divisent. En plus de ce critère, le pathologiste dans certains cas en définit deux autres : un critère sur l'apparence des cellules tumorales et un autre sur la forme du noyau des cellules tumorales. Chacun de ces 3 critères est évalué et une note de 1 à 3 y est attribuée (Institut National Du Cancer). Le grade d'un cancer est la somme des notes obtenues pour chacun des trois précédents critères. On obtient ainsi une note globale (de 3 à 9) classée de I à III qui correspond au grade. Lorsqu'on obtient une note entre 3 et 5, on parle de grade I, pour des notes de 6 ou de 7, on parle de grade II et enfin pour des notes de 8 ou de 9, on parle de grade III (référence, Institut National Du Cancer). D'une façon générale :

- Le grade I correspond aux tumeurs les moins agressives ;
- Le grade III correspond aux tumeurs les plus agressives ;
- Le grade II est un grade intermédiaire entre les grades I et III.

Sur les compte-rendus d'examen qui sont remis à un patient par le médecin, le grade est souvent exprimé par la lettre G ou SBR, suivie des chiffres I, II ou III. Le grade peut aussi être exprimé en termes de « bas grade » pour les tumeurs les moins agressives et « haut grade » pour les tumeurs les plus agressives.

Le stade d'une tumeur est une description qui repose sur l'étendue ou le volume de la tumeur. On en distingue quatre : le premier correspond à une tumeur de petite taille et unique, le deuxième stade correspond à un volume tumoral plus important mais local, le troisième correspond à un envahissement des ganglions lymphatiques ou des tissus avoisinants, et le quatrième correspond à la métastase (extension de la tumeur dans l'organisme) ;

---

c) la dernière étape est l'accès au traitement.

Le mathématicien peut aider à mieux faire les diagnostics et à proposer des stratégies thérapeutiques les plus efficaces. En d'autres termes, il propose des outils de prédiction pour mieux diagnostiquer précocement les tumeurs. Il propose en outre des plans et stratégies de traitements dans le but d'aider le médecin à mieux prendre des décisions. Ceci aussi parce que chaque type de tumeur nécessite un protocole spécifique comprenant une ou plusieurs modalités comme la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie.

L'objectif final de cette thèse consiste à proposer un outil numérique de diagnostic, essentiellement un outil permettant de déterminer et d'analyser les paramètres importants pour décrire l'évolution d'une tumeur (le stade et le grade d'une tumeur par exemple). Comme expliqué plus haut, nous allons proposer un modèle couplé discret-continu, le modèle discret sera multiéchelle et la partie continue sera décrite directement à l'échelle macroscopique.

Les modèles proposés dans cette étude utilisent des données issues de l'imagerie nucléaire (le TEP et CT-Scan) qui aujourd'hui sont incontournables dans le diagnostic, l'évaluation de la sévérité d'une maladie, l'aide à la prise en charge et aussi dans le suivi thérapeutique.

### **III. Organisation de la thèse**

Cette thèse est organisée en cinq grandes parties :

1. les deux premiers chapitres constituent des états de l'art généraux. Dans le premier chapitre, nous décrivons les étapes d'obtention des données, nous apportons sans trop rentrer dans les détails les aspects radiobiologiques et une description de la radiothérapie, car elle est pour le moment le seul mode de traitement considéré dans les modèles proposés. Dans le deuxième nous présentons une généralisation de la modélisation mathématique en mettant l'accent sur les différentes échelles de modélisation, puis enfin nous donnons des exemples d'application en oncologie, principalement en croissance tumorale ;
2. le troisième chapitre est notre première contribution, nous proposons un modèle stochastique discret et multiéchelle pour prédire l'évolution du nombre de cellules dans un tissu tumoral sous traitement par la radiothérapie. Ce modèle permettrait par exemple de prédire le grade de la tumeur ;

3. le quatrième chapitre est notre deuxième contribution, nous proposons un modèle déterministe basé sur des équations aux dérivées partielles pour prédire l'évolution du volume d'un tissu tumoral sous traitement par la radiothérapie. Ce modèle rentre dans le cadre du diagnostic du stade de la tumeur ;
  
4. dans le dernier chapitre, nous proposons un modèle hybride, c'est-à-dire le couplage de nos deux résultats. L'aspect multiéchelle du modèle discret nous permet d'estimer les données en pression partielle d'oxygène qui sont très importantes surtout en raison des conséquences sur les résultats de la radiothérapie. Ces données seront ensuite mises en entrée du modèle déterministe pour la prédiction de la réponse de la tumeur sous radiothérapie ;
  
5. nous terminerons par une conclusion générale et les perspectives.



# Imagerie TEP FDG, bases en radiobiologie et en radiothérapie

1.1	Introduction . . . . .	7
1.2	Obtention des données : images TEP FDG . . . . .	8
1.2.1	Caractérisation des cellules tumorales . . . . .	8
1.2.2	Métabolisme du glucose par les cellules tumorales . . . . .	9
1.2.3	Généralités sur l'imagerie nucléaire . . . . .	11
1.2.4	Bases et objectifs de la TEP . . . . .	12
1.3	Bases en radiobiologie pour la modélisation . . . . .	24
1.3.1	Action des radiations ionisantes à l'échelle moléculaire . . . . .	25
1.3.2	Action des radiations à l'échelle cellulaire . . . . .	26
1.3.3	Quantification de cellules tumorales survivantes après irradiation . . . . .	27
1.3.4	Effets secondaires en imagerie TEP . . . . .	30
1.4	Bases en radiothérapie pour la modélisation . . . . .	30
1.4.1	Technique de la radiothérapie externe . . . . .	31
1.4.2	Effet différentiel . . . . .	34
1.4.3	Le phénomène de repopulation en radiothérapie . . . . .	34
1.5	De l'hypoxie à la réoxygénation des cellules cancéreuses . . . . .	36
1.5.1	L'hypoxie . . . . .	36
1.5.2	La réoxygénation des cellules tumorales . . . . .	39
1.6	Conclusion . . . . .	40

## 1.1 Introduction

Travailler sur la modélisation de l'évolution tumorale nécessite de faire des choix et parfois des compromis concernant les aspects biologiques que l'on va étudier : métabolismes, fonctions, contraintes mécaniques et interactions chimiques sont autant de phénomènes que l'on ne peut intégralement modéliser. Dans ce contexte,



---

nous commencerons par présenter les quelques aspects nécessaires à la compréhension des processus modélisés par la suite. Par ailleurs, les modèles proposés étant évalués sur des données réelles de type images médicales il est important de savoir comment ces données ont été générées pour pouvoir leur appliquer des analyses qualitatives. Dans ce chapitre nous présenterons donc les notions de base relatives à la **Tomographie par Émission de Positons (TEP)** et au **FluoroDésoxyGlucose (FDG)**, le principal radiotracteur utilisé en oncologie. Enfin nous évoquerons quelques aspects de radiothérapie et de radiobiologie

## **1.2 Obtention des données : images TEP FDG**

### **1.2.1 Caractérisation des cellules tumorales**

Une tumeur est une masse de cellules qui prolifèrent de façon incontrôlée au sein d'un organisme. En effet, la résultante d'altérations des gènes provoque un dérèglement des systèmes de contrôle, et est à la base de la transformation des cellules normales en des cellules tumorales. Les cellules saines dans l'organisme sont essentiellement en quiescence à l'exception de certains tissus en renouvellement permanent. Ces dernières ont une façon très organisée et précise de se renouveler en effectuant le cycle de la division cellulaire. Il arrive d'une manière naturelle que certaines cellules perdent ce rythme, en se lançant dans une prolifération anormale, si les cellules continue de se diviser anarchiquement, elles peuvent conduire à l'apparition localisée d'un tissu anormal qui se développera sous la forme macroscopique d'une tumeur. Selon [Hanahan et Weinberg, 2011]. Une tumeur développerait durant son évolution les dix caractéristiques suivantes (figure 1.1) :

1. non-respect des signaux pour la prolifération ;
2. insensibilité aux signaux antiprolifération ;
3. développement d'un potentiel illimité de répliation ;
4. échappement au système immunitaire ;
5. résistance à la mort cellulaire ;
6. capacité à créer de nouveaux vaisseaux sanguins (donc de nouveaux activateurs et inhibiteurs : VEGF, FGF, PDGF...) : c'est le phénomène d'angiogenèse ;

7. migration des cellules tumorales : apparition de métastase ;
8. instabilité du génome et mutations ;
9. création d'inflammations ;
10. reprogrammation du métabolisme énergétique.

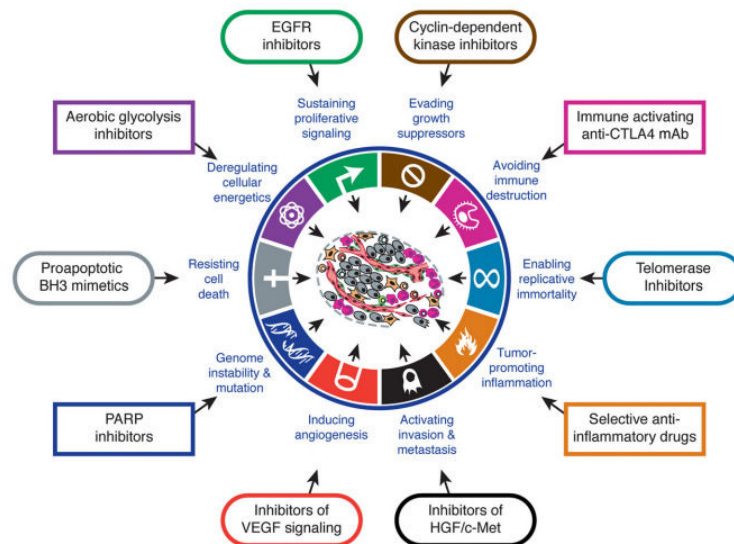


FIGURE 1.1 – Les dix caractéristiques des tumeurs selon [Hanahan et Weinberg, 2011]

### 1.2.2 Métabolisme du glucose par les cellules tumorales

Il y a un siècle, Otto Warburg [Warburg *et al.*, 1927] a montré qu'une des principales caractéristiques métaboliques des cellules tumorales serait leur importante consommation de glucose, ce qui aujourd'hui reste le point clef pour le repérage des cellules cancéreuses en imagerie fonctionnelle. Les cellules tumorales obtiennent l'essentiel de leur énergie dans la dégradation du glucose, ceci grâce à un déficit de la fonction mitochondriale qui choisit de réaliser un métabolisme glycolytique plutôt qu'oxydatif [Malthiery et Savagner, 2006]. En effet, les cellules tumorales, bien que servies en oxygène à partir des vaisseaux sanguins, ont un métabolisme énergétique qui diffère de celui des cellules normales. Pour produire cette énergie (qui est sous forme d'**Adénosine Triphosphate (ATP)**), les cellules tumorales transforment le

glucose en lactate en exécutant une suite de réactions enzymatiques ou chimiques décrites par la figure 1.2.

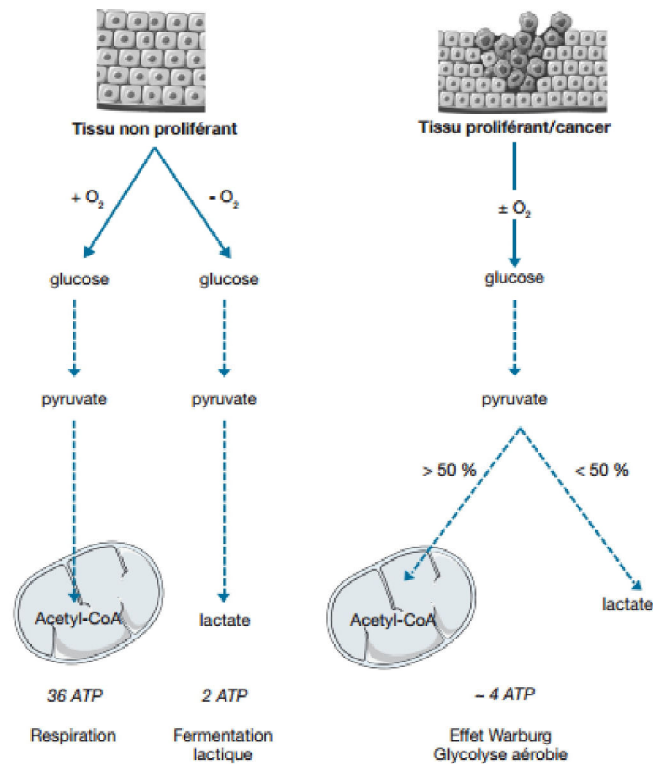


FIGURE 1.2 – Grandes étapes du métabolisme du glucose par les cellules cancéreuses [Hsu et Sabatini, 2008]

La très importante consommation du glucose par les cellules tumorales est à la base de l'imagerie TEP au FDG, un radiotracteur dont nous allons parler dans la sous section suivante. Actuellement le modèle le plus descriptif de la fixation du glucose est celui à trois compartiments (figure 1.3). Ce modèle définit une relation entre la concentration en FDG dans les tissus, dans les artères et la concentration en FDG métabolisée qui reste piégée dans les cellules [Sokoloff *et al.*, 1977].



FIGURE 1.3 – Modèle à trois compartiments pour la fixation du glucose par les cellules.  $K_1$  et  $k_2$  représentent respectivement les proportions de FDG transportées des artères aux tissus et inversement,  $k_3$  et  $k_4$  représentent respectivement la phosphorylation et déphosphorylation du  $^{18}F$  – FDG [Huglo, 2002].

### 1.2.3 Généralités sur l'imagerie nucléaire

L'imagerie nucléaire est un axe de la médecine qui utilise des éléments radio-pharmaceutiques pour analyser la structure et le fonctionnement d'un tissu organique. Elle est basée sur l'utilisation d'isotopes radioactifs à des fins diagnostiques et thérapeutiques. Elle a été rendue possible grâce à des avancées de la physique atomique et nucléaire. Parmi les découvertes décisives, celle des radioéléments artificiels par Irène et Frédéric Joliot en 1934 est très importante. C'est à cette époque que le premier isotope radioactif de courte durée de vie a été créé. Les isotopes, qu'ils soient naturels ou synthétiques, possèdent les mêmes propriétés chimiques que leurs homologues non radioactifs, à la différence qu'ils sont instables et cette instabilité provoque une désintégration qui sera utilisée pour construire les images médicales. La désintégration de l'élément radioactif se traduit par l'émission de rayonnements. En effet, en médecine nucléaire, la source radioactive est interne au patient. On administre un radionucléide au patient par injection ou inhalation. Ce radionucléide (la source) est lié à une molécule vectrice qui sera métabolisée par le tissu pathologique à examiner (la cible). Le radionucléide, instable, émet constamment des rayons gamma (rayons  $\gamma$ ). La concentration du radionucléide dans la zone cible entraîne une intensification du rayonnement. Un détecteur externe mesure alors ce rayonnement qui sert à produire les images cliniques. Voir la figure 1.4 pour un résumé sur l'imagerie nucléaire.

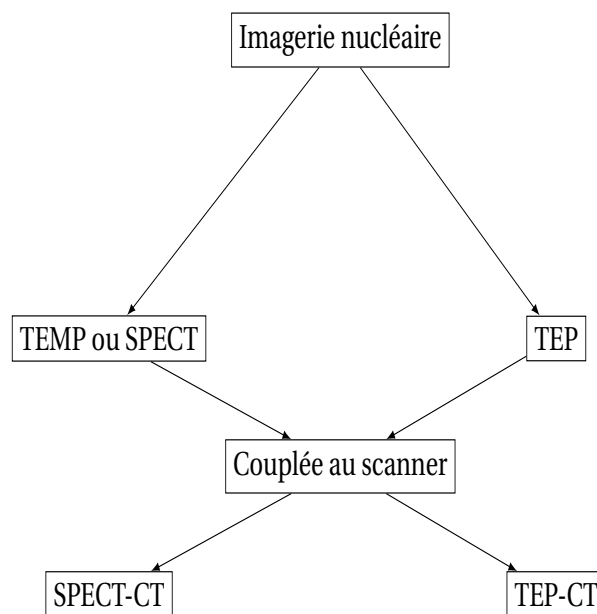


FIGURE 1.4 – Récapitulatif sur l'imagerie nucléaire

La description précédente se base sur la scintigraphie, une technique qui consiste à administrer un radio-traceur à un patient et à imager la fixation de l'élément radioactif (du radio-traceur) sur l'organe d'étude du patient (exemple : le pou-

---

mon, le rectum, le cerveau, etc.). La **Tomographie par Émission MonoPhotonique (TEMP)** (ou en anglais : **Single Photon Emission Compute Tomography (SPECT)**) et la Tomographie par Émission de Positron (**TEP**, ou en anglais Positron Emission Tomography) sont deux techniques utilisées dans ce cadre. Les données utilisées dans cette étude étant basées sur la **TEP**, nous allons apporter un peu plus de détails sur cette technique. La TEP-CT est une technique de médecine nucléaire qui combine dans un seul appareil un scanner de Tomographie par Émission de Positons et un scanner de tomographie par rayons X (CT : Computed Tomography), afin d'acquérir des images séquentielles des deux modalités qui sont acquises l'une après l'autre lors d'une même session d'examen. Le patient ne bouge pas, les deux images sont donc superposables. Ainsi, l'imagerie fonctionnelle obtenue par TEP qui représente la répartition spatiale de l'activité métabolique ou biochimique dans le corps peut être plus précisément alignée ou corrélée avec l'imagerie anatomique obtenue par tomodensitométrie. On parle alors de fusion d'images, avec une présentation à l'écran des deux types d'images superposées l'une sur l'autre selon différents types de visualisation interactive (mosaïque, transparence etc.)

#### **1.2.4 Bases et objectifs de la TEP**

La TEP est une technique d'imagerie fonctionnelle et métabolique qui permet d'obtenir des images volumiques après reconstruction tomographique. Elle se distingue de la TEMP par la nature des éléments radioactifs utilisés : émetteurs de positons pour la TEP, émetteurs de photon simple pour la TEMP. Ses objectifs portent essentiellement sur des aspects diagnostiques. Dans le cadre de l'oncologie, la TEP permet d'aider à :

- détecter des zones du corps humain anormalement consommatrices de glucose et potentiellement tumorales ;
- suivre l'évolution de la tumeur au cours d'un traitement (réponse totale ou partielle, non réponse), détecter une récurrence ;
- quantifier le volume fonctionnel de la tumeur et détecter des envahissements à distance (ganglions, métastases...);
- qualifier l'hétérogénéité de la tumeur et la quantifier par des analyse de textures au caractère possiblement prédictif de réponse à des traitements [Tixier *et al.*, 2012].

Un examen **TEP** se déroule en deux étapes : dans un premier temps, le patient est installé sur un lit. L'infirmier(ère) ou le (la) manipulateur(trice) spécialisé(e) injecte

à ce dernier une dose du radiopharmaceutique diluée dans une solution salée. Le patient doit éviter l'activité physique pour que la consommation de glucose par les muscles ne viennent pas trop perturber le signal intéressant. Il reste au repos pendant une heure au moins, le temps de permettre au radio-élément de bien se répartir dans l'organisme et d'être bien métabolisé par les tissus d'intérêt. Ensuite, après avoir tout contrôlé, on installe le patient sur la table d'examen, puis commencent l'acquisition et l'enregistrement. Nous donnons ci-après plus de détails sur les aspects techniques pour l'obtention d'une image TEP. Dans toute la suite, le fluorodéoxyglucose ( $^{18}\text{F} - \text{FDG}$ ) sera considéré comme l'élément radio-traceur, puisque c'est celui-ci qui est généralement utilisé dans la TEP pour le diagnostic des cancers.

### 1.2.4.1 Principes généraux de la TEP

#### Production du radiopharmaceutique

Avant injection de l'élément radiopharmaceutique au patient se situe une étape très importante, la production de l'élément radioactif, dans notre cas le fluor 18 ( $^{18}\text{F}$ ) qui va être utilisé pour former le radiopharmaceutique : le  $^{18}\text{F}$ -fluorodéoxyglucose ( $^{18}\text{F} - \text{FDG}$ ). Les radio-éléments sont produits sur des sites industriels, à coût élevé par des cyclotrons (production par bombardement d'une cible par des particules chargées) ou à coût faible et en grande quantité par des réacteurs nucléaires (production par bombardement d'une cible par des neutrons). Le fluor 18 est produit au moyen d'un cyclotron (voir figure 1.5). On utilise de l'eau enrichie avec de l'oxygène 18. L'oxygène est un élément voisin du fluor dans la classification périodique. Les noyaux d'oxygène 18 sont bombardés de protons accélérés par le cyclotron ; une réaction nucléaire a lieu et les transforme en fluor 18 (eq. 1.1).



Après deux ou trois heures d'irradiation, le fluor 18 radioactif est isolé puis fixé sur une molécule de glucose. Le marquage des molécules du fluor 18 passe par la succession de plusieurs processus que nous ne développerons pas dans cette thèse. Le lecteur intéressé peut consulter les travaux [Grignon, 2008; Le Bars, 1998].

Les produits radio-pharmaceutiques sont préparés dans une pièce spéciale du service de médecine nucléaire, soumise à la stricte réglementation en matière de radioprotection. Les doses du traceur injecté au patient sont mesurées à l'aide d'une chambre d'ionisation étalonnée et sont confinées dans des seringues munies de caches plombés, afin de limiter au maximum l'irradiation du personnel. Pour que le produit injecté se fixe sur l'organe à étudier, un certain temps est nécessaire. Pour la TEP en général, le patient reste au repos pendant 60 à 90 minutes sans bouger. Après la fixation, la libération de positon, l'annihilation du positon avec un électron, l'émission de deux rayons  $\gamma$ , suivra tout une série de protocoles jusqu'à l'obtention de l'image TEP FDG.



FIGURE 1.5 – Production de radioisotopes par un cyclotron, inventé au début des années 1930 par le physicien américain Ernest Lawrence (<http://www.memoireonline.com/11/11/4954/Dosimetrie-des-photons-de-haute-energie.html>)

### La physique sur la TEP

La technique de la TEP est essentiellement basée sur la désintégration du noyau d'un atome et l'interaction entre les éléments radioactifs (obtenus après désintégration) avec la matière (composée aussi d'atomes). Nous donnons dans la suite quelques explications sur la désintégration du fluor 18 et sur l'interaction rayons-matière.

#### a) Désintégration du Fluor 18

Rappelons qu'un atome est composé d'un noyau et d'électrons qui tournent autour de ce noyau. Le noyau est composé de particules (des neutrons électriquement neutres et des protons chargés positivement) appelés nucléons. Les nucléons sont fortement liés par une interaction définie par une énergie appelée « énergie de liaison nucléaire ». Lorsque l'énergie de liaison est suffisante, on dit que le noyau est stable, et a une durée de vie illimitée. Mais lorsque cette énergie est soit insuffisante ou soit dépasse l'énergie au repos, on parle de noyau instable. Dans ce dernier cas, le noyau tend à se transformer en un noyau stable en gagnant ou en libérant de l'énergie par émission d'un rayonnement : c'est le phénomène de la radioactivité. Selon la particule émise, on distingue trois types de radioactivités : la radioactivité alpha ( $\alpha$ , émission de proton, neutron), la radioactivité bêta moins ( $\beta^-$ , émission d'un électron) et la radioactivité bêta plus ( $\beta^+$ , émission d'un positon avec un neutrino). C'est ce dernier cas qui nous intéresse. En effet, lorsque le nombre de nucléons est très grand, l'énergie de liaison devient faible et provoque une instabilité du noyau. Pour revenir à une forme stable, le noyau perd des nucléons. Si nous notons  $A$ , le nombre de nucléons (nombre de protons + nombre de neutrons) et par  $Z$  son nombre de

protons, un noyau est représenté par :  ${}^A_Z X$  ; l'équation de la radioactivité  $\beta^+$  est donnée par :



C'est la loi de conservation de Soddy [Budzikiewicz et Grigsby, 2006]. Pour le cas du fluor 18 ( ${}^{18}F$ ) qui est l'élément radioactif qui nous concerne, la désintégration donne un noyau d'oxygène 18 ( ${}^{18}O$ ) :



Par ailleurs, le phénomène de désintégration nucléaire est modélisé par une loi exponentielle :

$$-\frac{dN}{dt} = \lambda N \quad (1.4)$$

avec  $N$  le nombre de nucléons. La solution analytique de cette équation est donnée par :

$$N(t) = N(0) \exp\left(-\frac{\ln(2)}{\tau} \cdot t\right) \quad (1.5)$$

avec  $N(0)$  le nombre initial de nucléons, et  $\tau$  le temps de demi-vie (temps au bout duquel la moitié du noyau radioactif s'est désintégré). Le Tableau 1.1 présente la demi-vie de certains nucléides émettant des positons. La demi-vie du fluor 18 y est approximativement de 109 minutes [Nicolau, 1984]. La figure 1.6 montre sa courbe de désintégration.

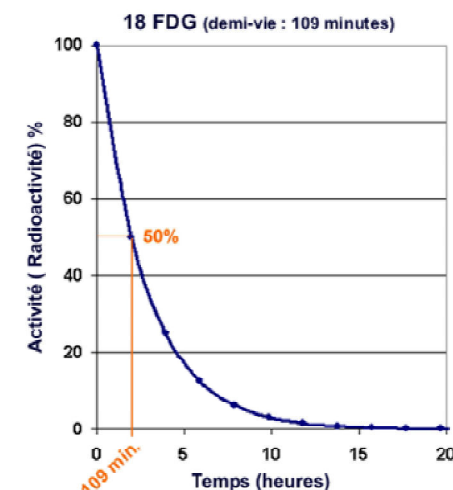


FIGURE 1.6 – Courbe de désintégration radioactive du Fluor 18 ( <http://slide-player.fr/slide/3220405/>)



Tableau 1.1 – Propriétés de certains nucléides émettant des positons [Bailey *et al.*, 2005]

Nucléide	énergie Max (Mev)	temps de demi-vie (mins)
$^{11}\text{C}$	0.959	20.4
$^{13}\text{N}$	1.197	9.96
$^{15}\text{O}$	1.738	2.03
$^{18}\text{F}$	0.633	109.8
$^{68}\text{Ga}$	1.898	68.3
$^{82}\text{Rb}$	3.40	1.25
$^{94m}\text{Tc}$	2.44	52

L'un des intérêts pour le choix du fluor 18 comme marqueur est son temps de demi-vie (~ 110 min) important, comparé à celui de l'azote 13 (10 min) et de l'oxygène 15 (2 min) [De Beco *et al.*, 2008; Colomb, 2013] par exemple. Le fluor 18 est pour le moment le seul marqueur dont une distribution hors du site de production peut être de l'ordre du temps de sa demi-vie. Pour optimiser son utilisation, les radiochimistes introduisent l'isotope radioactif en dernier lieu pour réduire le temps de synthèse, ils produisent et utilisent aussi de grandes quantités d'éléments radioactifs pour compenser la décroissance (voir figure 1.6) et les rendements de synthèse [De Beco *et al.*, 2008]. Les contraintes liées à la durée de vie de l'élément radioactif nécessitent de prendre des dispositions logistiques rigoureuses si le produit n'est pas fabriqué sur le site d'utilisation. Il n'y a pas de stockage possible à cause de la décroissance rapide du radio-élément, les matières premières radioactives expédiées par le fournisseur sont transportées dans une boîte blindée (figure 1.7).



FIGURE 1.7 – Exemple de boîte blindée utilisée sur le site d'imagerie médicale de Brest pour le transport du  $^{18}\text{F}$  – *FDG*

## b) Interaction des radiations avec la matière

Dans la sous section précédente, nous avons donné des explications sur les différentes étapes exécutées pour obtenir des particules chargées énergétiquement, c'est-à-dire de la production du radiopharmaceutique, son injection au patient jusqu'à la libération des positons dans le tissu d'étude du patient. Nous allons à présent expliquer comment les positons interagissent avec le tissu pour produire les rayons gamma.

Rappelons la définition d'un rayon gamma : un rayon gamma est un rayonnement électromagnétique obtenu après désexcitation d'un noyau atomique résultant d'une désintégration ; en physique nucléaire, on appelle rayons gamma les rayonnements produits après annihilation d'une paire électron-positon.

Sous forme de photons, les rayons gamma sont capables de traverser les tissus organiques de manière différente en fonction de la densité des organes et de l'énergie du photon qu'il transmet à un électron du milieu. Cette différence de densité des tissus permet de modéliser visuellement les structures organiques d'un humain. En effet, en fonction de l'énergie transmise, on distingue principalement trois types d'interactions : si une partie seulement de l'énergie du photon est transmise à l'électron, on parlera d'effet Compton, si toute l'énergie du photon est transmise à l'électron, on parlera d'effet photoélectrique, et enfin le phénomène de production de paire, où des photons d'énergie supérieure à 1.022 MeV (deux fois l'énergie d'un électron au repos 511 keV) transfèrent toute leur énergie à la matière et créent deux particules de charges opposées (un électron et un positon). Dans un tissu humain, l'effet photoélectrique est dominant avec des énergies d'environ 100 keV. Cet effet est particulièrement avantageux pour l'imagerie aux rayons X (notamment dans le développement des systèmes TEP/CT), et des imageries à faible utilisation d'énergies [Bailey *et al.*, 2005]. En TEP, c'est le processus inverse du phénomène de la production de paire qui est utilisé : c'est le processus d'annihilation électron-positon expliqué plus bas. L'équation du bilan énergétique peut être donnée par :

$$2m_0c^2 + K(-e) + K(+e) = 2h\nu \quad (1.6)$$

Le premier terme représente l'énergie au repos des deux particules, les deuxième et troisième termes sont les énergies cinétiques juste avant la collision, et le terme à droite de l'équation représente la création de deux photons, chacun ayant la même énergie  $h\nu$  ( $h$  est la constante de Planck et  $\nu$  la fréquence). L'équation indique clairement que  $h\nu$  correspond à l'énergie de chacun des photons produits (rayon gamma), et doit être au moins égale à  $m_0c^2 = 511$  keV. Rappelons que les électrons qui s'annihilent avec les positons viennent du tissu (ou de la matière) et les positons viennent de la désintégration de l'isotope du radiopharmaceutique.

Les photons ou rayons gamma doivent pouvoir ensuite traverser le ou des tissus avant d'être détectés. Plus la masse de la particule est importante, plus c'est probable qu'elle soit absorbée ; ceci explique pourquoi les particules bêta sont plus pénétrantes que les particules alpha, ces dernières ont une masse beaucoup plus

---

importante. Pour apporter un peu plus d'explications, donnons les trois exemples suivants :

- Les particules alpha peuvent être absorbées par une feuille d'épaisseur très petite. En effet, elles entrent en collision avec les molécules d'azote et d'oxygène et perdent ensuite une partie de leur énergie par ionisation ; ceci jusqu'à ce qu'elles perdent toute leur énergie et soient absorbées (voir figure 1.8) ;

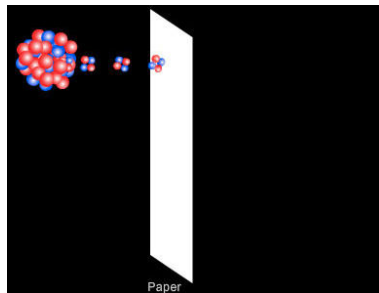


FIGURE 1.8 – Pénétration de particules alpha [Millar *et al.*, 1990].

- Les particules bêta transportent moins de charges que les particules alpha, ainsi elles interagissent moins avec les molécules des matériaux par lesquels elles passent. Elles traversent si le matériel est moins dense qu'elles ; on remarque sur les figures 1.8 et 1.9, que les particules bêta traversent le papier mais pas les particules alpha ;

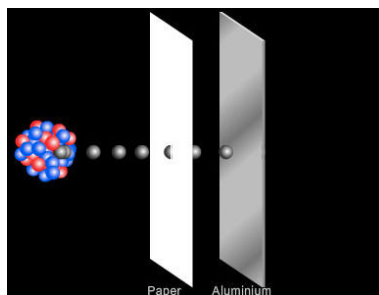
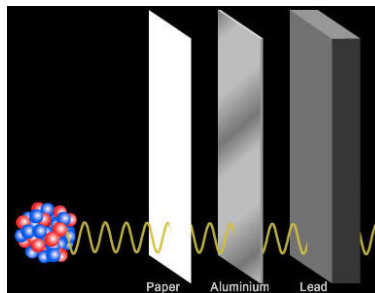
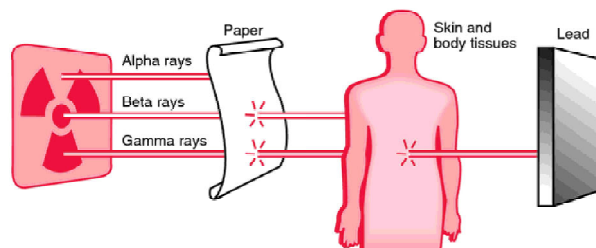


FIGURE 1.9 – Pénétration de particules bêta [Millar *et al.*, 1990].

- Les particules gamma sont les plus pénétrantes des radiations, ce sont des ondes fortement énergétiques. En général, il faut plusieurs centimètres de plomb ou de béton pour absorber des niveaux élevés de rayon gamma. On remarque sur la figure 1.10 que les rayons gamma traversent le papier, l'aluminium et même le plomb. Ils traversent également le corps humain (figure 1.11).

En technologie TEP, la source de production des rayons gamma n'est pas externe, ces rayons sont le résultat de l'annihilation d'un positon et d'un électron. En

FIGURE 1.10 – Pénétration des rayons gamma [Millar *et al.*, 1990].FIGURE 1.11 – Effet des particules alpha, bêta et des rayons gamma sur différentes matières et un corps humain [Millar *et al.*, 1990].

effet, après injection du radiopharmaceutique, suit un processus de désintégration radioactive bêta donc libération de positons qui ont une durée de vie très courte dans un matériau riche en électrons comme les tissus d'un être humain. Le positon perd rapidement son énergie en interagissant avec un électron dans le tissu humain. Cette énergie est libérée sous forme de photons (les rayons gamma), en général deux photons de direction opposée et portant chacun une énergie de 511 keV (voir figure 1.12). Tout le processus (annihilation, émission de photons, etc.) est en faveur de l'imagerie du fait de leurs propriétés physico-géométriques très avantageuses. Les photons issus de l'annihilation sont très énergétiques et ils se situent dans la région des rayons gamma du spectre électromagnétique, c'est-à-dire qu'ils ont une forte chance de traverser le corps humain. En outre, ces deux photons émis (figure 1.12) traversent le corps dans des directions opposées, plus précisément ils forment un angle de  $180^\circ$ , optimisant ainsi la détection par le collimateur pour la construction de l'image TEP [Wernick et Aarsvold, 2004; Cherry et Dahlbom, 2006]. La figure 1.13 résume les étapes que nous avons décrites jusqu'ici. Nous allons ensuite décrire les interactions entre les rayons lumineux et les tissus.

L'interaction rayons-matière est un phénomène qui se déroule à l'échelle d'un électron, c'est-à-dire microscopique. Nous allons à présent décrire respectivement, l'atténuation des rayons gamma entre la source de production et le détecteur, la détection de ces rayons, puis la correction et la construction de l'image TEP.

Notons  $I_0$  la mesure de l'activité produite juste après annihilation électron-positon (la source) à l'intérieur du tissu. Cette activité représente la consommation

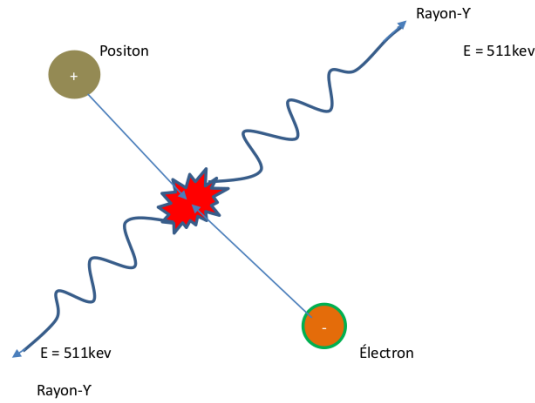


FIGURE 1.12 – Annihilation positon-électron et production de deux rayons gamma

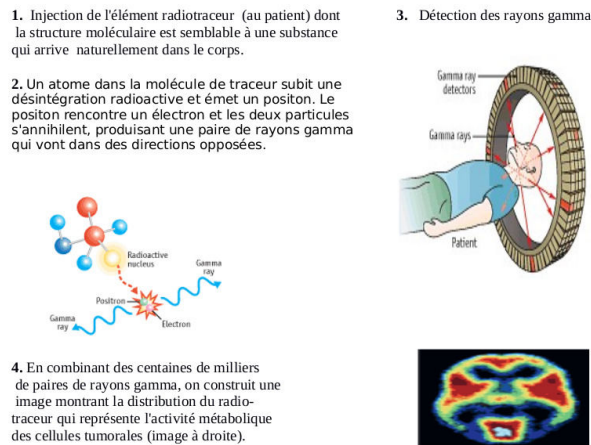


FIGURE 1.13 – Étapes d'obtention d'une image TEP.

locale en glucose par les cellules tumorales (figure 1.12). Notons ensuite par  $I$  l'activité à une position quelconque de la source. Ces deux activités sont liées par la relation suivante :

$$I = \tau I_0 \tag{1.7}$$

avec

$$\tau = \exp\left(\int_0^v -\mu(x) dx\right) \tag{1.8}$$

où  $\tau$  est la probabilité de transmission du photon de la source de production au détecteur,  $\mu$  est le coefficient d'atténuation linéaire du tissu et  $v$  est la distance séparant la source et le détecteur. L'intensité mesurée sur la [Ligne de réponse \(Line Of](#)

**Response) (LOR)** (ligne joignant les deux détecteurs ayant reçu un signal en coïncidence, voir figure 1.14) est donnée par :

$$I = \tau_1 \tau_2 I_0 \quad (1.9)$$

soit

$$I = I_0 \exp\left(\int_0^{d_e} -\mu(x) dx\right) \quad (1.10)$$

où  $\tau_1$  et  $\tau_2$  représentent respectivement les probabilités de transmission des photons  $\gamma_1$  et  $\gamma_2$  de la LOR, et  $d_e$  l'épaisseur du tissu).

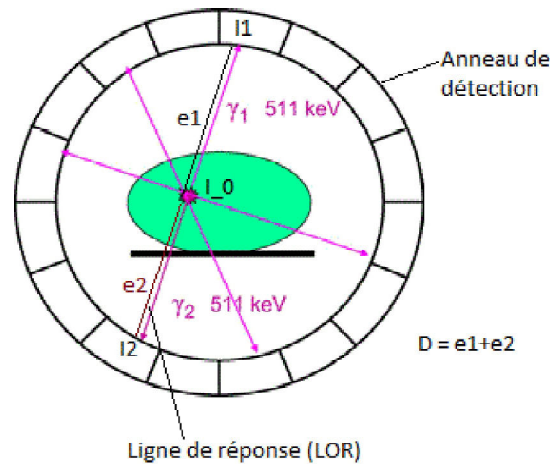


FIGURE 1.14 – Coïncidence des deux photons gamma et représentation de la ligne de réponse (LOR) [Duet *et al.*, 2007]

L'équation (1.10) est obtenue lorsque les photons ne traversent qu'un seul organe, elle est plus complexe lorsque les rayons traversent plusieurs organes avant d'être détectés. En supposant que les rayons traversent  $n$  organes de coefficients d'atténuations constants  $\mu_i$  ( $i=1, \dots, n$ ) (Tableau 1.2) et de diamètre total  $d_t$ , on a :

$$I = I_0 e^{-(\mu_1 + \mu_2 + \dots + \mu_n) \cdot d_t} \quad (1.11)$$

En outre, de la relation (1.9) on tire :

$$I_0 = \frac{1}{\tau_1 \tau_2} I$$

ce qui montre que l'activité initiale est modifiée par un facteur égal à  $\frac{1}{\tau_1\tau_2}$ . Ce facteur est appelé : facteur de correction d'atténuation et est donné par :

$$\tau_c = \frac{1}{\exp\left(\int_0^{d_e} -\mu(x)dx\right)} \quad (1.12)$$

Dans la pratique, il existe différentes méthodes pour la correction de l'atténuation suivant le niveau de performance souhaité [Osman *et al.*, 2003; Hofmann *et al.*, 2008; Pan *et al.*, 2005; Kinahan *et al.*, 1998].

Tableau 1.2 – Masse volumique et coefficients d'atténuation pour des niveaux d'énergies de 511 keV [Bailey *et al.*, 2005]

Milieu organique	Coefficient d'atténuation massique ( $cm^2/g$ )	Masse volumique ( $g/cm^3$ )
Poumon (inspiration)	0,019046	0.2
Poumon (expiration)	0,047604	0.5
Graisse	0,091341	0.95
Sein	0,093819	0,982
Eau	0,09599	1
Muscle	0,09996	1.05
Foie	0,10086	1.06
Os trabéculaire	0,10729	1,137
Os dense	0,14110	1,546

Après cette description de la mesure de l'activité du radiotraceur, apportons aussi quelques explications sur le système de détection et d'acquisition des images TEP.

Le principe de détection en TEP consiste à capter et à mesurer l'énergie totale déposée (dans le détecteur) par rayonnement gamma de chaque ligne de réponse (LOR). Le détecteur est une couronne formée par des cristaux, sa capacité à mesurer avec précision l'énergie déposée est d'une importance primordiale. Il convertit l'énergie déposée en un signal électrique mesurable. Cette précision est caractérisée par la dimension et la densité des cristaux. En effet, comme expliqué plus haut, il faut que ces cristaux soient suffisamment denses et épais pour arrêter les photons de 511 keV. Les détecteurs de rayonnement peuvent généralement être divisés en trois grandes catégories : les détecteurs à chambres d'ionisation, les semi-conducteurs et les détecteurs à scintillation. Le détecteur à chambres d'ionisation ou à gaz fonctionne sur un principe d'ionisation produit par le rayonnement lorsqu'il passe à travers la chambre à gaz. Il n'est pas utilisé en TEP à cause de la densité du gaz qui est faible, conduisant à une réduction de l'efficacité d'arrêt des photons de 511 keV et entraînant une faible conversion de l'énergie. Une autre catégorie de détecteurs est celle des détecteurs à semi-conducteurs. Dans ces

détecteurs, le rayonnement incident provoque l'excitation d'électrons étroitement liés dans la bande de valence de telle sorte qu'ils deviennent libres et migrent dans le cristal (bande de conduction). Le mouvement des électrons crée un champ électrique à travers le détecteur, et c'est l'intensité de ce champ qui sera mesurée. L'inconvénient de ces détecteurs à semi-conducteurs est qu'ils ont une efficacité d'arrêt des photons 511 keV faible à cause de leur processus de production de l'intensité. La troisième catégorie de détecteurs de rayonnement, qui est utilisée en TEP, est celle des détecteurs à scintillation. Ces détecteurs sont constitués d'un cristal inorganique (scintillateur) qui émet des photons lumineux visibles (scintillations) qui interagissent à l'intérieur du détecteur. Un photodétecteur est utilisé pour détecter et mesurer le nombre de photons de scintillation émis à l'issue d'une interaction. Le nombre de photons de scintillation (ou l'intensité lumineuse) est généralement proportionnel à l'énergie déposée à l'intérieur du cristal. La littérature sur les détecteurs à scintillation indique qu'ils ont une résolution d'énergie bien meilleure que les détecteurs à chambres d'ionisation, mais cette résolution est moins bonne que celle obtenue avec les détecteurs à semi-conducteurs [Whitehead *et al.*, 2009; Patil *et al.*, 2005]. Cela est dû au processus inefficace de conversion de l'énergie déposée en photons scintillateurs, ainsi que la détection et la mesure ultérieure par les photodétecteurs. Cependant les détecteurs à scintillations ont l'efficacité d'arrêt des photons 511 keV la plus élevée, ce qui est plutôt favorable à la TEP. La qualité de détection réside aussi dans le choix du scintillateur, c'est-à-dire le cristal, ainsi que du photo-détecteur. Un bon cristal pour les applications en TEP doit avoir quatre principales propriétés : une efficacité d'arrêt des photons de 511 keV, un temps de désintégration raisonnable, une bonne résolution de l'énergie intrinsèque et enfin une bonne sortie de la lumière. En effet, l'efficacité d'arrêt des photons par un scintillateur est caractérisée par la distance moyenne (la longueur d'atténuation  $\frac{1}{\mu}$ ) parcourue par le photon avant de déposer son énergie dans le cristal. Trois cristaux sont souvent utilisés : le Germanate de Bismuth (BGO), l'oxyorthosilicate de Gadolinium (GSO) et l'oxyorthosilicate de Lutetium (LSO). Le Tableau 1.3 présente ces cristaux et leurs propriétés.

Tableau 1.3 – Principaux cristaux utilisés en TEP et leurs propriétés (T.R : Temps de Réponse, C.A Coefficient d'Atténuation)

Cristal	Masse volumique ( $g/cm^3$ )	Nombre de photons de 511 keV	T.R (ns)	C.A ( $cm^{-1}$ )
BGO	7,13	4200	300	0.96
LSO	7,40	13000	47	0.88
GSO	6,71	4600	56	0.70

Pour la TEP, il est souhaitable de maximiser le nombre de photons qui interagissent et déposent de l'énergie dans le détecteur. Ainsi, un scintillateur avec une longueur d'atténuation courte fournira un maximum d'efficacité pour arrêter les



---

photons de 511 keV. Pour réduire les événements de coïncidences aléatoires qui se produisent dans le détecteur, un court temps de comptage des impulsions est souhaité. Une bonne résolution de l'énergie est nécessaire pour éviter la diffusion des faisceaux lumineux dans le patient avant d'entrer dans le détecteur. Un scintillateur à lumière vive élevée permet d'obtenir une bonne résolution spatiale et d'atteindre une bonne résolution d'énergie.

#### 1.2.4.2 La valeur de fixation normalisée (SUV)

La valeur de fixation normalisée ([Standardized Uptake Value \(SUV\)](#)) est l'indice le plus utilisé en radiologie pour caractériser la fixation du fluorodéoxyglucose ([FDG](#)) en tomographie par émission de positons ([TEP](#)). Le calcul de cette valeur est donné par l'équation (1.13) :

$$SUV = \frac{CA}{(DI/w)} \quad (1.13)$$

où  $CA$  (en  $KBq/mL$ ) est la concentration d'activité radioactive mesurée,  $DI$  (en  $KBq$ ) est la dose d'élément radiotraceur injecté, et  $w$  (en  $g$ ) est le poids du patient.

En considérant que la masse volumique du corps humain est de  $1g/mL$  alors le [SUV](#) ne possède pas d'unité. Si sa valeur vaut 1, cela signifie que le [FDG](#) est réparti de façon homogène dans le tissu considéré. Tout écart à cette valeur 1 signifie que la répartition du traceur n'est pas uniforme. La conversion des images [FDG](#) en images [SUV](#) permet de normaliser, et de pouvoir faire plus efficacement certaines analyses, comme par exemple l'analyse statistique de variabilité inter et/ou intra tumeurs [Buvat, 2007].

### 1.3 Bases en radiobiologie pour la modélisation

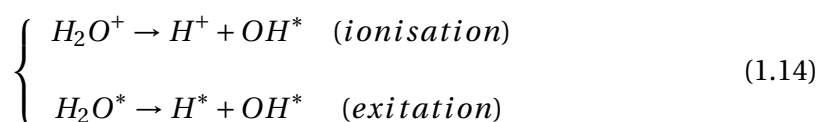
La radiobiologie est la science qui étudie les effets des rayonnements sur les tissus vivants. Les effets de ces rayonnements sur les tissus vivants varient en fonction de la nature et des caractéristiques de ces tissus. Par conséquent, pour un type d'organe donné, les lésions causées par les rayonnements sur les cellules varient en fonction du niveau d'absorption de ces rayonnements, c'est-à-dire de la radiosensibilité des cellules. Lorsqu'on irradie les cellules, le rayonnement provoque l'éjection d'un électron, il arrive que ce dernier interagisse avec des molécules d'eau pour produire des radicaux libres. Ces radicaux peuvent ensuite frapper la cible d'intérêt. On qualifie ce phénomène d'action indirecte du rayonnement. L'action directe se produit lorsque le rayonnement éjecte un électron qui frappe la cible critique, causant des dommages biologiques. Dans cette section, nous allons donner quelques éléments de base de la radiobiologie qui expliquent certains phénomènes ou certaines réponses des cellules tumorales sous traitement par la radiothérapie.

### 1.3.1 Action des radiations ionisantes à l'échelle moléculaire

#### 1.3.1.1 Les effets indirect et direct des rayonnements sur une cellule

L'eau joue un grand rôle dans les lésions indirectes causées par les radiations. En effet, dans une cellule il y a environ  $10^{12}$  molécules d'eau,  $10^9$  macro-molécules constituant les membranes et organites. L'effet indirect des rayonnements sur une cellule est provoqué par une ionisation des molécules d'eau présentes dans cette cellule et qui aboutit à la création de radicaux libres, conséquence de la radiolyse de l'eau (voir équations (1.14), l'astérisque symbolise l'état excité). Les hydroxyles OH produits lors de cette création de radicaux libres causent des lésions au niveau de l'ADN (Acide DésoxyriboNucléique). L'interaction des radiations avec l'eau sera donc plus probable qu'avec les autres molécules ou organites, mais la vie d'une cellule est plutôt mise en danger par les lésions causées sur l'ADN présent dans le noyau de la cellule et qui constitue toute l'information génétique.

L'ADN est composé de deux brins complémentaires en double hélice, reliés par des bases (les nucléotides) qui sont au nombre de quatre : l'adénine (A), la thymine (T), la guanine (G) et la cytosine (C) (voir figure 1.15). La modification de l'ADN entraîne des modifications au niveau cellulaire car c'est elle qui détient les informations pour le métabolisme et la division de la cellule. En effet lorsqu'une cellule se divise, les cellules filles ont exactement chacune une copie des chromosomes de la cellule mère. Les instructions de fonctionnement d'une cellule sont codées dans les séquences d'ADN, c'est-à-dire dans ses gènes. Ainsi, si l'ADN est endommagé, la cellule pourrait perdre sa fonction de reproduction, qui est en effet très importante pour son renouvellement. On parle d'effet direct lorsque les rayonnements (des particules alpha ou bêta ou bien encore des rayons X) créent une rupture de la chaîne d'ADN. Si cette rupture se fait sur un brin, on parle de cassure « simple-brin », mais si elle se fait sur les deux brins, on parle de cassure « double-brin » [Bushberg *et al.*, 2010]. Une description un peu plus détaillée des effets directs et indirects des rayonnements sur la cellule peut se trouver dans [Ding, 2014]. Nous allons maintenant décrire succinctement le rôle de l'oxygène dans l'interaction rayonnement-matière.



#### 1.3.1.2 L'effet oxygène

Lors de l'interaction entre l'eau et les radiations, la présence de l'oxygène favorise l'apparition d'oxydants très forts :  $H_2O^*$  et  $H_2O_2$  (équations (1.15)) qui sont des radicaux libres toxiques et qui favorisent beaucoup l'effet indirect des radiations sur l'ADN. La présence de l'oxygène permet d'augmenter la production des peroxydes

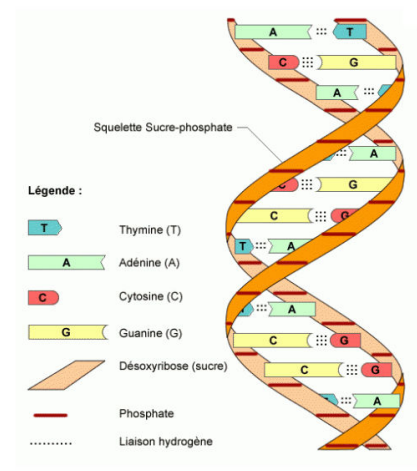


FIGURE 1.15 – Représentation d’une molécule d’acide désoxyribonucléique (ADN) [Bio-Web 2.0, 2015]

(ici le peroxyde d’hydrogène  $H_2O_2$ ), et, ainsi, augmente l’efficacité biologique des rayonnements : d’où l’importance de l’apport de l’oxygène en radiothérapie.



### 1.3.1.3 Lésion sur les macro-molécules

En général il existe trois types de lésions sur les macro-molécules (membranes, cytoplasmes, ADN) :

- i) l’altération des propriétés chimiques provoquée par les phénomènes de péroxidation cause des dysfonctionnements au niveau des membranes et des systèmes de transport des canaux ioniques. Les doses de radiations élevées provoquent des anomalies de perméabilité et vont perturber le fonctionnement cellulaire en causant des phénomènes inflammatoires au niveau des tissus, ce qui cause des nécroses tissulaires ;
- ii) des perturbations au niveau du cytosquelette causées par l’altération des protéines ;

### 1.3.2 Action des radiations à l’échelle cellulaire

Les morts cellulaires conséquences directes des radiations ionisantes sont l’apoptose et la nécrose. L’apoptose est une mort cellulaire pré-programmée. C’est un mécanisme qui se produit sans réaction de défense immunitaire. La nécrose,

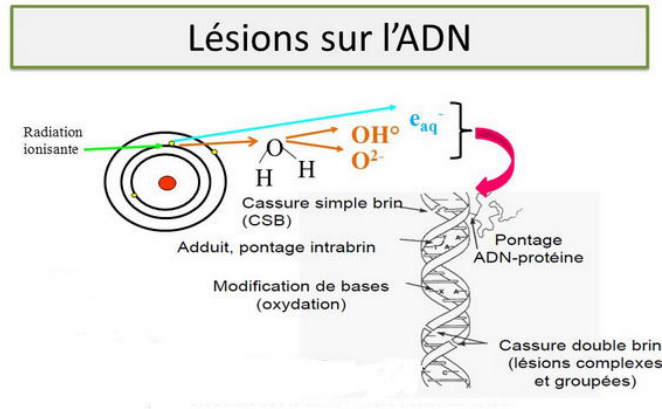


FIGURE 1.16 – Illustration des lésions causées par effets indirects et directs par des radiations sur l'ADN (<http://slideplayer.fr/slide/3220405/>)

quant à elle, est une mort cellulaire non-programmée, accidentelle. C'est un mécanisme causé par des phénomènes physiques ou chimiques, qui doit provoquer une réaction de défense immunitaire (par exemple une infection, une brûlure) [Dubois-Dauphin, 2003; Marchetti, 2005]. Les dégâts occasionnés à la cellule sont d'autant plus graves que la cellule est bien oxygénée, car la combinaison des radicaux libres avec l'oxygène donne lieu à la formation de molécules hyperoxygénées et hautement réactives (peroxydes, effet indirect). Une fois ces modifications moléculaires engendrées, en général la cellule réagit en activant des mécanismes de réparation des dommages. Toutefois, si des erreurs (différenciations anormales, mutations génétiques) sont introduites au cours de la réparation de l'ADN, la cellule peut se détruire par apoptose ou par élimination mitotique (mort de la cellule au cours du cycle de division suivant). En effet, les cellules qui rentrent dans un processus de mort cellulaire sont engagées dans un mécanisme réversible jusqu'à ce qu'un point appelé « point de non retour » soit atteint. On peut citer comme exemples : une perméabilisation complète de la membrane externe mitochondriale, les lésions de l'ADN et autres molécules impliquées dans l'expression et la transmission du patrimoine génétique (phase  $G_2$  et la mitose M du cycle cellulaire). La figure 1.17 donne une illustration de l'action de rayonnement sur la matière vivante.

### 1.3.3 Quantification de cellules tumorales survivantes après irradiation

La radiosensibilité des cellules est déterminée par la réalisation de courbes de survie après irradiation. Après différents essais cliniques, des propositions de courbes de survie ont été faites et sont généralement tracées sur une échelle logarithmique, ceci pour deux raisons [Michael et van der Kogel, 2009] :

**Action des rayonnements sur la matière vivante**  
**succession des phénomènes**

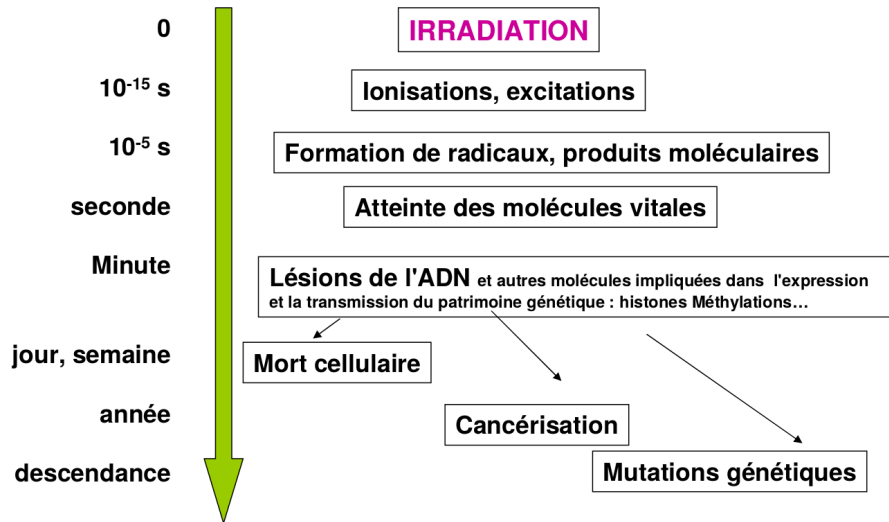


FIGURE 1.17 – Action des rayonnements ionisants sur la matière vivante [Tubiana *et al.*, 1986]

1. si la mort cellulaire est aléatoire, la survie est modélisée par une fonction exponentielle de la dose, et une ligne droite sur une échelle semi-logarithmique ;
2. une échelle logarithmique permet plus facilement de voir et de comparer les cellules survivantes en fonction de la dose d'irradiation.

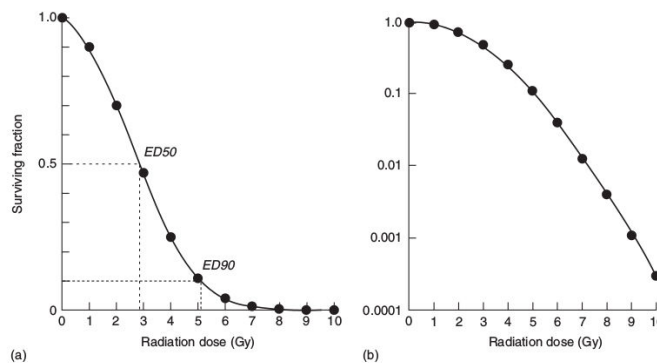


FIGURE 1.18 – Courbe de survie cellulaire typique pour des cellules irradiées *in vitro*, tracée (a) sur une échelle de survie linéaire. (b) les mêmes données tracées sur une échelle logarithmique [Michael et van der Kogel, 2009].

La courbe obtenue (voir figure 1.18) permet de définir un modèle mathématique qui ajuste les proportions de cellules survivantes après irradiation. Cette courbe peut être ajustée par un système polynomial d'ordre 2. On choisit le terme constant égal à zéro, assurant que la fraction de survie soit égale à 1 pour une dose nulle. Le modèle le plus souvent utilisé est le modèle linéaire quadratique (eq (1.16)) :

$$\begin{cases} -\ln(SF) = \alpha D + \beta D^2 \\ p(\text{survie}) = \exp\left[-\alpha D \cdot \left(1 + \frac{D}{\alpha/\beta}\right)\right] \end{cases} \quad (1.16)$$

où SF est la fraction de survie,  $\alpha$  (en  $Gy^{-1}$ ) et  $\beta$  (en  $Gy^{-2}$ ) sont des paramètres de radiosensitivité. Le rapport  $\frac{\alpha}{\beta}$  est interprété comme étant la probabilité de lésions directement létales et sublétales. Sa valeur correspond à la dose pour laquelle les mortalités sont dues en parts égales à des dommages directement létaux et à l'accumulation de dommages sublétaux (voir figure 1.19).

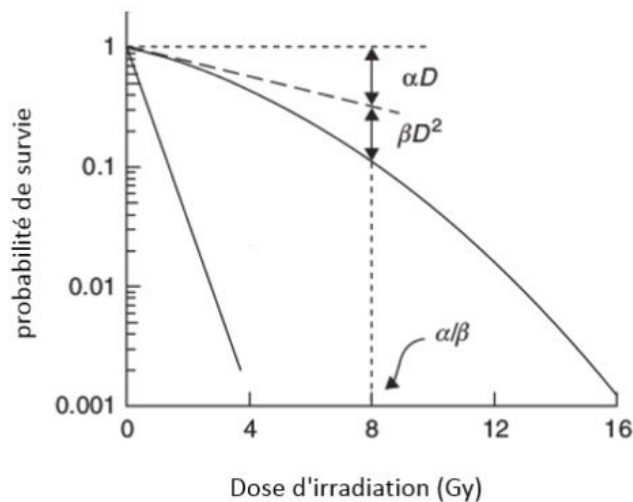


FIGURE 1.19 – Courbe de survie aux rayonnements de cellules tumorales : modèle linéaire quadratique [Michael et van der Kogel, 2009].

Plus la probabilité de lésions  $\frac{\alpha}{\beta}$  est grande, plus la courbe de la fraction de survie devient linéaire, autrement dit le rapport  $\frac{\alpha}{\beta}$  est aussi un paramètre qui joue sur la forme de la courbe de survie des cellules tumorales en fonction de la dose d'irradiation [Michael et van der Kogel, 2009].

---

### 1.3.4 Effets secondaires en imagerie TEP

La technique d'imagerie TEP n'est pas nocive (société canadienne de cancer). En effet, tout dépend de la dose de matière radioactive ( $^{18}FDG$ ) ou de rayon X administrée. Cette dose dépend non seulement du type d'intervention qu'on veut faire au patient mais aussi de l'organe concerné. Elle est en général faible (la dose du radio-traceur), ce qui fait que le patient n'est exposé qu'à de faibles radiations. Les effets secondaires qui peuvent se produire (mais très rarement) sont :

- des réactions allergiques au produit radio-traceur ;
- le saignement, la sensibilité ou l'enflure susceptible de se manifester au point d'injection.

D'après la société canadienne de cancer, « les risques possibles engendrés pour la santé par l'exposition à la radiation sont faibles comparativement aux bienfaits qu'elle peut offrir ». À de faibles doses, ces effets sont extrêmement rares.

Après cette description de la radiobiologie nous décrivons à présent succinctement la radiothérapie, qui est le principal type de traitement (des tumeurs) considéré dans les modèles mathématiques que nous avons proposés.

## 1.4 Bases en radiothérapie pour la modélisation

La radiothérapie est l'une des techniques de traitement des cancers. Elle utilise des rayonnements ionisants et est impliquée actuellement dans environ 60% des cas de traitement de patients atteints de cancer. Ses origines remontent à la fin du 19<sup>e</sup> siècle, après la découverte des rayons X par W. Röntgen (1895), de la radioactivité par H. Becquerel (1896) et du radium 226 par P. et M. Curie (1898). La radiothérapie est principalement utilisée en oncologie pour traiter, en combinaison ou non avec la chirurgie et la chimiothérapie, la tumeur primitive et souvent certaines métastases. Il existe trois techniques utilisées actuellement en radiothérapie [Steel *et al.*, 1983] :

- La radiothérapie externe ou radiothérapie transcutanée qui utilise des faisceaux de radiations dont la source est à l'extérieur du corps humain ;
- la curiethérapie, qui est la technique consistant à implanter des sources radioactives scellées dans la tumeur (endocuriethérapie ou curiethérapie interstitielle), ou encore à son contact, dans une cavité naturelle (plésiocuriethérapie ou curiethérapie endocavitaire), ou dans un conduit naturel (curiethérapie endoluminale) ;

- la radiothérapie métabolique ou radiothérapie interne vectorisée, qui utilise des radio-éléments administrés sous forme liquide (radio-pharmaceutique marqué par un radio-élément).

La radiothérapie transcutanée est la technique de radiothérapie la plus utilisée aujourd'hui. Dans la sous-section suivante, après une description de la technique de radiothérapie externe, nous décrirons la réponse des cellules tumorales après irradiation puis reviendrons sur quelques aspects radiobiologiques : effet différentiel, importance de l'oxygène en radiothérapie, réoxygénation et repopulation lors de la radiothérapie.

### 1.4.1 Technique de la radiothérapie externe

L'objectif de la radiothérapie externe est de délivrer une dose uniforme de rayons permettant de tuer les cellules cancéreuses, tout en minimisant le risque d'irradiation des tissus sains avoisinants. Le traitement du patient se déroule en trois étapes :

- i) préparation de la zone à traiter ;
- ii) calcul de la dose nécessaire au traitement et planification des séances ;
- iii) traitement du patient.

La première étape, qui est la phase de préparation de la zone qui sera traitée, consiste d'une part à bien repérer la tumeur et les organes à protéger (ou **Organes À Risque (OAR)**), puis d'autre part à déterminer les dimensions et orientations des faisceaux de rayons que le radiothérapeute va utiliser, pour irradier la tumeur et épargner les tissus sains voisins. Cette démarche est utilisée pour la plupart des tumeurs (malignes) exceptées certaines comme, par exemple, celles de la peau. Pour le repérage on utilise en général une imagerie en trois dimensions pour bien explorer les organes. Elle est réalisée à l'aide d'un scanner ou d'un simulateur scanner. Cette phase de préparation peut durer de 30 minutes à plus d'une heure, on peut même parfois avoir plusieurs séances de préparation. Par souci de précision, le patient est immobilisé et des points de repère sont dessinés sur la peau ou sur le système de contention et restent conservés pendant toute la durée du traitement.

Après différentes études, des recommandations sur les doses de radiothérapie à administrer au patient ont été définies et standardisées en fonction de la nature de la tumeur, de son stade, de l'âge du patient et de ses traitements antérieurs (pour en savoir plus, consulter le « Guide des procédures de radiothérapie externe 2007 »). L'oncologue radiothérapeute précise alors les limites de doses acceptables par les **OAR** situés à proximité de la tumeur. La phase de dosimétrie est celle au cours de laquelle le physicien et le dosimétriste vont réaliser une simulation de la distribution



---

de la dose des faisceaux de rayons à appliquer à la zone à traiter, et optimiser avec l'oncologue radiothérapeute la technique d'irradiation.

Après cette simulation (qui ne nécessite pas la présence du patient), il en résulte un plan de traitement, c'est-à-dire le nombre de séances, leur espacement et la dose par séance. Ce plan doit évidemment être validé par l'équipe pluridisciplinaire de suivi du patient qui doit obligatoirement contenir au moins l'oncologue radiothérapeute et le physicien. Des doses de tolérance par rapport aux OAR ont été consensuellement établies, le tableau 1.4 donne des exemples. La radiothérapie est souvent utilisée aussi avant et après le traitement d'une tumeur par la chirurgie. En préopératoire, la radiothérapie est utilisée en association avec la chimiothérapie pour réduire le volume de la tumeur avant la chirurgie. En postopératoire, la radiothérapie peut être encore utilisée, le but étant de détruire les cellules tumorales résiduelles et ainsi limiter une éventuelle récurrence après ablation.

Le traitement en radiothérapie se fait grâce à l'utilisation thérapeutique des radiations ionisantes produites par une machine appelée accélérateur linéaire de particules (voir figure 1.20). Il s'agit d'un système qui utilise des ondes électromagnétiques de fréquences élevées ( $\sim 3000$  MHz) pour accélérer des électrons jusqu'à des énergies très élevées ( $\sim 25$  MeV) à travers un tube linéaire. En effet, c'est le chauffage d'un filament d'un canon à électrons qui produit ces électrons. Ils sont arrachés au filament puis injectés dans une succession de cavités où existent des champs électromagnétiques de fréquences très élevées. Ces fréquences permettent d'accélérer les électrons pour produire de l'énergie. Cette énergie créée par les faisceaux d'électrons est utilisée soit pour traiter des lésions superficielles, soit pour produire des rayons X utilisés pour le traitement des tumeurs non superficielles. Pour adapter au mieux les techniques de traitement, on se sert aussi de la table de traitement pour prendre différentes positions.

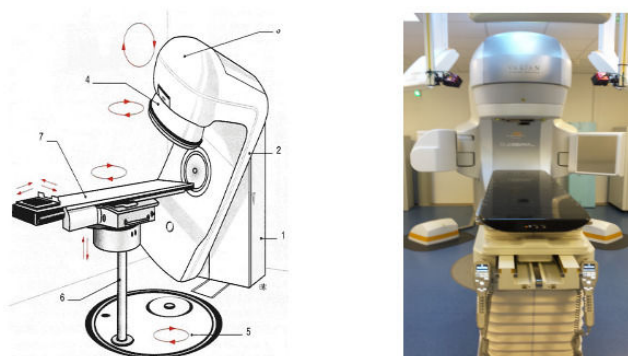


FIGURE 1.20 – Accélérateur linéaire de particules. 1. Statif ; 2. Bras ; 3. Tête ; 4. Colli-mateur ; 5. Socle de la table ; 6. Fût de la table ; 7. Plateau de la table (Site d'imagerie médicale de Brest).

#### 1.4. Bases en radiothérapie pour la modélisation

Tableau 1.4 – Dose de tolérance par rapport à quelques organes sains. La relation  $V_T < Z\%$  signifie que la dose T Gy ne doit pas être délivrée dans plus de Z% du volume des OAR (voir catalogue des publications sur le site de l'institut national du cancer)

Organe à risque	Dose de tolérance
Parotide controlatérale	$V_{26} \leq 50\%$
Tronc cérébral	Dose moyenne < 30Gy
Articulation temporo-mandibulaire	Dose maximale de 50Gy
Moelle épinière	Dose maximale de 65Gy
Larynx	Dose maximale de 45Gy
Chiasma	Dose maximale de 20Gy
Conduit auditif, oreille moyenne et interne	Dose maximale de 54Gy
Œil	Dose maximale de 50 – 55Gy
Poumon sain	Dose moyenne < 35Gy
	$V_{20} \leq 35\%$
	$V_{30} \leq 20\%$
Plexus brachial	Dose maximale de 55Gy
Œsophage	Dose maximale de 40Gy
	sur une hauteur de 15cm
Foie	$V_{30} \leq 50\%$
	Dose < 26Gy dans le foie total
Cœur	Dose maximale de 35Gy
	dans l'ensemble du cœur
Rein	Dose maximale de 20Gy
	dans un volume cumulé
	équivalent à un rein entier
	fonctionnellement normal
Intestin grêle	Dose maximale de 50Gy
	Dose maximale de 40Gy
	sur un grand volume
Estomac, duodénum	Dose maximale de 45Gy
	Dose maximale de 54Gy
	dans un petit volume
Vessie	$V_{60} \leq 50\%$
	$V_{70} \leq 25\%$
Cols, têtes fémorales, grand trochanter	$V_{50} \leq 10\%$
Rectum (paroi rectale)	$V_{60} \leq 50\%$
	$V_{70} \leq 25\%$
	$V_{74} \leq 5\%$

---

### 1.4.2 Effet différentiel

Pour améliorer le traitement en radiothérapie, il est important d'avoir des informations sur les effets différentiels des rayonnements sur les cellules saines et tumorales. Il existe trois effets différentiels à l'échelle tissulaire [Michael et van der Kogel, 2009] : la restriction anatomique de l'irradiation au seul volume tumoral, le fractionnement et l'étalement, la pharmaco-modulation de la réponse tumorale à l'irradiation. L'effet volume permet de protéger tous les organes à risques et d'avoir plus d'efficacité sur la tumeur que sur les tissus sains. Le fractionnement et l'étalement d'une radiothérapie contribuent fortement à l'effet différentiel. En effet, le fractionnement du traitement en séances espacées permet la réparation des radiolésions en assurant la survie des tissus à renouvellement lent car les cellules qui se reproduisent rapidement sont beaucoup plus vulnérables (le nombre d'expositions aux rayonnements en phases  $G_2$  et mitose augmente). Le fractionnement est ainsi le point clé de la qualité d'une radiothérapie vis-à-vis des effets à long terme dans les tissus sains qui assurent la pérennité de l'organisme. L'étalement du traitement sur plusieurs semaines va donc permettre la réparation des lésions, mieux gérée par les tissus sains. L'étalement favorise également la survie des populations de cellules tumorales qui ont un rythme de reproduction efficace. Il est donc important de chercher un compromis entre un étalement trop long, qui peut entraîner des récurrences, réduire complètement les effets secondaires aigus d'une irradiation, mais qui aurait des rendements négatifs sur l'efficacité du traitement de la tumeur ; et un étalement trop court qui serait certes plus efficace sur la tumeur mais qui exposerait plus les organes à risque et le patient aux effets secondaires plus aigus. Des recherches cliniques ont montré qu'une dose de  $\sim 2\text{Gy}$  par jour donne une application optimale de ce compromis, qui est basé sur l'étalement des séances (les 5 jours ouvrables de la semaine) défini après la première phase de radiothérapie, c'est-à-dire la phase de simulation et de définition d'un plan de traitement.

### 1.4.3 Le phénomène de repopulation en radiothérapie

Le phénomène de repopulation est le terme utilisé pour décrire la réaction de régénération des tissus en réaction à une irradiation fractionnée. La base biologique du phénomène de repopulation est une restructuration complexe de la prolifération des tissus qui sont sous traitement par la radiothérapie. Ce phénomène a surtout ses effets dans la reconstitution des tissus sains. Trois observations importantes ont été faites dans les études cliniques et expérimentales [Michael et van der Kogel, 2009] :

1. la dose est compensée par l'augmentation du temps global de traitement lorsque la repopulation est effective ;
2. cette compensation est réalisée pour une dose de  $5 \times 2\text{Gy}$  par semaine ;

3. la perte de cellules est neutralisée après la phase de latence avant le début du repeuplement. En général, les mécanismes de repeuplement qui peuvent expliquer ces observations sont décrits par les trois phénomènes suivants : la perte de l'asymétrie, l'accélération et les divisions avortées :

- asymétrie : selon le concept des cellules souches, la tolérance aux rayonnements d'un tissu est définie par le nombre de cellules souches de tissu et leur radiosensibilité intrinsèque. Par conséquent, la tolérance aux rayonnements doit diminuer au cours de l'irradiation fractionnée en fonction de la destruction quotidienne de ces cellules souches. Après irradiation, dans les tissus non perturbés, les cellules souches se divisent en moyenne en une nouvelle cellule souche et une cellule de différenciation (le matériel génétique étant le même, cette différenciation réside surtout au niveau fonctionnel et morphologique), d'où le terme asymétrie ou divisions asymétriques car deux cellules différentes sont générées. Dans ce contexte, le nombre de cellules souches de chaque génération de cellules reste constant, indépendamment du taux de prolifération [Michael et van der Kogel, 2009] ;
- accélération de la prolifération des cellules souches : d'après Dörr [Dorr, 1997] les cellules souches d'un tissu sont capables de compenser des doses hebdomadaires d'environ cinq fois 0,5 à 1,0 fraction de 2 Gy. Dörr a supposé que si la fraction des cellules souches survivantes après chaque fraction de rayonnement est d'environ 0,5 alors cinq divisions symétriques sont nécessaires dans les sept jours. Cela nécessite un temps moyen de cycle cellulaire de 1,4 jours. Par rapport aux temps de cycle cellulaire d'au moins 3,5 jours dans les tissus non perturbés, cela montre une nette accélération de la prolifération des cellules souches en tant que deuxième mécanisme. Selon le même auteur, les temps de cycle cellulaire doivent être encore plus courts si la perte d'asymétrie est incomplète, ou si des doses plus élevées (plus de cellules souches tuées) doivent être compensées ;
- division avortée : la question se pose de savoir si cette production cellulaire peut être basée uniquement sur les cellules souches survivantes. Une dose de  $5 \times 2\text{Gy}$  pendant la première semaine de traitement, avant l'arrivée effective du phénomène de repopulation, réduit le nombre de cellules souches qui est nettement inférieur à 10%. Par conséquent, pour obtenir le même nombre de cellules souches (rappelons que l'expérience a montré que ce nombre est quasi-constant), la reproduction des cellules souches restantes devrait augmenter avec un temps de cycle de seulement quelques heures. Ceci étant extrêmement peu probable, les chercheurs en ont déduit que les cellules doivent être produites à partir

---

d'autres sources : c'est le mécanisme appelé « division avortée » [Dorr, 1997; Meynell et Subbaiah, 1963].

Les processus du phénomène de repopulation se produisent dans les tissus normaux à réponse précoce et qui ont une biologie complexe. Les principaux mécanismes sont la perte d'asymétrie, l'accélération de la division des cellules souches, ainsi que des divisions avortées de cellules stérilisées. Un certain nombre de paramètres qui modulent la réponse du phénomène de repeuplement des cellules, comme l'intensité de la dose en radiothérapie, ont été identifiés [Michael et van der Kogel, 2009]. Toutefois, la régulation des mécanismes de repeuplement des tissus au cours de la radiothérapie fractionnée reste encore peu claire.

On remarque d'après ce que nous avons décrit dans cette sous section que le facteur temps est très important pour le phénomène de repopulation, au sens de la dose compensée, et doit donc être inclus dans les modèles mathématiques pour un meilleur affinement des résultats de prédictions pour le diagnostic de la réponse des tumeurs sous radiothérapie.

## **1.5 De l'hypoxie à la réoxygénation des cellules cancéreuses**

L'environnement tumoral est un facteur très important dans la modélisation de l'évolution du nombre de cellules dans une tumeur, ou de la réponse d'un tissu de tumeur sous traitement. Dans les modèles que nous avons proposés, la distribution d'oxygène (ou de la pression partielle d'oxygène) dans l'environnement intratumoral a joué un rôle important. L'hypoxie étant liée à cette distribution, il est donc normal d'en donner une description.

### **1.5.1 L'hypoxie**

L'oxygène est une molécule essentielle dans la vie de nombreux organismes. Comme l'écrit Jacques Robert [Jacques, 2010], « l'oxygène est avant tout le carburant indispensable à la vie animale et la source d'énergie indispensable à tous les hétérotrophes, c'est-à-dire les êtres vivants ne pouvant utiliser directement l'énergie solaire comme le font les végétaux chlorophylliens. L'apport d'oxygène doit être finement régulé, car les insuffisances sont dommageables comme le sont les excès ». Rappelons également que l'oxygène est nécessaire d'une part au maintien de l'homéostasie énergétique de l'organisme et d'autre part, il est aussi l'accélérateur des réactions cellulaires, organiques ou inorganiques [Bertout *et al.*, 2008]. Ainsi une diminution de la quantité d'oxygène apportée aux organes, c'est-à-dire aux cellules *via* la pression partielle d'oxygène ( $pO_2$ ), met en danger la vie des cellules par manque d'apport d'énergie (pour les métabolismes, la reproduction cellulaire). De l'air ambiant aux différents organes d'un humain, le niveau de  $pO_2$  passe

## 1.5. De l'hypoxie à la réoxygénation des cellules cancéreuses

de 21% (160mmHg, air ambiant) à environ 12% (95mmHg) dans les artères [Carreau *et al.*, 2011] (voir Figure 1.21). Le sang veineux qui repart des différents organes, contient approximativement 5% d'O<sub>2</sub> (40mmHg) pour les tissus normaux. Le tableau 1.5 donne les valeurs de la  $pO_2$  pour différents organes d'un humain.

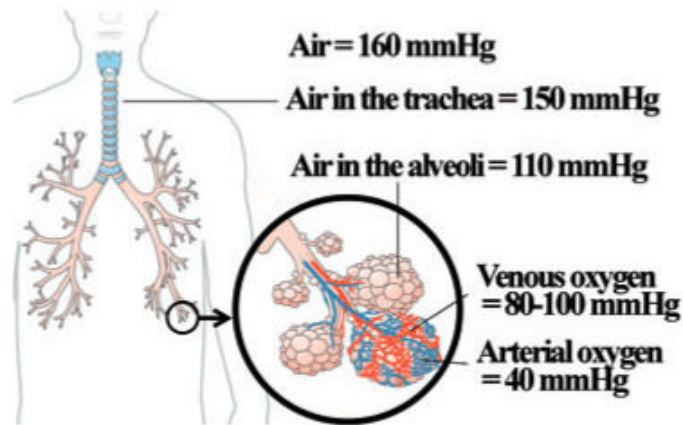


FIGURE 1.21 – Niveau de l'oxygène de l'air ambiant jusqu'au sang chez un humain [Bertout *et al.*, 2008]

Tableau 1.5 – Valeurs de la  $pO_2$  dans différents tissus humains et le pourcentage dans le micro-environnement [Bertout *et al.*, 2008]

Milieu organique	$pO_2$ (mmHg)	$pO_2$ (%)
Air	160	21.1
Air inspiré	150	19.7
Air alvéolaire	110	14.5
Le sang artériel	100	13.2
Sang veineux	40	5.3
Cellule	9.9-19	1.3-2.5
Mitochondrie	<9.9	<1.3
Cerveau	33.8 ± 2.6	4.4 ± 0.3
Poumons	42.8	5.6
Peau (plexus sous-papillaire)	35.2 ± 8	4.6 ± 1.1
Peau (papilles dermiques)	24 ± 6.4	3.2 ± 0.8
Peau (région superficielle)	8 ± 3.2	1.1 ± 0.4
Tissu intestinal	57.6 ± 2.3	7.6 ± 0.3
Foie	40.6 ± 5.4	5.4 ± 0.7
Rein	72 ± 20	9.5 ± 2.6
Muscle	29.2 ± 1.8	3.8 ± 0.2
Moelle osseuse	48.9 ± 4.5	6.4 ± 0.6

---

Le niveau d'oxygène fluctue au sein des organes en fonction de leur vascularisation. La distribution de l'oxygène serait même hétérogène à l'intérieur des cellules comme le suggèrent [Hagen *et al.*, 2003]. Ainsi comme les cellules tumorales ont besoin de beaucoup d'énergie en raison de leur prolifération rapide anormale, elles sont très réactives aux effets de l'hypoxie. L'angiogenèse est un processus physiologique normal qui peut être déclenché par une tumeur (nous donnons plus de détails dans le chapitre 2). C'est un processus par lequel de nouveaux vaisseaux sanguins se développent et infiltrent les tumeurs afin de permettre l'apport de nutriments et d'oxygène. Ce processus est provoqué par les cellules tumorales elles-mêmes et libère des molécules qui envoient des signaux aux tissus sains avoisinants. Ces signaux activent certains gènes dans les tissus sains qui à leur tour favorisent la croissance des nouveaux vaisseaux sanguins. Les tissus cancéreux étant peu différenciés, ils présentent une organisation structurale faible et sont insensibles aux signaux émis par le tissu environnant.

La signalisation de l'hypoxie est liée à l'activation d'un facteur de transcription : l'**Hypoxia Inducible Factors (HIF)**, qui induit l'expression d'un ensemble de gènes ayant pour but de remédier à cette situation. C'est la quantité d'oxygène disponible qui est elle-même le signal permettant l'activation du **HIF** : l'oxygène apparaît donc comme un véritable agent de signalisation.

Les premières expériences sur l'hypoxie tumorale ont été réalisées en 1955 par [Thomlinson et Gray, 1955]. Ils avaient observé que les cellules tumorales des poumons se développaient parallèlement aux vaisseaux sanguins sous la forme d'une corde tumorale, et à des distances supérieures à  $150\mu m$  de ces vaisseaux sanguins, les cellules présentaient un aspect nécrotique. La limite de diffusion de l'oxygène met les cellules tumorales dans des milieux où le gradient d'oxygène varie et décroît en fonction de leur distance aux vaisseaux. En parallèle, l'accumulation d'acide lactique et de  $CO_2$  augmente l'acidose tumorale ( $H^+$ ) dans les zones hypoxiques (voir figure 1.22). Ces vingt dernières années, le développement des nouvelles technologies a permis d'avoir de multiples moyens de détection de l'hypoxie, tel que le [18F]misonidazole-PET scan qui a permis de montrer l'existence de zones hypoxiques au sein de la plupart des tumeurs solides [Matsumoto *et al.*, 2010; Vaupel *et al.*, 1991, 2001, 2002]. Ces études ont montré que la concentration en oxygène est globalement plus faible dans les tumeurs mammaires (médiane de 30mmHg) que dans les tissus sains (médiane de 60mmHg). De plus, 40% présentaient des zones d'hypoxie sévère ( $pO_2$  inférieures à  $2,5mmHg$ ), alors qu'un tissu sain ne présentait pas de  $pO_2$  plus basse que  $12,5mmHg$ . Des études sur différentes tumeurs de différents organes humains ont permis d'avoir quelques valeurs médianes de la  $pO_2$  dans le microenvironnement de ces tumeurs. Le tableau 1.6 donne ces valeurs avec des attributions de points sur une base de 100 points.

Tableau 1.6 – Niveaux médians de  $pO_2$  des tumeurs d'organes humains

Type de tumeur	$pO_2$ médiane (mmHg)	Référence
Glioblastome	5.6 (14 pts)	[Collingridge <i>et al.</i> , 1999]
Tête et Cou	7.4 (41 pts), 4.6 (63 pts)	[Brizel <i>et al.</i> , 1997]
Poumons	12.8 (26 pts)	[Vanselow <i>et al.</i> , 2000]
Sein	10.0 (15 pts)	[Vaupel et Mayer, 2007]
Pancréas	2.7 (7 pts)	[Koong <i>et al.</i> , 2000]
Cervix	10.0 (51 pts), 5.0 (74 pts)	[McVeigh <i>et al.</i> , 2008]
Prostate	2.4 (59 pts), 4.5 (55 pts)	[Buckley <i>et al.</i> , 2004]
Sarcome des tissus mous	6.2 (34 pts)	[Brizel <i>et al.</i> , 1996]

### 1.5.2 La réoxygénation des cellules tumorales

D'après la section ci-avant, on comprend bien que plus le niveau d'oxygène est important, plus les cellules vont proliférer. La masse tumorale se développe plus rapidement que le réseau vasculaire, et ainsi à l'inverse des cellules initiatrices de la tumeur proches des vaisseaux, les cellules résultant d'une prolifération intense se retrouvent dans un microenvironnement avasculaire à des distances plus grandes des vaisseaux sanguins. La diffusion de l'oxygène au-delà de  $150\mu m$  des vaisseaux sanguins étant faible [Folkman, 1995], les cellules deviennent hypoxiques, voire même nécrotiques (voir figure 1.22). Elles vont s'adapter en diminuant leur prolifération et en sécrétant des facteurs pro-angiogéniques stimulant la prolifération des cellules endothéliales, la production de nouveaux vaisseaux. La création de ces nouveaux vaisseaux est donc la conséquence principale du phénomène de réoxygénation de la tumeur. Lorsque les cellules tumorales disposent de suffisamment d'oxygène, elles peuvent recommencer à proliférer intensivement [Brahimi-Horn *et al.*, 2005].

Comme expliqué précédemment, des limitations dans la diffusion et dans la perfusion de l'oxygène donnent naissance à des cellules tumorales à des niveaux d'oxygène très différents. Il existe différents états cellulaires en raison des différents niveaux de concentration d'oxygène (voir figure 1.22). La variation spatiale et temporelle du réseau vasculaire entraîne aussi à cet effet une variation spatiale et temporelle de la distribution de l'oxygène dans les tissus tumoraux. L'hétérogénéité de l'oxygène existe même au niveau des volumes très petits (de l'ordre du  $mm^3$ ) et n'est pas liée au volume de la tumeur [Michael et van der Kogel, 2009].



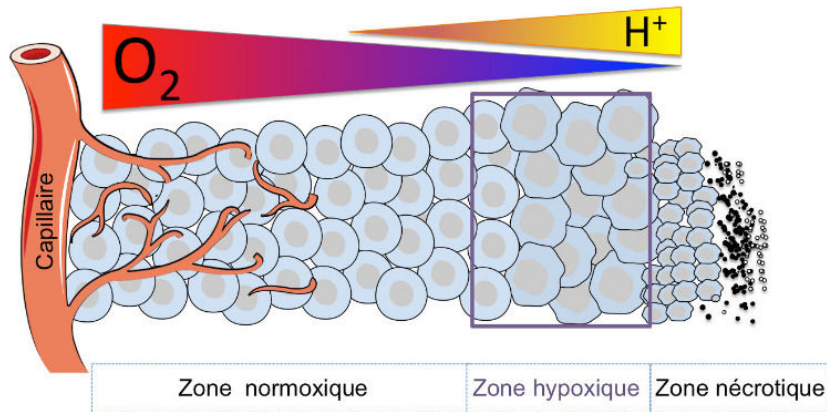


FIGURE 1.22 – Caractérisation des tumeurs solides hypoxiques en fonction de leur distance aux vaisseaux sanguins [Pelletier, 2014]

## 1.6 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté les éléments essentiels de base pour comprendre les aspects radiobiologiques et de radiothérapie, sans trop rentrer dans les détails. Ces éléments nous permettront de proposer des modèles mathématiques de la croissance tumorale les plus réalistes possibles, comme dans le cadre de cette thèse qui consiste à proposer un modèle mathématique pour la prédiction de la réponse d'un tissu tumoral traité en radiothérapie. Avant de passer à la partie qui présente les propositions de modèles, c'est-à-dire les contributions de notre étude, nous allons dans le chapitre suivant décrire d'une façon générale le thème « modélisation des systèmes complexes » puis présenter quelques modèles mathématiques qui existent dans la littérature sur la croissance des tumeurs.

---

# État de l'art sur la modélisation mathématique de la croissance tumorale

2.1	<b>Introduction</b>	42
2.2	<b>Échelles de modélisation des systèmes.</b>	43
2.2.1	Modèles microscopiques ou particulières.	43
2.2.2	Modèles cinétiques ou mésoscopiques.	47
2.2.3	Modèles macroscopiques.	48
2.2.4	Domaine d'étude et conditions aux bords.	50
2.3	<b>Quelques exemples de modèles empiriques traditionnellement utilisés dans la modélisation mathématique de la croissance tumorale.</b>	51
2.3.1	Modèles à une seule population	51
2.3.2	Modèles à plusieurs populations en interaction	53
2.4	<b>Modèles mathématiques de l'évolution d'une tumeur basés sur l'imagerie médicale</b>	54
2.4.1	Modèle d'évolution temporelle basée sur des données cliniques	55
2.4.2	Modèles spatio-temporels : application à des données cliniques	66
2.4.3	Petite revue de la modélisation mathématique de l'angiogenèse	71
2.5	<b>Conclusion</b>	76

---

## 2.1 Introduction

Depuis des décennies, l'observation, l'intuition ou des méthodes empiriques sur des systèmes vivants ou non, ont toujours connu des limites lorsqu'il s'agit de se projeter dans le futur, c'est-à-dire de prédire le comportement ou l'évolution de ces systèmes. Pour dépasser ces limites, on fait souvent appel aux outils mathématiques qui permettent de mieux comprendre et d'analyser les systèmes. Au regard du succès que la modélisation mathématique a rencontré en physique, des approches similaires à d'autres disciplines telles que la biologie et la médecine sont de plus en plus d'actualité. Ces dernières disciplines sont traditionnellement descriptives et qualitatives : à partir d'études expérimentales ou empiriques, une description est déduite et une explication possible est donnée. La modélisation mathématique d'un système (physique, biologique, médical) consiste à représenter les éléments de ce système par des variables, puis à mettre les comportements (les fonctions) de ces éléments en équations mathématiques pour établir des prédictions. Plus particulièrement, la modélisation mathématique du grossissement ou du rétrécissement d'une tumeur vise à expliquer et décrire la dynamique de la progression d'un cancer grâce à des équations mathématiques. L'analyse des comportements complexes des cellules tumorales, leurs interactions entre elles et avec leurs tissus environnants sont généralement des problèmes que l'on interprète et traduit en des équations mathématiques pour expliquer les informations observables à l'échelle des tissus.

La modélisation mathématique respecte généralement les lignes directrices suivantes :

- l'analyse phénoménologique et qualitative du système à étudier, le développement d'une stratégie de modélisation adéquate pour dériver des outils mathématiques ;
- la dérivation des modèles spécifiques selon la structure et les outils mathématiques sus-mentionnés ;
- l'analyse qualitative de ces problèmes, principalement focalisée sur le comportement asymptotique ;
- les simulations et les analyses critiques des modèles.

On peut décrire un système en observant son évolution à partir de ses plus petits éléments, c'est-à-dire qu'on représente chaque entité de cet ensemble sur une échelle supposée être la plus petite, et on suit l'évolution du système élément par élément. Malheureusement, si le système modélisé est constitué d'un très grand nombre d'éléments, beaucoup de problèmes peuvent apparaître, comme par exemple le fait que le temps de simulation du modèle devient très grand. Ainsi, une autre façon de procéder à l'étude du système est de supposer que les objets ou entités qui le composent sont distribués de façon aléatoire au moyen d'une densité

de probabilité à laquelle l'on va plutôt s'intéresser. Une troisième technique d'approche pour étudier le système consiste à conduire un raisonnement basé sur une autre forme de représentation des entités du système (par exemple, la densité de particules, la quantité de mouvement, l'énergie, etc.). Ces méthodes constituent respectivement les trois niveaux d'échelle de représentation d'un système, nous en parlerons dans la section suivante et présenterons ensuite quelques modèles empiriques de base pour finir par un état de l'art sur les modèles mathématiques d'évolution d'une tumeur basés sur l'imagerie médicale.

## 2.2 Échelles de modélisation des systèmes

### 2.2.1 Modèles microscopiques ou particuliers

Ces modèles se concentrent sur les observations microscopiques telles que les expériences *in vitro* et *in vivo*. Ils formulent des dynamiques de croissance au niveau cellulaire en utilisant les observables à cette échelle comme la dynamique interne des cellules, la vascularisation, l'acidité. Quand on parle de l'échelle microscopique, c'est qu'on entend décrire le système par son supposé plus petit élément défini par le modélisateur (par exemple, les cellules dans un tissu, des particules dans un gaz, les individus dans une foule de piétons). On commence par représenter chaque élément du système par une variable indexée par un ensemble (fini ou non). Comme illustration, voici deux exemples de modélisation à l'échelle microscopique : un modèle discret et un continu.

#### 2.2.1.1 Cas d'un système discret : exemple des automates cellulaires

Une des approches de la modélisation de la croissance tumorale, souvent à l'échelle cellulaire, est l'utilisation des automates cellulaires introduite pour la première fois en 1980 [Düchting et Dehl, 1980]. La technique consiste à partitionner l'espace de simulation en mailles, dans lesquelles seront localisées les cellules. Cette partition peut être uniforme (par exemple des grilles carrées, des grilles hexagonales), ou non uniforme (par exemple un diagramme de Voronoï généré à partir d'un nuage de points sources). La simulation de l'évolution d'une cellule ou d'une population de cellules dépend de l'état initial de ces cellules, de la disponibilité de grilles, des nutriments (oxygène par exemple), en somme, de l'environnement.

Ainsi une cellule ne se divise que si les conditions de disponibilité d'espace et d'environnement favorable sont réunies. Après division, une des cellules filles occupe la place de la mère et l'autre une case voisine. Si aucune maille voisine n'est libre, une cellule ou population de cellules se déplace dans une direction bien choisie suivant une loi cinétique ou de probabilité, pour combler les espaces vides les plus proches afin de permettre à la deuxième cellule fille de se placer. S'il n'y en a toujours pas, on considère que la cellule ne se divise pas, donc qu'elle est en état

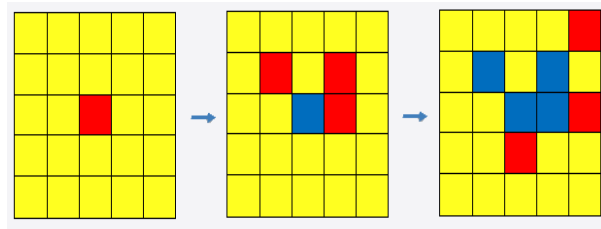


FIGURE 2.1 – Exemple de simulation avec les règles de l’automate cellulaire d’Hervé Lehning [Vanbergue et Drogoul, 2002].

de quiescence ou qu’elle est morte par apoptose [Lesart, 2013; Phan et Lowengrub, 2009]. Cette façon de modéliser la croissance tumorale permet de bien mettre en évidence les trois couches d’une tumeur : cellules proliférantes, cellules quiescentes et cellules mortes par hypoxie [Kansal *et al.*, 2000a].

L’un des avantages majeurs de ce type de modèles basés sur les automates cellulaires est qu’ils décrivent un système en représentant ses éléments à l’échelle cellulaire, *i.e.* l’évolution du système (ici tumeur) est traitée cellule par cellule ou par petits groupes de cellules. Cette approche permet :

- d’intégrer le fonctionnement ou le métabolisme des cellules tumorales et donc de mieux les caractériser ;
- d’interpréter les interactions et le phénomène de migration. Par exemple, l’envahissement de cellules saines par des cellules tumorales.

Cependant, cette façon de modéliser la croissance tumorale présente quelques difficultés, comme :

- les effets de changement de taille d’une cellule ; en effet, généralement on considère un maillage uniforme, ce qui pose problème si une cellule ou une population de cellules (issues d’une même ancêtre) change de taille ;
- une complexité algorithmique élevée due au fait que le nombre de cellules dans une tumeur est très grand ;
- les effets de déformations mécaniques ne sont pas bien décrits.

### 2.2.1.2 Cas d'un système continu : exemples de systèmes différentiels

Dans cette approche, l'évolution des entités du système est modélisée mathématiquement par un système d'équations différentielles [Bellomo *et al.*, 2012].

EXEMPLE 2.2.1.

Les éléments du système sont représentés par une ou des quantités continues. Une façon de faire, inspirée de la physique des particules, est de considérer un système de  $N$  particules en interaction newtonienne, avec  $(x_i, v_i)_{i=1, \dots, N}$  exprimant la position et la vitesse des particules. La dynamique du système peut dans ce cas être modélisée par :

$$\begin{cases} \frac{dx_i}{dt} = v_i \\ \frac{dv_i}{dt} = F_i(x_1, \dots, x_N, v_1, \dots, v_N). \end{cases} \quad (2.1)$$

où  $F_i$  modélise les interactions de la  $i$ -ème particule avec toutes les autres particules. Un exemple de force d'interaction proposée par [Byrne et Drasdo, 2009] pour la modélisation de la croissance d'une population de cellules est :

$$F_i = -\nabla V_{ij} \quad , \quad \forall j \neq i \quad (2.2)$$

où

$$V_{ij} = \begin{cases} \infty & \text{si } d_{ij} \leq d_c \\ a_1 & \text{si } d_c < d_{ij} \leq l \\ 0 & \text{si } l < d_{ij} \\ a_2 & \text{si } d_c < d_{ij} \leq d_{max} \\ 0 & \text{si } d_{max} < d_{ij} \end{cases} \quad (2.3)$$

$V_{ij}$  représente l'énergie d'interaction,  $l$  le diamètre cellulaire (en supposant que les cellules ont une forme sphérique),  $d_{ij}$  la distance entre les centres des cellules  $i$  et  $j$ ,  $d_{max}$  la distance maximale de décollement entre deux cellules,  $a_1$  et  $a_2$  sont des fonctions régulières dépendantes de  $d_{ij}$ , puis  $\nabla$  l'opérateur gradient [Byrne et Drasdo, 2009].

Une autre façon de faire est de caractériser les éléments du système par une liste de  $N$  variables  $(y_i)_{i=1, \dots, N}$  dont la dynamique obéit à un système d'équations différentielles :

$$\frac{dy_i}{dt}(t) = G_i(y_i), \quad \forall 0 \leq i \leq N \quad (2.4)$$

où  $G_i$  modélise une force d'interaction entre les quantités  $y_i$ . Un exemple qui illustre bien ce dernier cas est le modèle de [Magni *et al.*, 2006]. Dans leur article, les auteurs ont proposé deux modèles qu'ils ont respectivement appelés

---

modèle de croissance tumorale « non-perturbée » et modèle de croissance tumorale « perturbée », pour décrire la dynamique de croissance du cancer en réponse à l'administration des agents anticancéreux. Nous donnons les équations mathématiques que vérifient ces modèles. Le lecteur intéressé peut trouver les détails dans l'article. En notant par  $y_1$  la masse des cellules proliférantes et par  $y_2, \dots, y_N$  celles des  $N - 1$  autres types de cellules non proliférantes (exemple, quiescentes, hypoxiques, etc.), les modèles proposés sont :

- cas « croissance tumorale non-perturbée »

$$\begin{cases} w(t) = \sum_{i=1}^n y_i \\ \frac{dw}{dt}(t) = F(w(t)) \\ w(0) = w_0 \end{cases} \quad (2.5)$$

où

$$F(w(t)) = \begin{cases} \lambda_0 w, & \text{si } w \leq \bar{w} \\ \lambda_1, & \text{si } w > \bar{w} \\ \bar{w} = \frac{\lambda_1}{\lambda_0} \end{cases} \quad (2.6)$$

Où  $w(t)$  est la masse totale de la tumeur,  $w_0$  la masse au moment ( $t = 0$ ) d'administration du médicament, et  $\lambda_0 > 0$ ,  $\lambda_1 > 0$  sont des paramètres caractérisant respectivement le taux de croissance exponentielle et linéaire. La valeur  $\bar{w}$  est le seuil de masse au-delà duquel la croissance exponentielle se transforme en croissance linéaire.

- cas « croissance tumorale perturbée »

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dy_1}{dt}(t) = f_p(y_1(t), w(t)) - k_2 c(t) y_1(t) \\ \frac{dy_2}{dt}(t) = k_2 c(t) y_1(t) - k_1 y_2(t) \\ \frac{dy_3}{dt}(t) = k_1 (y_2(t) - y_1(t)) \\ \cdot \\ \cdot \\ \cdot \\ \frac{dy_N}{dt}(t) = k_1 (y_{N-1}(t) - y_N(t)) \\ y_1(0) = w_0 \\ y_2 = \dots = y_N = 0 \end{array} \right. \quad (2.7)$$

avec  $c(t) = 0$  pour  $0 \leq t \leq t_0$ , et

$$f_p(y_1, w) = \begin{cases} \lambda_0 y_1, & \text{si } w \leq \frac{\lambda_1}{\lambda_0} \\ \lambda_1 \frac{y_1}{w}, & \text{si } w > \frac{\lambda_1}{\lambda_0} \end{cases} \quad (2.8)$$

$c(t)$  est la concentration de médicament dans le plasma. Plus de détails sont donnés dans [Magni *et al.*, 2006].

## 2.2.2 Modèles cinétiques ou mésoscopiques

L'objet principal en est une densité de probabilité (ou encore fonction de distribution) que nous notons  $f = f(t, x, v)$ . En effet, on suppose que les cellules ou particules sont distribuées de façon aléatoire dans le système par cette densité de probabilité (un exemple similaire en physique est la fonction d'onde). La connaissance de l'évolution de cette fonction donne des informations sur l'évolution des particules. La question que l'on se pose est : quelle est l'équation satisfaite par  $f$ , sachant que le système de particules sous-jacent obéit à un certain modèle. Dans la littérature, le modèle qui répond à cette question est l'incontournable équation de Boltzmann.

### 2.2.2.1 Équation de Boltzmann

Nous présentons ici une forme simplifiée de l'équation de Boltzmann.

EXEMPLE 2.2.2. Équation de Boltzmann



---

C'est une équation intégro-différentielle (2.9) qui décrit l'évolution de la densité  $f(t, x, v) \geq 0$ . Elle est basée sur la théorie de la dynamique des sphères dures (voir Annexes 6.2).

$$\frac{\partial f}{\partial t} + v \cdot \nabla_x f = Q(f, f), \quad (2.9)$$

où  $t \geq 0$ ,  $x \in \mathbb{R}^d$ ,  $v \in \mathbb{R}^d$ ,  $Q(f, f)$  est l'opérateur de collision qui modélise toute la mécanique du système : la source de production, le noyau de collisions des cellules. Cette équation peut être complétée par des conditions au bord, si la variable d'espace  $x$  est dans un sous-domaine de  $\mathbb{R}^d$ .

Si les particules sont soumises à une force  $F$ , l'équation (2.9) est remplacée par

$$\frac{\partial f}{\partial t} + v \cdot \nabla_x f + F \cdot \nabla_v f = Q(f, f). \quad (2.10)$$

Pour la modélisation de  $F$ , plusieurs situations sont possibles : soit  $F$  est une force extérieure opérant sur toutes les particules et auquel cas elle est donnée, soit  $F$  est une force auto-consistante représentant les interactions des particules. Dans ce dernier cas, il est possible de voir cette force auto-consistante comme la force créée par les particules qui agissent entre elles via l'équation (2.10).

Un exemple d'application de l'équation de Boltzmann est le transport d'énergie pour le calcul de dose en radiothérapie [Sempau *et al.*, 2000; Vassiliev *et al.*, 2010].

Dans le cas des applications sur les systèmes discrets, la modélisation à l'échelle mésoscopique consiste à suivre le système par groupes de populations de cellules ou de particules. Ce dernier cas sera développé en exemple dans notre première contribution (voir le chapitre 3).

### 2.2.3 Modèles macroscopiques

La modélisation macroscopique d'un système consiste à observer le système sur une échelle plus grande que l'échelle mésoscopique. Les inconnues sont obtenues par intégration de la fonction de distribution par rapport à la vitesse  $v$ . Les quantités

obtenues sont appelées les moments de la distribution  $f$  :

$$\rho(t, x) = \int f(t, x, v) dv, \quad (\text{la densité}) \quad (2.11a)$$

$$q(t, x) = \int v f(t, x, v) dv, \quad (\text{la densité d'impulsion}) \quad (2.11b)$$

$$W(t, x) = \int \frac{|v|^2}{2} f(t, x, v) dv, \quad (\text{la densité d'énergie}) \quad (2.11c)$$

La dynamique du système sera modélisée par des équations ou systèmes d'équations dont les inconnues sont données par les équations (2.11a), (2.11b) et (2.11c).

EXEMPLE 2.2.3. « Advection Reaction Equations »

Beaucoup de chercheurs en biomathématiques utilisent des modèles de la classe « [Advection Reaction Diffusion Equations \(ARDE\)](#) » sans la partie qui modélise la diffusion. Ces modèles sont souvent utilisés pour simuler l'évolution de phénomènes biologiques à multi-paramètres, en particulier la croissance tumorale. Une forme compacte de cette classe de modèles est donnée par :

$$\frac{\partial \rho}{\partial t}(x, t) + \nabla \cdot (v(x, t)\rho(x, t)) = \sum_{i=1}^n f_i(\rho(x, t), k_1, k_2, \dots, k_p) \quad (2.12)$$

où  $f_i$  modélise un phénomène  $i$  dépendant de la densité de cellules  $\rho$  et des paramètres  $k_i$  ( $i = 1, 2, \dots, n$ ), et où  $\nabla \cdot$  représente l'opérateur de divergence. L'équation (2.12) contient deux inconnues, la densité  $\rho$  et la vitesse  $v$ , elle doit donc être fermée, en général soit par une deuxième équation, soit par une relation liant la vitesse et la densité [Mi *et al.*, 2014; Saut *et al.*, 2014].

EXEMPLE 2.2.4. Modèle de diffusion

Une autre classe de modèles continus est celle des modèles de diffusion ; les modèles de cette classe s'écrivent sous la forme :

$$\frac{\partial \rho}{\partial t}(x, t) = \nabla \cdot (D(x)\nabla \rho(x, t)) + \sum_{i=1}^n g_i(\rho(x, t), a_1, a_2, \dots, a_p) \quad (2.13)$$

où  $D$  est un tenseur de diffusion,  $g_i$  modélise un phénomène  $i$  dépendant de la densité de cellules  $\rho$  et des paramètres  $a_i$  ( $i = 1, 2, \dots, n$ ),  $\nabla \cdot$  représente l'opérateur de divergence, et  $\nabla$  l'opérateur gradient (voir l'incontournable livre de Murray pour des exemples en biologie et en médecine [Murray, 2003]).

---

## 2.2.4 Domaine d'étude et conditions aux bords

Un des problèmes mathématiques à résoudre dans la modélisation consiste à imposer une condition initiale et des conditions aux limites sur l'équation ou le système d'équations principales. Résumons d'une façon globale les principaux cas.

### 2.2.4.1 Domaine d'étude du système

On s'intéresse souvent à des particules ou cellules confinées par des potentiels extérieurs mais aussi des parois ou des géométries particulières ( $x$  représente la position et  $v$  la vitesse).

On peut les classer en général en trois classes :

- Espace entier :  $x \in \mathbb{R}^d$  et  $v \in \mathbb{R}^d$ .

Il faut dans ce cas toujours faire attention aux problèmes de compacité car l'espace des positions est infiniment grand.

- Domaine borné régulier :  $x \in \Omega$ , un domaine de  $\mathbb{R}^d$  avec bord  $\partial\Omega$  régulier, et  $v \in \mathbb{R}^d$ .

Dans ce cas, le problème de compacité en position disparaît, mais il est toujours vrai en vitesse. Par contre, la prise en compte des réflexions aux bords introduit de nombreuses difficultés supplémentaires.

- Géométrie périodique.  $x \in \mathbb{T}^d$ , le tore de dimension  $d$ , et  $v \in \mathbb{R}^d$ .

Ce cas est le plus simple car on n'a pas de problèmes de bords, ni de problèmes de compacité en position. Il ne reste plus qu'à faire attention à la compacité en vitesse.

### 2.2.4.2 Conditions aux limites

Lorsque  $\Omega$  possède un bord, il faut (si possible) modéliser ce qui se passe au voisinage de ce bord.

Au niveau microscopique, l'interaction entre les cellules et les bords (ou limites) est modélisée phénoménologiquement par les conditions bien définies (exemple conditions de Maxwell).

Au niveau macroscopique, on peut obtenir trois types de comportements au bord : soit un freinage (représenté par la condition de Dirichlet), un glissement (représenté par la condition au limite de Navier), soit une combinaison de ces deux phénomènes (exprimée par une condition au bord mixte de Robin). Ce comportement dépend bien entendu de la nature du bord, mais aussi de la viscosité du milieu.

Au niveau mésoscopique, le problème est plus complexe. Dans le cas des collisions contre la paroi du dispositif,  $\partial\Omega = \overline{\Omega} \setminus \Omega$ . Si  $f$  est la densité de probabilité

### 2.3. Quelques exemples de modèles empiriques traditionnellement utilisés dans la modélisation mathématique de la croissance tumorale

introduite ci-dessus pour les modèles à l'échelle cinétique, on définit  $f^\pm$  les restrictions (encore notées  $f|_{\Sigma_+}$  et  $f|_{\Sigma_-}$ ) de  $f$  à  $\{(x, \nu) \in \partial\Omega \times \mathbb{R}^d; \pm \nu \cdot n(x) > 0\}$  où  $n(x)$  est la normale extérieure à  $\Omega$  ( $f^+$  est la trace sortante, et  $f^-$  la trace entrante). Les interactions des particules avec la paroi sont alors prises en compte par une relation liant  $f^-$  à  $f^+$  :

$$f^- = \mathcal{B}(f^+)$$

Le choix de l'opérateur  $\mathcal{B}$  dépend du comportement des particules le long de  $\partial\Omega$  (dans la modélisation de la croissance tumorale, le comportement des cellules aux bords va dépendre des organes qui se trouvent aux bords de la tumeur; si c'est de l'air qu'il y a aux bords, ou un muscle, ou encore de l'os, le comportement sera à chaque fois différent).

## 2.3 Quelques exemples de modèles empiriques traditionnellement utilisés dans la modélisation mathématique de la croissance tumorale

Les modèles traditionnels s'écrivent en général sous forme d'équations aux dérivées ordinaires et ont été obtenus de façon empirique; il en existe deux types : les modèles à une seule population et les modèles à plusieurs populations en interaction. Nous allons donner quelques exemples de chacun de ces deux types de modèles sans trop entrer dans les détails.

### 2.3.1 Modèles à une seule population

Notons  $P(t)$  l'effectif de la population de cellules à chaque instant  $t > 0$ , et par  $P(0)$  la taille initiale de la population. Considérons ensuite une fonction  $f \in C^1(\mathbb{R})$ , appelée fonction de croissance de la population (même si des cas de décroissance de la population ne sont pas exclus). L'établissement de ces modèles part de la relation :

$$P(t + \delta t) - P(t) = N_a(t, P(t)) \times \delta t - N_m(t, P(t)) \times \delta t \quad (2.1)$$

où  $N_a$  représente le nombre de naissances par unité de temps et  $N_m$  le nombre de morts par unité de temps. Ainsi en passant à la limite lorsque  $\delta t \rightarrow 0$ , on obtient la forme générale de ces modèles :

$$\begin{cases} P'(t) = f(t, P(t)), & \forall t \in [0, T[ \\ P(0) = P_0 \geq 0 \end{cases} \quad (2.2)$$

où l'hypothèse de régularité de  $f$  assure l'existence d'un intervalle de temps  $[0, T[$  (grâce au théorème de Cauchy-Lipschitz) sur lequel l'équation (2.2) admet une unique solution.

---

EXEMPLE 2.3.1. Modèle de Malthus ou modèle exponentiel (1798) [Adam et Bellomo, 2012]

On suppose dans ce modèle que les nombres de décès et de naissances sont proportionnels à la taille de la population. Ce qui permet de définir la fonction  $f$  de (2.2) par :

$$f(P(t)) = aP(t) - bP(t) = (a - b)P(t) \quad (2.3)$$

soit,

$$P'(t) = \lambda P(t), \quad \forall t \in [0, T[ \quad (2.4)$$

où  $a$  et  $b$  sont respectivement les taux de natalité et de mortalité. Une solution générale de (2.4) est donné par :

$$P(t) = P(0)e^{\lambda t} \quad (2.5)$$

EXEMPLE 2.3.2. Modèle de Verhulst ou modèle logistique (1833) [Vogels *et al.*, 1975]

Verhulst fait presque le même raisonnement que Malthus, mais tient compte du « phénomène de compétition », il suppose que le taux de mortalité augmente en fonction de la taille de la population. Ainsi, il définit la constante  $b$  dans (2.3), comme une fonction linéaire de la taille de la population :

$$b(P(t)) = b_0 + b_1 P(t)$$

et l'équation vérifiée par  $P$  est :

$$P'(t) = aP(t) + (b_0 + b_1 P(t))P(t), \quad \forall t \in [0, T[ \quad (2.6)$$

ou

$$P'(t) = \gamma P(t) \left( 1 - \frac{P(t)}{\Theta} \right), \quad \forall t \in [0, T[ \quad (2.7)$$

C'est la forme classique du modèle logistique.  $\gamma > 0$  est le taux de croissance de la population et  $\Theta > 0$ , est la capacité d'accueil du milieu où vit la population. Une solution générale de (2.7) est donnée par

$$P(t) = \frac{\Theta P_0 e^{\gamma t}}{\Theta + P_0 (e^{\gamma t} - 1)} \quad (2.8)$$

### 2.3. Quelques exemples de modèles empiriques traditionnellement utilisés dans la modélisation mathématique de la croissance tumorale

#### EXEMPLE 2.3.3. Modèle de Gompertz (1825)

Un troisième exemple classique est le modèle de Gompertz. Ce modèle (ou loi de mortalité de Gompertz-Makeham) établit que le taux de mortalité est la somme de termes indépendants de l'âge (termes de Makeham) et de termes dépendants de l'âge (fonction de Gompertz) [Brass, 1981]. Dans le cadre de la dynamique des populations (ce qui nous concerne particulièrement), ce modèle est défini par l'équation différentielle suivante (2.9) :

$$P'(t) = \rho P(t) \ln\left(\frac{K}{P(t)}\right), \quad \forall t \in [0, T[ \quad (2.9)$$

où  $\ln$  désigne le logarithme népérien,  $\rho > 0$  est le taux de croissance de la population et  $K > 0$  est la capacité d'accueil du milieu où vit la population. Les solutions de (2.9) sont sous la forme (2.10) appelée Loi de Gompertz.

$$P(t) = K e^{\ln\left(\frac{P_0}{K}\right) e^{-\rho t}} \quad (2.10)$$

Les modèles présentés ci-dessus font partie des modèles empiriques les plus simples (au sens conception). Ils font l'hypothèse qu'il n'existe qu'un seul type de population, alors que dans la réalité ceci est généralement faux. Pour cette raison, nous allons donner aussi quelques exemples de modèles à plusieurs populations.

#### 2.3.2 Modèles à plusieurs populations en interaction

Ce sont des modèles dont les équations fondamentales sont aussi sous la forme (2.2), mais ici, l'inconnue  $P = (P_1, P_2, \dots, P_d)$  est un vecteur de  $\mathbb{R}^d$  ( $d \geq 2$ ). La fonction  $f = (f_1, f_2, \dots, f_d) \in C^1(\mathbb{R}^d, \mathbb{R}^d)$ , décrit la croissance de chaque population et les interactions entre populations. Comme précédemment, sous l'hypothèse de régularité de la fonction  $f$ , le théorème de Cauchy-Lipschitz garantit l'existence d'un intervalle de temps  $[0, T[$ , sur lequel une solution unique existe.

#### EXEMPLE 2.3.4. Modèles de Lotka (1925), et Volterra (1926)

Ce sont des modèles qui décrivent les interactions entre deux populations : une population de proies ( $P_1$ ), et une population de prédateurs ( $P_2$ ). Ces modèles se présentent en général sous la forme :

$$\begin{cases} P_1'(t) = g_1(P_1(t)) - h_1(P_1(t), P_2(t)), & \forall t \in [0, T[ \\ P_2'(t) = g_2(P_2(t)) - h_2(P_1(t), P_2(t)), & \forall t \in [0, T[ \\ P(0) = (P_1(0), P_2(0)) \end{cases} \quad (2.11)$$

avec  $h_i \geq 0$ , régulières et qui définissent les interactions et  $\frac{\partial h_i}{\partial P_1}, \frac{\partial h_i}{\partial P_2} \geq 0$  pour  $i = 1, 2$ .

EXEMPLE 2.3.5. Modèle à deux classes de populations : Gyllenberg et Webb

En 1989, Gyllenberg et Webb ont proposé un autre modèle de croissance tumorale à deux classes de population [Richard-Fiardo *et al.*, 2012] : une classe formée par les cellules proliférantes ( $P$ ), et une classe de cellules quiescentes ( $Q$ ). Les cellules proliférantes se reproduisent et meurent avec un taux de croissance spécifique (taux de natalité moins taux de mortalité)  $b > 0$ , et peuvent devenir quiescentes. Les cellules quiescentes ne peuvent pas se reproduire mais ont la possibilité de proliférer à nouveau. La mort des cellules est décrite par un paramètre de mortalité  $\mu > 0$ . La taille totale  $N$  de la tumeur est la somme des cellules proliférantes et quiescentes. Le modèle est donné par le système suivant :

$$\begin{cases} P'(t) = [b - r_0 N(t)] P(t) + r_i N(t) Q(t) \\ Q'(t) = r_0 N(t) P(t) - [r_i N(t) + \mu] Q(t) \\ N(t) = P(t) + Q(t) \\ P(0) = P_0 > 0, Q(0) = Q_0 \geq 0 \end{cases} \quad (2.12)$$

où les fonctions  $r_0$  et  $r_i$  modélisent le passage d'un état à un autre et vice versa, selon la taille totale de la tumeur.

## 2.4 Modèles mathématiques de l'évolution d'une tumeur basés sur l'imagerie médicale

Quand il s'agit d'exploiter des images cliniques, les modèles mathématiques utilisés peuvent être divisés en deux grandes catégories que l'on rencontre souvent dans la littérature : les modèles cellulaires ou microscopiques qui décrivent des cellules individuelles, et les modèles macroscopiques décrivant les changements observés directement sur les images médicales (IRM, PET/CT, etc.). Les objectifs de cette utilisation de modèles physico-mathématiques et informatiques sont d'obtenir des informations utiles sur la biologie tumorale, et d'établir des prédictions d'évolution et de réponse à un traitement [Elazab *et al.*, 2017; Hallac *et al.*, 2016] [Rockne *et al.*, 2009; Hathout *et al.*, 2016].

Cependant, la littérature foisonne de modèles théoriques très intéressants mais qui ne sont pas appliqués à l'exploitation des données médicales. Parmi eux, on peut citer :

- des modèles d'évolution temporelle, en général ce sont ceux qui traitent de quantités telles que le nombre de cellules tumorales [De Pillis *et al.*, 2005] ou

le volume de la tumeur [Benzekry *et al.*, 2014; Mellal *et al.*, 2016] ;

- des modèles d'évolution spatio-temporelle de la tumeur [Ribba *et al.*, 2006; Powathil *et al.*, 2013].

Comme les modèles proposés dans cette thèse traitent de la réponse d'une tumeur à la radiothérapie, nous jugeons important de décrire quelques modèles dans ce contexte, le but étant de mieux en comprendre les enjeux et les limites. Cette description sera divisée en trois parties : les modèles d'évolution temporelle, spatio-temporelle et les modèles d'angiogenèse.

### 2.4.1 Modèle d'évolution temporelle basée sur des données cliniques

Nous présentons dans cette sous-section une revue rapide de quelques modèles de prédiction de la réponse d'une tumeur à la radiothérapie.

#### 2.4.1.1 Évolution du volume

Un exemple intéressant de modèle temporel de prédiction de la réponse d'une tumeur à la radiothérapie est celui de [Belfatto *et al.*, 2016]. C'est une étude qui a proposé un modèle mathématique d'évolution temporelle prenant en compte l'évolution des volumes de tumeurs actives (on parlera de volumes actifs), inactives (volumes inactifs) et nécrotiques. Dans leur étude, les auteurs ont proposé un modèle macroscopique de la croissance tumorale et de la réponse aux rayonnements. Trois dynamiques tumorales différentes ont été modélisées : 1) une première dynamique, nommée « volume actif ( $V_a$ ) », mettant en évidence la croissance de la tumeur non endommagée ; 2) une seconde dynamique, nommée « volume inactif ( $V_i$ ) », qui est la fraction du volume actif altérée par le traitement ; 3) et une troisième dynamique, nommée « le volume nécrotique ( $V_n$ ) », qui est la partie du volume inactif nécrosée en permanence et subissant une réabsorption. Le repeuplement, c'est-à-dire la dynamique de  $V_a$  est représentée par la fonction de Gompertz :

$$V_a(t+1) = V_a(t) \cdot \left( 1 + a_G \cdot \ln \left( \frac{k_a}{V_a(t)SF} \right) \right) \cdot SF \quad (2.13)$$

où  $a_G$  est le taux de croissance et  $k_a$  la capacité de charge, cette dernière correspond à la taille maximale du volume actif.  $SF$  représente la fraction de survie après irradiation et son expression est :

$$SF = e^{-\alpha(pO_2) \cdot \left( d(t) + \frac{d(t)^2}{10} \right)} \quad (2.14)$$



où  $d(t)$  représente la dose d'irradiation pendant le traitement, nulle s'il n'y a pas de traitement.  $\alpha$  ( $Gy^{-1}$ ) est un coefficient de radio-sensitivité (voir [Belfatto *et al.*, 2016] pour son expression).

La dynamique du volume inactif  $V_i$  représentant les cellules altérées de façon irréversible et qui ne contribuent plus à la croissance tumorale est donnée par :

$$V_i(t+1) = (1-r) \cdot V_a \cdot (1-SF) \quad (2.15)$$

où le paramètre  $r$  représente le pourcentage de cellules qui vont mourir le premier jour, alors que  $1-r$  est la fraction de cellules qui ont survécu un à deux jours après l'irradiation.

La partie de volume nécrotique ( $V_n$ ), intégrant l'apoptose cellulaire instantanée et la mort retardée de la partie tumorale inactivée par la dose du jour précédent a été modélisée par une décroissance exponentielle :

$$V_n(t+1) = V_n \cdot e^{-\frac{\ln 2}{T_{1/2}}(t-t_r)} + V_i \cdot e^{-\frac{\ln 2}{T_{1/2}}} + r V_a \cdot (1-SF) \cdot e^{-\frac{\ln 2}{T_{1/2}}} \quad (2.16)$$

Dans leur approche, les auteurs ont supposé que la dynamique de la pression en oxygène dans le milieu ( $pO_2$ ) suit aussi une évolution temporelle via l'expression :

$$pO_2(t+1) = w \cdot e^{\ln\left(\frac{pO_2(t)}{w}\right)e^{-\lambda}} \quad (2.17)$$

avec  $w = p\hat{O}_2 \left( \frac{k_a - V_a(t+1)}{V_a(0)} \right)$ , une valeur asymptotique variant dans le temps.  $p\hat{O}_2$  représente le niveau maximal d'oxygénation réalisable,  $\lambda$  est le taux de variation de  $pO_2$ .

L'apprentissage des paramètres du modèle ( $a_G, k_a, r, \lambda, pO_2(0), T_{1/2}$ ) a été basé sur des images tomodensitométriques à faisceau conique et utilisant une base de 13 patients atteints de cancer du col utérin. Après la radiothérapie externe, tous les patients ont subi une curiethérapie interne (quatre à cinq séances). Tous les patients ont été traités entre 2010 et 2012 à l'Institut Européen d'Oncologie (IEO, Milan, Italie). Les patients ont reçu jusqu'à 50,4Gy en 23 à 28 fractions avec un calendrier de cinq jours par semaine (voir le tableau I). Les images ont été acquises au moyen d'un système « [Cone Beam Computed Tomography \(CBCT\) kV](#) » avec une dimension de voxel de  $0,87 \times 0,87 \times 3mm^3$ .

Les auteurs ont utilisé l'algorithme génétique [Whitley, 1994] de matlab pour estimer les paramètres du modèle au cours du traitement. La méthodologie développée dans leur travail [Belfatto *et al.*, 2016] est très intéressante surtout du point de vue pratique car les données de cette étude, très limitées, posent un problème pour l'apprentissage des paramètres. En effet, le modèle proposé contient 6 paramètres avec une base de données de 13 patients. Ceci rend difficile l'apprentissage des paramètres et donc constitue une limite pour la prédiction. Un autre problème qu'on peut souligner dans le modèle concerne la dynamique de la  $pO_2$ . En effet, les

auteurs n'ont pas considéré la variation spatiale de la pression partielle d'oxygène (eq. 2.17). Cette considération n'est pas optimale car elle ne décrit pas suffisamment l'angiogenèse qui est un phénomène important dans la croissance tumorale.

Le modèle précédent décrivait le volume d'une tumeur, nous présentons dans la sous-section suivante, un cas de modélisation du nombre de cellules tumorales.

### 2.4.1.2 Évolution du nombre de cellules tumorales

Pour réaliser un plan de traitement plus efficace en radiobiologie, les radiobiologistes ont besoin de comprendre les facteurs qui influent sur le contrôle de la tumeur. Les auteurs des travaux que nous allons brièvement décrire dans cette sous-section ont proposé un modèle mathématique de la dynamique tumorale [Campbell *et al.*, 2008] qui apporte des informations sur les facteurs prédictifs de la radiosensibilité des tumeurs. Dans cette étude, un modèle différentiel dépendant du temps et incorporant des marqueurs biologiques du cancer est présenté pour décrire : 1) la croissance tumorale pré-traitement et 2) la réponse au rayonnement et la récurrence.

Les données de leur étude ont été acquises au « London Regional Cancer Program », et concernent un patient présentant un cancer du côlon métastasé au foie. Ce cas s'accompagne d'un ensemble très complet de données sur les enzymes hépatiques provenant de tests sanguins hebdomadaires effectués sur une période de plus de 450 jours. Il y avait trois lésions visibles au scanner. Deux de ces lésions qui ont été les premières à présenter une croissance rapide ont été rapidement irradiées. Le patient a reçu 60 Gy en 15 fractions sur une période de 23 jours. Les lésions traitées ont diminué de taille après la radiothérapie. Alors que la troisième lésion non traitée, initialement non menaçante, a continué sa croissance et a finalement causé la mort. La chimiothérapie a été administrée pendant toute la durée de l'étude.

Les auteurs ont utilisé le modèle de la croissance Gompertzienne (2.18) pour décrire la croissance tumorale pré-traitement. Dans ce modèle,  $N$  désigne la population de cellules tumorales,  $N_G$  une valeur positive de transition et on introduit un terme de délai de temps explicite  $T_g$  pour démontrer comment la régulation par la compétition et le contrôle paracrine (un mode de signalisation cellulaire impliquant des messagers chimiques qui agissent dans le voisinage de la cellule qui les a synthétisés [Clelland et Peng, 2009]) pourraient dépendre de la population à un moment antérieur. L'équation qui traduit l'évolution du nombre de cellules tumorales est :

$$\begin{cases} \frac{dN(t)}{dt} = r_g N(t), & N < N_G \\ \frac{dN(t)}{dt} = r_g N(t) \ln\left(\frac{N_\infty}{N(t - T_g)}\right), & N \geq N_G \end{cases} \quad (2.18)$$

où  $r_g$  est le taux de croissance initial pendant la phase exponentielle. Dans la phase de croissance Gompertzienne, ce taux a été modifié par le terme logarithme qui engendre un retard du taux de croissance initial. En effet, d'après les auteurs et [Murray, 2003], les retards permettent à la population de dépasser sa capacité de charge, avant que la compétition n'inverse la croissance, produisant ainsi un effet d'oscillation.

L'effet de la radiothérapie est géré par un terme de destruction cellulaire réaliste qui inclut un changement de sensibilité tumorale dépendant du volume. En général, un délai entre la fin de la radiothérapie et le début de la repopulation tumorale est observé. Dans leur modèle, les auteurs ont modélisé cet effet explicitement dans le terme de mort cellulaire par une constante  $\tau$  d'une manière similaire au retard de régulation précédemment mentionné. Ce retard entraîne la poursuite des effets de rayonnement au-delà du moment où le rayonnement lui-même a été arrêté :

$$\frac{dN(t)}{dt} = r_g N(t) \ln\left(\frac{N_\infty}{N(t)}\right) - \frac{U_{rad} N(t)}{\ln\left(\frac{N_\infty}{N(t-\tau)}\right) + 1}, \quad 0 \leq t \leq T_{rad} \quad (2.19)$$

où  $T_{rad}$  est la durée de la période pendant laquelle la radiothérapie est utilisée comme traitement ( $T_{rad} = 23$  jours dans le cas de ce modèle). Le terme de croissance tumorale est le même que dans l'équation (2.18), et le terme de destruction de la tumeur a été modélisé dans le même esprit que la croissance Gompertzienne. La sensibilité de rayonnement efficace était donnée par :

$$u_{eff} = \frac{u_{rad}}{\ln\left(\frac{N_\infty}{N(t)}\right) + 1}, \quad (2.20)$$

avec  $N(t) \rightarrow N_\infty$ ,  $u_{eff} \rightarrow u_{rad}$  et la destruction des cellules devient une décroissance exponentielle. Ainsi au fur et à mesure que le traitement progresse,  $N(t)$  et la sensibilité effective au rayonnement diminuent. Ce qui décrit bien la modélisation de la mort rapide des cellules les plus sensibles et laissant aussi derrière elles des cellules de plus en plus résistantes aux radiations (les cellules hypoxiques).

Pour le post-traitement, une repopulation Gompertzienne accélérée retardée a été employée. En raison des effets de rayonnement, de la réparation et le temps de réoxygénation requis par la tumeur et aussi de sa vascularisation, l'augmentation de la population peut ne pas se produire pour un certain temps après la fin du rayonnement. De plus, comme le décrit [Fenwick, 2006], il y a un décalage causé par le besoin de déplétion cellulaire avant le repeuplement. Ce délai avant le repeuplement est le plus observable de tous les retards qui agissent sur la population, et est inclus dans le modèle via le terme de mort cellulaire au cours de la radiothérapie. Cette repopulation de tumeur est également décrite par une expression gompertzienne :

$$\frac{dN(t)}{dt} = r_a N(t) \ln\left(\frac{N_\infty}{N(t)}\right) \quad (2.21)$$

où  $r_a$  est le taux de croissance des cellules qui ont survécu à la radiothérapie.

L'ajustement des paramètres pour une bonne prédiction du modèle a été fait en utilisant divers niveaux d'enzymes hépatiques, considérées comme marqueurs de la croissance tumorale du foie métastatique (chez un patient atteint de cancer du foie). Un modèle de population de clonogène tumoral a aussi été décrit et, dans cette étude, chaque enzyme est couplée à la même population tumorale et sert de substitut à la tumeur. Pour modéliser la dynamique de ces enzymes au niveau du foie pendant le traitement, les auteurs ont décrit leurs processus de fonctionnement. En effet, comme de nombreux organes, le foie contient des marqueurs biochimiques qui changent de concentration en réponse à un dommage tissulaire ou à une invasion. Dans le foie, il existe un groupe de cinq biomarqueurs couramment mesurés. Quatre d'entre eux sont des enzymes, à savoir : la phosphatase alcaline (AP), l'alanine aminotransférase (ALT), l'aspartate aminotransférase (AST) et la gamma glutamyl transpeptidase (GGT). Le cinquième marqueur, la bilirubine, est un produit final provenant d'une voie de dégradation des globules rouges. Bien que l'homéostasie agisse pour équilibrer les niveaux d'enzymes, lorsqu'elles sont en concentration excessive, ces marqueurs sont libérés dans le sang. Cela se produit par simple diffusion, en raison de la perméabilité de la membrane hépatique et des surfaces cellulaires des sels des voies biliaires [Giannini *et al.*, 2005]. Les deux enzymes aminotransférases fonctionnent en réponse à une lésion cellulaire normale, et sont donc produites en excès par rapport à l'invasion de quantité qui tue le tissu normal. Les deux autres marqueurs enzymatiques répondent aux lésions occupant l'espace, ce qui rend leur activité directement liée à la taille de la population de cellules tumorales. Une intrusion entraîne la production de ces quatre enzymes en excès. La bilirubine apparaît à un taux constant dans le foie et est excrétée par les voies biliaires, et peut donc s'infiltrer dans la circulation sanguine lorsque la voie biliaire est obstruée par une lésion [Knight et Wood, 2005]. Toutes les enzymes sont soumises à un seuil par lequel les conditions homéostatiques empêchent l'élévation des niveaux d'enzymes, jusqu'à ce que l'invasion atteigne une certaine ampleur. Il s'agit d'un effet de seuil agissant sur la concentration de bilirubine, par lequel le taux de bilirubine ne commence à augmenter que lorsque l'écoulement dans les voies biliaires a diminué de moitié [Giannini *et al.*, 2005].

Ces seuils,  $N_{thresh}$ , estimés égaux pour toutes les enzymes et différents pour la bilirubine, sont pris en compte dans la solution du modèle par une fonction de Heaviside [Campbell *et al.*, 2008]. Les auteurs ont émis l'hypothèse que le taux avec lequel il y a un excès de formes est linéairement proportionnel à la population de cellules tumorales. La constante de proportionnalité pour le  $i$ ème marqueur est donnée par le paramètre  $P_i$ . Ainsi la dynamique de la  $i$ ème concentration d'enzyme,

$C_i(t)$ , a été décrite pour chaque période en utilisant l'équation :

$$\begin{cases} \frac{dC_i(t)}{dt} \approx 0, & N < N_{thresh} \\ \frac{dC_i(t)}{dt} = P_i N(t) - D_i C_i(t), & N \geq N_{thresh} \end{cases} \quad (2.22)$$

où  $D_i$  est le taux d'élimination d'une enzyme.

Les paramètres décrivant la population tumorale sont communs à toutes les enzymes, tandis que  $P_i$  et  $D_i$  sont spécifiques. La concentration de bilirubine dépend d'une sous-population de la tumeur : la partie bloquant le canal biliaire.

Les auteurs ont comparé leurs résultats de simulation aux niveaux d'enzymes mesurés en minimisant l'erreur moyenne au carré. Des exemples de résultats concernant les paramètres du modèle sont : le taux de croissance avant le traitement (0,52% par jour), la destruction par irradiation fractionnelle pour la dose prescrite de 60 Gy pour 15 fractions (42% par jour), et le taux de repopulation de la tumeur de 2,9% par jour. Ces résultats préliminaires ont fourni aux auteurs une base pour tester le modèle sur une plus grande série de patients ainsi qu'une application des marqueurs biologiques pour améliorer l'efficacité de la radiothérapie en déterminant la dynamique tumorale sous-jacente.

Le modèle que l'on vient de présenter aborde en profondeur l'aspect biologique de la tumeur mais souffre d'un manque de données biologiques. Par exemple, les paramètres tumoraux ont été déterminés en n'utilisant que des données enzymatiques. D'après les auteurs, en dehors de la bilirubine, il est impossible de distinguer plusieurs lésions par le modèle. Ils ont à cet effet remarqué que l'imagerie peut être utile pour améliorer la capacité de distinction des effets de lésions individuelles. Une autre lacune du modèle proposé est qu'il n'est pas spatialisé, ce qui influence l'estimation des paramètres et n'a pas permis aux auteurs de les interpréter correctement : la diffusion des enzymes est spatiale. D'autres limites telles par exemple l'absence de facteurs d'interaction génomique dans le modèle ont été suggérées par les auteurs, qui ont finalement conclu qu'aucun modèle mathématique de la biologie du cancer ne peut tenir compte de toutes les influences biologiques possibles.

### 2.4.1.3 Deux cas de modèles stochastiques

Nous présentons dans cette partie deux exemples de modèles basés sur une approche stochastique. Ce sont des modèles qui représentent les comportements des éléments du système par des variables aléatoires discrètes. Un exemple très courant est l'utilisation des chaînes de Markov pour étudier la dynamique de ces systèmes aléatoires.

EXEMPLE 2.4.1. Modèle de réponse tumorale basé sur le cycle cellulaire et utilisant des images TEP FDG [Titz et Jeraj, 2008]

Dans [Titz et Jeraj, 2008], les auteurs soulignent le fait que bien que quelques modèles microscopiques tiennent compte de certains aspects biologiques et physiologiques (par exemple [Pogue *et al.*, 2001]), beaucoup de publications souffrent du manque d'accès à des informations biologiques fondamentales. Par exemple, pour comparer quantitativement les résultats simulés et les données cliniques réelles, les mesures cliniques des paramètres biologiques utilisés sont cruciales [Sansone *et al.*, 2001].

Une solution est d'adapter les échelles de modélisation pour pouvoir exploiter les données accessibles. Par exemple, contrairement aux modèles microscopiques, les modèles macroscopiques ne tiennent pas compte en général de la dynamique ou des comportements individuels des cellules tumorales, mais plutôt de l'évolution tissulaire de la tumeur en décrivant les changements spatio-temporels locaux, qui sont eux mesurables. Dans [Titz et Jeraj, 2008], ces modèles ont été mis en œuvre sur la base d'équations aux dérivées partielles et ont été étendus pour modéliser localement les densités de vaisseaux sanguins alternatifs, la diffusion des nutriments et les thérapies cytotoxiques [Kohandel *et al.*, 2007; Powathil *et al.*, 2007].

Ce problème des données hétérogènes et inaccessibles pousse donc à s'intéresser à des modèles hybrides ou multiéchelles [Ribba *et al.*, 2006; Jiang *et al.*, 2005]. Le principal avantage de ces modèles est leur capacité à combiner avec succès des modèles mathématiques et des données expérimentales, avec l'incorporation de différentes échelles physiques. Par exemple, dans [Titz et Jeraj, 2008], l'objectif est de concevoir et mettre en œuvre un modèle de calcul capable d'incorporer des informations anatomiques et biologiques spécifiques au patient en plus de paramètres biologiques spécifiques à la tumeur. Les auteurs ont donc développé un modèle de tumeur multi-échelles utilisant des variables d'entrée spécifiques à une lignée cellulaire et des paramètres cinétiques cellulaires dérivés des données d'imagerie TEP/CT avant traitement. Ces données (images TEP/CT) permettent la visualisation non invasive d'informations physiologiques spatialement hétérogènes. Ces données peuvent également fournir l'imagerie des paramètres thérapeutiques tels que l'activité de prolifération, l'oxygénation tissulaire et l'activité angiogénique. Les auteurs ont proposé un modèle stochastique à l'échelle cellulaire utilisant des paramètres issus des études précliniques et cliniques. Le concept du modèle est basé sur le principe de la division cellulaire illustré par la figure 2.2.  $G_1$ ,  $S$ ,  $G_2$  et  $M$  représentent les différentes phases du cycle cellulaire.

D'une façon générale, le cycle cellulaire comporte deux points de contrôle majeurs : (a) le point de contrôle  $G_1/S$  à la fin du premier intervalle d'activité ( $G_1$ ) avant que la cellule n'entre dans la phase  $S$  (synthèse d'ADN) et b) le point de contrôle  $G_2/M$  avant que la cellule n'entre dans la phase mitotique. Les contrôles au niveau de ces deux points sont représentés par un processus aléa-

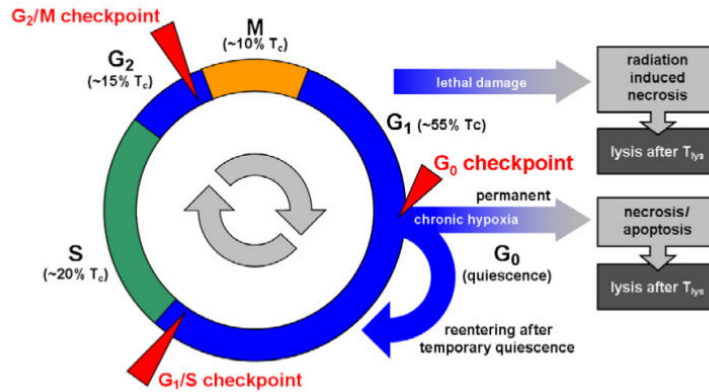


FIGURE 2.2 – Illustration schématique du cycle cellulaire proposé dans [Titz et Jeraj, 2008].

toire décidant si la cellule se divise ou non en fonction de la pression partielle d’oxygène ( $pO_2$ ). La loi de division utilisée est :

$$p = P(pO_2) = C \cdot \exp(-\exp(-B(pO_2 - M_f))) \quad (2.23)$$

Où  $C$  est l’asymptote supérieure,  $B$  est le taux de croissance et  $M_f$  est le point d’inflexion (la valeur de  $pO_2$  au point d’inclinaison maximum).

Sur la base de cette relation, une cellule se divise avec la probabilité  $P(pO_2)$ . L’oxygénation cellulaire sert à connaître l’état de la cellule (prolifération ou quiescence par exemple) et elle est directement dérivée des scanners TEP [18F]FLT [Been *et al.*, 2004] et [61Cu] Cu-ATSM [Vāvere et Lewis, 2007]. L’apoptose et la lyse cellulaire sont quant à elles traitées de manière simplifiée et les auteurs supposent qu’après la mort cellulaire les masses cellulaires sont brisées et évacuées de la tumeur dans les 5 jours.

La réponse des cellules après radiothérapie est également modélisée : les dommages sur l’ADN induits par les radiations sont associés à une fonction qui indique si des réparations de la cellule endommagée peuvent être effectuées ou non en fonction du niveau de  $pO_2$  :

$$P(D, pO_2) = \exp\left(-\alpha D \cdot OMF(pO_2) \cdot \left(1 + \frac{\beta}{\alpha} \cdot D \cdot OMF(pO_2)\right)\right) \quad (2.24)$$

où  $\alpha$  et  $\beta$  sont des paramètres de radiosensibilité,  $D$  est la fraction de dose journalière de radiothérapie, OMF (Oxygen-dependent Modification Factor) est défini à l’aide du rapport d’amélioration d’oxygène (Oxygen Enhancement Ratio(OER)) [Palcic et Skarsgard, 1984] :

$$OER(pO_2) = \frac{m \cdot pO_2 + K}{pO_2 + K} \quad (2.25)$$

$m$  désignant le rapport maximum et  $K$  la  $pO_2$  à la moitié lorsque l'OER augmente de 1 à  $m$ . Ce dernier OER étant lui-même défini comme :

$$OMF(pO_2) = \frac{OER(pO_2)}{m} \quad (2.26)$$

En plus des points de contrôle susmentionnés, un point de contrôle de la phase  $G_1$  a été mis en place dans le modèle pour tenir compte d'une phase de non-division en dehors du cycle cellulaire. Si la cellule subit un manque important d'oxygène, elle passe en phase de quiescence, notée  $G_0$ . Dans ce modèle, une cellule quiescente subit une apoptose après avoir échoué à se réoxygéner dans le délai maximum autorisé.

Afin d'ajuster le modèle à une tumeur spécifique, les auteurs ont utilisé des paramètres de la littérature et des paramètres issus des expériences pré-cliniques *in vivo*. Il s'agit spécialement des coefficients de radiosensibilité, du temps du cycle cellulaire et de la distribution initiale de la phase du cycle cellulaire. Les autres paramètres sont adaptés aux valeurs publiées dans la littérature, voir le tableau 1 dans [Titz et Jeraj, 2008].

Une chose notable dans ce travail est l'utilisation de données cliniques assez poussées. En effet, un total de trois balayages TEP/CT pré-thérapie d'un patient *H&N* (Cancer de la tête et du cou (Head and Neck)) ont été réalisés et, dans chaque cas, l'imagerie TEP a commencé avec un scanner [18F]FDG afin de détecter les altérations du métabolisme du glucose. Après une injection intraveineuse d'environ  $15mCi$  de [18F]FDG ( $t_{1/2} = 110min$ ), les données d'émission de TEP ont été acquises pendant 30 min en mode statique. De plus, un scanner TEP [61Cu]Cu-ATSM ( $t_{1/2} = 3,33h$ , activité injectée  $4mCi$ ) et un scanner TEP[18F]FLT ( $t_{1/2} = 110min$ , activité injectée  $6,55mCi$ ) ont été menés. Dans le cas du Cu-ATSM[61Cu], un scanner TEP statique de 30 min a été effectué 3 h après injection. Une TDM dynamique de 90 min a été réalisée après injection de [18F]FLT. Des images TEP/CT corrigées ont été reconstruites sur le scanner clinique en utilisant un algorithme de OSEM2D [Reilhac *et al.*, 2008] avec deux itérations et une taille de voxel de  $0,391 \times 0,391 \times 0,425 \cdot (0,065cm^3)$ .

Après simulation, le modèle a permis d'obtenir différents résultats dont la mise en exergue de l'influence de l'oxygène sur la réponse thérapeutique et la capacité du modèle à prendre en compte la réoxygénation survenant au cours du processus d'irradiation. Les auteurs ont constaté que les cellules hypoxiques ont nécessité des doses significativement plus élevées pour atteindre la même fraction de survie que les cellules oxygénées. D'autre part, les auteurs ont montré que l'application d'une distribution de doses uniformes sans tenir compte de l'hétérogénéité tumorale aboutit à une fraction de survie plus élevée dans les sous-populations hypoxiques.

Ce modèle est très riche et a d'ailleurs initié la première contribution présentée dans ce manuscrit ; cependant, il se heurte aussi à certaines limites. Il ne modélise pas les variations physiques de la tumeur, par exemple sa croissance



ou son rétrécissement. Le modèle est un modèle microscopique, ce qui pourrait causer des problèmes de complexité de calcul. En effet, la simulation se fait cellule par cellule et comme on en trouve  $10^6$  par  $mm^3$ , avec un nombre très important de cellules dans le tissu tumoral (en fonction du nombre de voxels), le temps de simulation peut être très long. En outre, la transition entre les données à l'échelle microscopique et celles à l'échelle macroscopique pour la construction des images simulées n'a pas été précisée dans l'article. Il serait intéressant de proposer une échelle intermédiaire pour diminuer les erreurs d'approximations (causes de perte d'informations), ce que nous allons faire par la suite.

EXEMPLE 2.4.2. Modèle Markovien de réponse cellulaire à la radiothérapie [Keinj *et al.*, 2011]

Les auteurs de l'étude présentée dans cet exemple décrivent le comportement d'une cellule pendant le traitement. Ils supposent qu'une cellule contient  $p_v$  points vitaux radiosensibles qui sont les cibles des radiations. Une cellule meurt si les  $p_v$  cibles sont détruites, sinon elle est dans un état inactif. Notons  $\{0, 1, \dots, p_v\}$  l'ensemble des états dans lesquels peut se trouver une cellule, considérons alors une chaîne de Markov  $X_i$  qui modélise la réponse d'une cellule au traitement, de matrice de transition  $\Pi$  (cette matrice modélise les effets dus aux rayonnement ainsi que les effets de réparation cellulaires) :

$$\Pi(l, k) = Pr(X_{i+1} = k | X_i = l), \quad 0 \leq l, k \leq p_v$$

On commence alors par calculer les probabilités associées uniquement aux fractions de dose de rayonnement : notons  $P(l, k)$  la probabilité qu'une cellule en état  $l$  passe à l'état  $k$  sous l'effet du rayonnement. On suppose qu'une cible est atteinte avec une probabilité  $q$  et que les cibles sont atteintes de façon indépendante. Les auteurs montrent que :

$$P(l, k) = \begin{cases} \binom{p_v - l}{k - l} q^{k-l} (1-q)^{p_v-k}, & l \leq k \\ 0, & k < l \end{cases} \quad (2.27)$$

La matrice  $\mathbf{P}$  suivante représente tous les cas possibles :

$$\mathbf{P} = \begin{pmatrix} (1-q)^{p_v} & \binom{p_v}{1} q (1-q)^{p_v-1} & \dots & q^{p_v} \\ 0 & (1-q)^{p_v-1} & \dots & q^{p_v-1} \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ 0 & 0 & \dots & q \\ 0 & 0 & \dots & 1 \end{pmatrix} \quad (2.28)$$

Puis on modélise le processus de réparation des lésions causées par l'irradiation entre deux doses consécutives. En notant  $r$  la probabilité qu'une cible atteinte se réactive, et en supposant que les cibles inactives sont indépendamment réparées, les auteurs montrent que la probabilité qu'une cellule en état  $l \leq p_v - 1$  se retrouve à l'état  $k$  si  $l - k$  cibles inactives sont réparées est :

$$R(l, k) = \begin{cases} \binom{l-k}{l} r^{l-k} (1-r)^k, & k \leq l \\ 0, & l < k \end{cases} \quad (2.29)$$

La matrice  $\mathbf{R}$  qui représente les probabilités de tous les cas de réparations possibles est donnée par :

$$\mathbf{R} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ r & 1-r & 0 & \dots & 0 \\ r^2 & \binom{2}{1} r (1-r) & (1-r)^2 & \dots & 0 \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 1 \end{pmatrix} \quad (2.30)$$

En associant la modélisation des effets rayonnements et des réparations des lésions, la matrice de transition devient :

$$\mathbf{\Pi} = \mathbf{PR} \quad (2.31)$$

Notons que contrairement au modèle précédent, le modèle présenté dans cet exemple n'a pas été confronté à des données cliniques, aussi reste-t-il relativement théorique (on trouve plus de détails dans la thèse de Roukaya Keinj [Keinj, 2012]).

Il est important de remarquer que les deux modèles d'évolution temporelle présentés dans cette sous-section ne tiennent pas compte de la dimension spatiale. Ceci pose par exemple des problèmes de localisation de la tumeur ou de variation

---

de son volume. Une conséquence est que ces modèles n'exploitent pas efficacement les informations contenues dans les images cliniques. Heureusement, il existe aussi dans la littérature de nombreux modèles qui tiennent compte de l'aspect spatial. Nous présentons quelques exemples dans la sous-section suivante.

### 2.4.2 Modèles spatio-temporels : application à des données cliniques

L'objectif principal de la modélisation mathématique en cancérologie étant de comprendre la croissance tumorale, il est naturellement important de tenir compte des variations spatiales de celle-ci. C'est pourquoi de nombreux modèles spatio-temporels ont été proposés pour répondre à ce problème de morphologie. Certains auteurs se sont par exemple intéressés à la modélisation de la dynamique de la taille d'une colonie de cellules tumorales [Barbolosi *et al.*, 2009], d'autres ont considéré des modèles de populations structurées par l'âge, comme dans où les auteurs ont proposé un modèle avec contrôle de la mort cellulaire (apoptose) et de la transition entre les phases pendant le cycle cellulaire, cherchant particulièrement à déterminer si ces modèles mathématiques peuvent permettre d'expliquer la croissance démographique plus rapide chez les cellules cancéreuses par la perte de contrôle du rythme circadien. Certains auteurs se sont intéressés à d'autres comportements comme les déformations mécaniques des tumeurs [Pathmanathan *et al.*, 2004], la migration ou l'invasion des cellules tumorales [Stein *et al.*, 2007; ETCHEGARAY *et al.*, 2016]. Beaucoup d'autres modèles mathématiques constituent la littérature (par exemple [Galle et Preziosi, 2009; Iwata *et al.*, 2000][Bresch *et al.*, 2010; Muller *et al.*, 2016]) et une revue rapide, non exhaustive mais instructive, des techniques diverses d'application des méthodes mathématiques pour la modélisation des processus cancéreux se trouve dans [Bresch *et al.*, 2007]. Ce qu'il ressort de ce foisonnement de modèles est que l'apport de l'imagerie médicale (imageries morphologiques ou fonctionnelles) est aujourd'hui déterminant dans l'application concrète des modèles mathématiques en cancérologie. En effet, ces images sont en général des observations à l'échelle macroscopique avec des résolutions limitées de l'ordre du  $mm^3$ .

Voici des exemples de modèles spatio-temporels dédiés à la prédiction de la réponse d'une tumeur subissant une radiothérapie et qui sont appliqués à des données médicales.

EXEMPLE 2.4.3. Utilisation d'une équation de diffusion.

Tous les modèles (microscopiques ou macroscopiques) qui décrivent par une approche variationnelle le processus de croissance d'une tumeur centrée sur la nature diffusive ou invasive de cette tumeur utilisent une équation de réaction-diffusion (2.12) que nous rappelons :

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \nabla \cdot (D \nabla u) + R_1(u, t) \quad (2.32)$$

où  $u$  est la densité de cellules tumorales,  $D$  le tenseur de diffusion des cellules tumorales, généralement considéré comme constant lorsque l'environnement (intra et ou extra) cellulaire est isotrope, sinon dépendant de la variable d'espace  $x$ ;  $R_1(u, t)$  est ce qu'on appelle le terme de réaction, il modélise souvent la source de production et de mort naturelle des cellules ainsi la mort cellulaire provoquée par un traitement.  $\nabla \cdot (D\nabla u)$  décrit l'invasion des cellules tumorales au moyen du tenseur de diffusion  $D$ . À l'équation (2.36) on peut ajouter des conditions aux bords du domaine d'étude (bords du tissu tumoral) comme par exemple dans [Elazab *et al.*, 2017] où les auteurs considèrent que le flux aux bords est nul :

$$D\nabla(x, t) \cdot \vec{n} = 0$$

Il existe aujourd'hui beaucoup de modèles mathématiques appliqués en oncologie et basés sur des équations de diffusion. Par exemple, un modèle de croissance d'une tumeur cérébrale basé sur la prolifération et la diffusion cellulaire [Tanzeem *et al.*, 2014], la modélisation de la croissance tumorale d'un gliome de bas grade [Elazab *et al.*, 2014], la prédiction de la croissance tumorale rénale par couplage d'un modèle biomécanique et un modèle de réaction-diffusion [Chen *et al.*, 2013], un modèle de la croissance tumorale basé sur une image TDM à double phase et une image TEP-FDG [Liu *et al.*, 2013].

Décrivons brièvement un cas d'étude que nous jugeons intéressant [Hathout *et al.*, 2016], il modélise la croissance et la réponse à la radiothérapie d'une tumeur cérébrale et est basé sur l'imagerie par résonance magnétique à trois dimensions. L'équation mathématique qui formalise le problème est :

$$\frac{\partial c(x, t)}{\partial t} = \nabla \cdot (\bar{D}(x)\nabla c(x, t)) + \rho c(x, t) \left(1 - \frac{c(x, t)}{K}\right) - R(S, c(x, t)) \quad (2.33)$$

où  $c(x, t)$  est la densité de cellules tumorales (en nombre de cellules par  $mm^3$ ),  $\bar{D}(x)$  est le tenseur de diffusion d'ordre trois, il décrit localement une diffusion anisotrope et est dérivé du tenseur de diffusion d'eau standard :

$$\bar{D}_w(x) = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix} \quad (2.34)$$

$\bar{D}_w$  est ensuite modifié par l'utilisation d'un « facteur d'étirement » [Jbabdi *et al.*, 2005] pour tenir compte du fait que la migration cellulaire le long des voies de la substance blanche montre une plus grande anisotropie que la diffusion de l'eau [Hathout *et al.*, 2016].  $\rho c \left(1 - \frac{c}{K}\right)$  dans l'équation (2.33) est un terme de croissance tumorale logistique où  $\rho$  est le taux de prolifération tumorale exprimé en nombre de cellules par jour, régi par une capacité de transport

de tumeur tissulaire  $K$  exprimée en cellules par  $mm^3$ . Le terme  $R(S, c)$  quantifie la perte de cellules tumorales due au traitement par la radiothérapie, c'est une fonction de la fraction de cellules ayant survécu à une dose de rayonnement  $S$  en utilisant le modèle quadratique linéaire :

$$S = e^{-\alpha\left(d(x,t) + \frac{d^2(x,t)}{\alpha/\beta}\right)}$$

où  $\alpha$  (en  $Gy^{-1}$ ) et  $\beta$  (en  $Gy^{-2}$ ) sont des coefficients de radiosensitivité, qui représentent respectivement les dommages tissulaires de type A (événement ionisant unique) et de type B (interaction par paires d'événements ionisants) [Han et Yu, 2009].  $S$  étant la fraction de cellules survivantes pour une dose donnée,  $(1 - S)$  représente alors la proportion de mort cellulaire. Le terme de traitement dans l'équation (2.33) a finalement été modélisé comme dans [Rockne *et al.*, 2010, 2015] :

$$R = (1 - S) \cdot c \left(1 - \frac{c}{K}\right) \quad (2.35)$$

Cette formulation a été justifiée en supposant que le rayonnement est plus efficace dans les régions d'activité mitotique élevée et de renouvellement cellulaire élevé. Inversement, à de faibles densités cellulaires, l'effet de la radiothérapie est essentiellement linéaire par rapport à la fraction de cellules tuées.

La simulation du modèle a été réalisée sur une série de données d'IRM de diffusion (Diffusion Tensor Imaging en anglais : DTI) en utilisant une matrice de taille  $128 \times 128$  avec une taille de voxel de  $1,7mm \times 1,7mm \times 4mm$ . La dose totale du traitement était de  $61.2Gy$  sur 34 jours.

L'utilisation d'un modèle mathématique appliqué à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) en série peut permettre de calculer pour un patient spécifique le tenseur de diffusion  $D$  et le taux de prolifération. Ce fut l'un des résultats du modèle [Hathout *et al.*, 2016] décrit dans cette partie. Il présente aussi d'autres résultats comme par exemple la simulation de la croissance du glioblastome multiforme (GBM). Les auteurs ont pu également montrer que la proportion et la distribution des cellules tumorales en utilisant des images d'IRM sont déterminées par le rapport  $D/\rho$  de la tumeur. Ce résultat fait partie des plus récents qui ont commencé à incorporer des données d'imagerie de diffusion afin de modéliser la croissance tumorale anisotrope [Jbabdi *et al.*, 2005; Swanson *et al.*, 2000]. D'autres résultats et des images peuvent être consultés dans l'article. Ce modèle illustre aussi bien la nature complexe de la croissance tumorale que la réponse au traitement par la radiothérapie. Il faut remarquer tout de même que le modèle néglige les effets de l'oxygénation des cellules, facteur essentiel dans les processus de croissance tumorale et de réponse des cellules tumorales à la radiothérapie.

EXEMPLE 2.4.4. Utilisation d'une équation d'advection réaction.

Comme l'exemple précédent, les modèles d'advection-réaction sont des modèles déterministes basés aussi sur des approches variationnelles. Ils font partie de la classe des modèles mécaniques. En effet, les modèles mécaniques se concentrent sur l'effet de masse de la tumeur et contiennent essentiellement deux formulations distinctes, l'une pour la croissance tumorale et l'autre pour les caractéristiques mécaniques du tissu tumoral. On rappelle qu'une forme compacte des équations de type Advection-Réaction peut être donnée par :

$$\frac{\partial u}{\partial t} + \nabla \cdot (vu) = R_2(u, t) \quad (2.36)$$

où comme dans l'exemple précédent,  $u$  est la densité de cellules tumorales,  $R_2(u, t)$  un terme de réaction modélisant la source de production et de mort naturelle des cellules puis la mort cellulaire provoquée par un traitement. Le produit  $vu$  est le flux physique des cellules tumorales et le terme  $\nabla \cdot (vu)$  traduit la variation de ce flux physique, il est appelé « terme d'advection »,  $v$  est la vitesse d'advection ou de convection des cellules tumorales. C'est la vitesse issue du mouvement d'entraînement du tissu tumoral.

Hongmei et al. [Mi *et al.*, 2014] ont par exemple proposé un modèle d'advection-réaction pour prédire l'évolution des tumeurs pulmonaires au cours de la radiothérapie en l'appliquant à des images TEP. Ils ont considéré que la variation de densité de cellules tumorales peut être dérivée à partir d'images TEP et ainsi ont modélisé le terme d'advection en calculant le champ d'écoulement optique 3D à partir d'images séquentielles. Ils ont ainsi calculé la vitesse d'advection par une technique de flot optique. Un autre exemple très intéressant et didactique est celui de [Baratchart *et al.*, 2015]. Les auteurs ont formalisé la théorie standard de l'initiation métastatique selon laquelle les tumeurs secondaires après établissement dans un organe distant, se développent indépendamment les unes des autres et de la tumeur primaire.

Décrivons brièvement un cas d'étude comme dans l'exemple précédent. Il s'agit de l'article [Colin *et al.*, 2015] qui présente des résultats sur la biologie du processus de colonisation métastatique des cellules tumorales.

La cause ultime de décès pour la majorité des patients atteints de cancer est la métastase, c'est-à-dire la propagation des cellules cancéreuses d'une tumeur primaire à des sites secondaires dans le corps [Chaffer et Weinberg, 2011; Gupta et Massagué, 2006]. Les travaux de recherche apportent toujours plus de lumière sur cet aspect du développement tumoral, avec de nouvelles découvertes [Ebos *et al.*, 2009; Kaplan *et al.*, 2005] qui ont des implications cliniques importantes. Comme l'expliquent les auteurs [Colin *et al.*, 2015] : « Le processus métastatique peut être grossièrement divisé en deux phases principales : 1) la dissémination des cellules qui se détachent de la tumeur primaire vers un site secondaire et 2) la colonisation de cet organe distant [Chaffer et Weinberg, 2011; Chambers *et al.*, 2002]. » Contrairement au premier point qui a été relativement bien élucidé en particulier en raison des avancées récentes sur

la transition épithéliale-mésenchymateuse [Fidler, 2003], le dernier point reste mal compris, en particulier pendant la phase de colonisation [Chaffer et Weinberg, 2011; Valastyan et Weinberg, 2011]. Cela est dû, en effet, à des limitations expérimentales qui entravent la capacité de l'être humain à observer la colonisation des organes par les cellules tumorales et le développement de lésions tumorales. Ainsi, on fait appel à des modèles mathématiques qui fournissent des outils d'analyse des données pour décrire ces informations cachées sur la biologie : une revue récente peut se trouver dans [Malek, 2013]. Cependant, en dépit d'une littérature abondante pour modéliser la croissance tumorale, relativement peu d'efforts ont été consacrés au développement et à la validation de modèles mathématiques décrivant la biologie du processus métastatique. En 2000, Iwata et ses collègues ont proposé un modèle mathématique simple pour la croissance d'une population de colonies en métastase [Iwata *et al.*, 2000], modèle récemment démontré capable d'ajuster les données expérimentales décrivant l'augmentation de la charge métastatique totale [Hartung *et al.*, 2014; Benzekry *et al.*, 2016]. Dans cette description mathématique, chaque métastase se développe indépendamment des autres et de la tumeur primaire. Les auteurs des résultats décrits dans cet exemple ont proposé une étude théorique pour tester cette hypothèse en utilisant des données *in-vivo* dérivées d'un modèle de carcinome rénal métastatique chez la souris. Ils ont montré que la théorie standard de l'initiation métastatique dans laquelle les foyers distincts se développent indépendamment les uns des autres prédit un nombre irréaliste de métastases, tandis que les tumeurs sont trop petites.

Nous donnons ici les principales équations proposées dans le modèle [Collin *et al.*, 2015]. Dans un premier temps, les auteurs ont étudié les taux de croissance individuelle des tumeurs métastatiques. Ensuite, ils ont calibré un modèle mathématique plus élaboré de la croissance tumorale et de la dissémination métastatique en utilisant des données quantitatives dérivées de la protéine fluorescente verte (GFP : Green Fluorescent Protein). Enfin, les auteurs ont utilisé le modèle pour étudier les prédictions de la théorie standard en ce qui concerne le nombre et la taille des lésions métastases et les ont comparés aux données d'imagerie par résonance magnétique. Une première hypothèse des auteurs était que le signal GFP est proportionnel au nombre de cellules cancéreuses, lui-même proportionnel au volume tumoral observé sur l'IRM.

Le volume tumoral primaire au temps  $t$  a été noté  $V_p(t)$  et son taux de croissance  $g(V_p(t))$ . La croissance tumorale (pour le volume primaire) a été modélisée au moyen du modèle Gompertz-Exp (eq. 2.10) :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dV_p}{dt}(t) = g(V_p(t)) \\ V_p(0) = V_{inj} \\ g(V_p) = \min(\lambda V_p, (\alpha - \beta \ln(V_p)) V_p) \end{array} \right. \quad (2.37)$$

où  $\lambda$  est le taux de prolifération *in vitro* des cellules de carcinome rénal

(RENCA : renal cell carcinoma [Miyake *et al.*, 1999]),  $\alpha$  correspond au taux de croissance spécifique à la taille d'une unité relative du signal GFP,  $\beta$  est le taux de décroissance exponentielle du taux de croissance spécifique et  $V_{inj}$  est la quantité de cellules injectées.

Le modèle décrivant la taille de la distribution des lésions des cellules métastatiques ( $\rho(t, v)$ ) au site distant a été formalisé par le système suivant :

$$\begin{cases} \partial_t \rho(t, v) + \partial_v (\rho(t, v) g(v)) = 0 & t \in ]0, +\infty[, \quad v \in ]V_0, +\infty[ \\ g(V_0) \rho(t, V_0) = d(V_p(t)) \\ \rho(0, v) = 0 \end{cases} \quad (2.38)$$

où  $d(V_p(t))$  représente la loi de diffusion qui décrit la dissémination des cellules métastatiques dans les poumons par la tumeur primaire, elle dépend du volume.  $V_0$  est le signal GFP associé à une cellule. La simulation du système d'équations (2.40) a permis de calculer la charge métastatique totale :

$$M(t) = \int_{V_0}^{+\infty} v \rho(t, v) dv \quad (2.39)$$

En plus de la simulation de la charge métastatique totale qui était un élément très important dans leur étude, les auteurs ont également simulé l'évolution du tissu tumoral et du tissu sain environnant en décrivant la dynamique des densités de cellules tumorales notées  $P$  et des cellules saines notées  $S$ . Ces densités de cellules décrivent le système d'équations suivant :

$$\begin{cases} \frac{\partial P}{\partial t}(t, x) + \nabla \cdot (v(t, x) P(t, x)) = \gamma(t, x, P, S, \Pi) P(t, x) \\ \frac{\partial S}{\partial t}(t, x) + \nabla \cdot (v(t, x) S(t, x)) = 0 \end{cases} \quad (2.40)$$

où  $\gamma$  est le taux de croissance des cellules proliférantes,  $\Pi$  le champ de pressions. À chaque point du domaine d'étude (chaque pixel des données d'imagerie), les auteurs ont supposé que le flux est saturé, c'est-à-dire  $P + S = 1$ .

Le modèle a été appliqué sur des données de cellules RENCA et des IRM produites par le Docteur C. Grosset de l'unité de recherche U1035 INSERM à Bordeaux.

### 2.4.3 Petite revue de la modélisation mathématique de l'angiogenèse

Dans les sections précédentes, nous avons présenté une revue sommaire des différentes techniques de modélisation mathématique de l'évolution d'une tumeur avec ou sans traitement, à travers des exemples. Nous avons évoqué l'importance



---

de tenir compte de la dynamique de l'environnement tumoral, c'est-à-dire la dynamique de la biologie et de la physiologie des cellules tumorales, vu les conséquences directes que cette dynamique entraîne sur leur prolifération. Nous allons ici, dans un premier temps, présenter brièvement l'angiogenèse avant de décrire rapidement la modélisation mathématique de cette dernière.

#### 2.4.3.1 Introduction à l'angiogenèse

Le système vasculaire est l'un des principaux réseaux du corps, s'étendant sur plus de 900m [Griffioen et Molema, 2000]. Les vaisseaux sanguins sont composés principalement de trois types de cellules : les cellules endothéliales (EC), une membrane basale (BM) qui entoure l'endothélium et les fibroblastes qui font partie d'une couche externe. Le reste de la couche externe appelée « adventice » est constitué d'une fine couche de tissu appelée matrice extracellulaire (ECM) qui est continue avec celle du tissu environnant [Alberts *et al.*, 2002].

Lorsqu'une tumeur grossit, il arrive un moment (au-delà de quelques millimètres de diamètre) où elle nécessite un système vasculaire indépendant pour l'apport de l'oxygène, des nutriments et l'élimination des déchets. Ces vaisseaux sanguins se forment à partir de la vascularisation préexistante et jouent un rôle vital dans la croissance tumorale et la propagation métastatique : c'est l'angiogenèse [Carmeliet, 2003; Bergers et Benjamin, 2003]. Processus complexe, contrôlé par des facteurs de croissance, des récepteurs cellulaires et des molécules d'adhésion [Mantzaris *et al.*, 2004; Ellis *et al.*, 2001; Kuwano *et al.*, 2001; Yancopoulos *et al.*, 2000].

L'angiogenèse est déclenchée par la production de facteur de croissance par les cellules tumorales en état d'hypoxie. L'état d'hypoxie est due à la surpopulation cellulaire qui fait que l'apport d'oxygène devient localement insuffisant. De plus la pression tumorale comprime les capillaires ce qui contribue également à la réduction de l'apport en oxygène. En effet, la prolifération et l'accumulation de cellules tumorales créent une différence de pression du liquide interstitiel (IFP) au sein de la tumeur. Les cellules tumorales compriment alors les vaisseaux pour resserrer l'apport sanguin. Ensuite, résultant de la perfusion localisée réduite, les cellules tumorales deviennent hypoxiques et sécrètent des facteurs de croissance, tels que le facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF), les facteurs de croissance des fibroblastes acides et basiques (aFGF et bFGF) et le facteur de croissance des cellules endothéliales (PD-ECGF) [Nguyen, 1997; Mantzaris *et al.*, 2004]. Ces facteurs de croissance sécrétés par les cellules tumorales diffusent dans le milieu pour atteindre les vaisseaux primaires voisins et initient plusieurs processus, y compris l'activation des cellules endothéliales (EC) qui forment les parois des vaisseaux sanguins, ce qui entraîne leur prolifération et leur migration vers la tumeur. Il en résulte la création d'un nouveau réseau capillaire qui s'étend d'un vaisseau primaire à la tumeur, apportant ainsi des nutriments essentiels à la tumeur et fournissant une voie plus courte pour la propagation des cellules cancéreuses vers d'autres par-

ties du corps [Folkman, 1976]. L'angiogenèse est ainsi la principale cause de l'invasion cancéreuse. La compréhension des mécanismes sous-jacents fournira une bonne base pour le diagnostic et une intervention thérapeutique rationnelle. L'angiogenèse implique de nombreuses étapes intermédiaires dont voici les principales [Kumar *et al.*, 1998] :

1. **Activation des cellules endothéliales par des facteurs de croissance angiogéniques** : comme expliqué ci-dessus, une tumeur hypoxique produit et libère les facteurs de croissance appelés facteurs angiogéniques tumoraux, ou TAF (Tumors Angiogenic Factors, exemples : VEGF et bFGF) ;
2. **Migration et prolifération des cellules endothéliales (ECs)** : une réponse précoce des ECs suite à l'activation est la sécrétion de métallo-protéases matricielles (MMP). Ce sont des enzymes qui dégradent la membrane basale (BM) entourant le vaisseau et la matrice extracellulaire (ECM). La dégradation de l'ECM facilite la migration des ECs vers la tumeur (guidée par une réponse chimiotactique aux facteurs angiogéniques tumoraux). Après avoir quitté le vaisseau principal et migré à une certaine distance au travers de la matrice extracellulaire ECM, les cellules endothéliales commencent à se diviser et les cellules filles sont ajoutées au capillaire en croissance ;
3. **Maturation des vaisseaux** : ces nouveaux capillaires (les cellules endothéliales filles) sont stabilisées par des cellules musculaires lisses et des péricytes qui enveloppent les capillaires et fournissent une stabilité structurelle [Li *et al.*, 2016].

#### 2.4.3.2 Modélisation mathématique de l'angiogenèse

Comme décrit dans ce qui précède, les cellules tumorales produisent un certain nombre de facteurs de croissance qui stimulent et entraînent des changements des cellules endothéliales (ECs). La distribution spatio-temporelle des facteurs angiogéniques est donc une composante essentielle de la modélisation. Ceci implique non seulement le processus physique de diffusion moléculaire à travers la matrice extra-cellulaire, mais également les détails des interactions entre les ECs et les cellules tumorales.

Les premiers modèles de croissance tumorale intégrant les nutriments ont mené au calcul des profils de concentration de ces nutriments en fonction du rayon sphéroïde tumoral, lui-même évoluant en fonction du taux de prolifération cellulaire [Adam et Maggelakis, 1989; Greenspan, 1976][Shymko et Glass, 1976]. Les modèles ont évolué et ils incorporent différents degrés de complexité en particulier pour le mouvement cellulaire [Olsen *et al.*, 1997; Plank *et al.*, 2004]. On peut par exemple aussi considérer que les cellules se déplacent de manière convective [Byrne et Chaplain, 1997; Pettet *et al.*, 2001; Ward et King, 1997] ou activement de manière diffusive (ou de manière chimiotactique) [Stéphanou *et al.*, 2006; Sherratt et Chaplain,

2001][Pettet *et al.*, 2001]. La plupart des modèles considèrent que la prolifération des cellules tumorales et la mort dépendent d'un seul nutriment générique, le plus souvent de l'oxygène (même considération dans les résultats présentés dans cette thèse). Cependant, certains considèrent l'effet de plusieurs nutriments et pH sur la population cellulaire [Casciari *et al.*, 1992]. Alors que les détails dans un contexte expérimental sont très complexes et souvent représentés à différentes échelles, les modèles mathématiques font une description simple mais représentative de la dynamique de l'angiogenèse. Certains auteurs essaient d'enrichir leurs modèles en représentant les différents facteurs intervenant dans l'angiogenèse (par exemple les facteurs de croissance) par des paramètres. Le problème qui se pose le plus souvent concerne l'estimation de ces paramètres. En effet, les mesures expérimentales de ces observables sont très compliquées : soit les techniques coûtent cher, soit elles n'existent pas encore, ce qui entraîne l'absence de données qui serviraient à l'inférence de ces paramètres. Pour illustration, voici une petite description d'un modèle mathématique des effets de l'évolution du système vasculaire sur la croissance précoce des tumeurs cérébrales [Gevertz et Torquato, 2006].

Les auteurs [Gevertz et Torquato, 2006] ont proposé un modèle hybride en 2D, une partie pour la modélisation de la micro-vascularisation et l'autre partie pour l'évolution de la masse tumorale. Un système d'équations de réaction-diffusion a été développé pour prédire l'évolution des protéines et des récepteurs clés (nommés Ang-1 et Ang-2) impliqués dans la croissance endothéliale vasculaire. Les propriétés du système vasculaire et donc de chaque cellule (endothéliale) ont été déterminées par ces concentrations relatives des facteurs de croissance angiogénique. Une bonne description des facteurs de croissance a été donnée dans l'article. Les auteurs rappellent que le VEGF est une glycoprotéine de 38 – 46kDa inductible par l'hypoxie, qui est un ligand des récepteurs de tyrosine kinase spécifiques aux cellules endothéliales (EC)  $VEGFR - 1/Flt - 1$  et  $VEGFR - 2/Flk - 1$  [Brekken et Thorpe, 2001].

La dynamique du système vasculaire a été modélisée par les quantités suivantes :  $v$  la variable qui représente le VEGF,  $r_v$  pour la liaison VEGF-VEGFR-2 (liaison VEGF à une cellule endothéliale VEGFR-2),  $r_{v_0}$  dans le cas contraire (pas de liaison),  $a_1$  et  $a_2$  pour les récepteurs Ang-1 et Ang-2 respectivement, puis  $r_{a_1}$  et  $r_{a_0}$  pour les relations de liaison et de non liaison du récepteur tyrosine kinase Tie-2 spécifique à la EC (voir les descriptions de ces récepteurs ici [Gevertz et Torquato, 2006]). Les principales équations qui régissent ces variables sont données par le système suivant :

$$\frac{\partial v}{\partial t} = D_v \Delta v + b_v h_i \cdot (h - v^2 / K_v) - K_0 v r_{v_0} + K_{-0} r_v - \mu_v v \quad (2.41)$$

$$\frac{\partial a_1}{\partial t} = b_{a_1} e_i (P_i + h_i + n_i) (e_0 - a_1^2 / K_a) - K_1 a_1 r_{a_0} + K_{-1} a_{a_1} - \mu_{a_1} a_1 \quad (2.42)$$

$$\frac{\partial a_2}{\partial t} = D_{a_2} \Delta a_2 + b_{a_2} e_i \cdot (P_i + h_i + n_i) (e_0 - a_2^2 / K_a) + \bar{b}_{a_2} h_i \cdot (h - a_2^2 / K_a) - K_2 a_2 r_{a_0} + K_{-2} r_{a_2} - \mu_{a_2} a_2 \quad (2.43)$$

$$\frac{\partial r_{v_0}}{\partial t} = -K_0 v r_{v_0} + K_{-0} r_v \quad (2.44)$$

$$\frac{\partial r_{a_0}}{\partial t} = -K_1 a_1 r_{a_0} + K_{-1} r_{a_1} - K_2 a_2 r_{a_0} + K_{-2} a_2 \quad (2.45)$$

$$\frac{\partial r_v}{\partial t} = K_0 v r_{v_0} - K_{-0} r_v \quad (2.46)$$

$$\frac{\partial r_{a_1}}{\partial t} = K_1 a_1 r_{a_0} - K_{-1} r_{a_1} \quad (2.47)$$

$$\frac{\partial r_{a_2}}{\partial t} = K_2 a_2 r_{a_0} - K_{-2} r_{a_2} \quad (2.48)$$

où  $D_v, D_{a_2}, b_v, b_{a_1}, b_{a_2}, \bar{b}_{a_2}, \mu_v, \mu_{a_1}, \mu_{a_2}, K_0, K_{-0}, K_1, K_{-1}, K_2, K_{-2}, K_v, K_a, e_0$  sont des paramètres (voir la description [Gevertz et Torquato, 2006]).  $P_i, h_i$  et  $n_i$  sont des fonctions indicatrices de prolifération cellulaire, de cellules hypoxiques et de cellules nécrotiques respectivement,  $h$  est la concentration de cellules hypoxiques.

Les auteurs ont montré que si les voies qui produisent et répondent au VEGF et aux angiopoïétines (Ang-1 et Ang-2) fonctionnent correctement, l'angiogenèse est initiée et une tumeur peut atteindre une taille macroscopique. Cependant, si la voie du VEGF est inhibée, l'angiogenèse ne se produit pas et la croissance tumorale est contrecarrée au-delà de 1 – 2 mm. De plus, ils ont montré que l'expansion tumorale peut survenir dans des environnements bien vascularisés même lorsque l'angiogenèse est inhibée.

Nous pouvons remarquer que le modèle présenté ci-dessus est très riche parce qu'il implique de nombreux processus intervenant dans l'angiogenèse, mettant en jeu beaucoup de paramètres, lesquels sont dans la majorité fixés dans le travail. Ceci constitue une importante limite du fait du manque de données réelles, difficiles à obtenir notamment lorsqu'il s'agit de données à de très petites échelles.

Un autre exemple de modèle est [Swanson *et al.*, 2011], dont les auteurs indiquent clairement les limites, dont à nouveau le nombre important de paramètres à estimer. Leur modèle décrit l'interaction entre les facteurs angiogéniques tumoraux et les cellules endothéliales.

Pour pallier ces énormes difficultés que l'on rencontre dans la modélisation mathématique des états fonctionnels ou physiologiques des tumeurs, beaucoup de modèles présentent de nos jours des descriptions simplifiées en se basant sur

---

l'imagerie médicale et en particulier l'imagerie fonctionnelle. Les données les plus connues et utilisées sont des images fonctionnelles comme par exemple l'utilisation d'un traceur d'hypoxie, le [18F]Fluoromisonidazole ( $^{18}\text{F}$ -FMISO-PET). Par exemple, dans [Rockne *et al.*, 2015] où les auteurs modélisent la résistance à la radiation modulée par l'hypoxie dans le glioblastome, ou dans [Gu *et al.*, 2012] où c'est la croissance de gliomes qui est modélisée.

## 2.5 Conclusion

L'objectif de ce chapitre a été avant tout de présenter une vision globale de la modélisation de la croissance tumorale avec quelques exemples de base à l'appui. Ainsi, nous avons dans un premier temps tenté une classification partielle des modèles à travers trois échelles de description, puis présenté les modèles historiques et théoriques les plus simples, qui servent néanmoins de base à bon nombre de modèles plus complexes. Pour finir, nous avons décrit quelques modèles mathématiques récents et développés avec l'aide des données médicales modernes. La section sur l'angiogenèse nous a semblé inévitable, tant ce dernier phénomène est crucial dans le processus de croissance d'une tumeur.

Malheureusement, la plupart des modèles de croissance tumorale reposent sur la connaissance de processus cellulaires ou moléculaires difficiles ou impossibles à mesurer (exemples : mesures des facteurs de croissance, des niveaux d'expression génique, de la chimiotaxie, l'haptotaxie, etc.). Par conséquent, un problème général de ces modèles est qu'ils sont presque uniformément conduits par des paramètres qui ne peuvent être mesurés que par des méthodes hautement invasives (chirurgie, biopsie, ou sacrifice animal) ou dans des systèmes idéalisés (*in vitro*). En plus de la difficulté à mesurer ces paramètres *in vivo*, il est extrêmement délicat de mesurer ces quantités en série avec une résolution spatiale ou temporelle raisonnable dans le cadre clinique. Ainsi, une limitation importante des approches actuelles pour la plupart des modèles est qu'elles ne sont généralement pas spécifiques au patient, or cela reste un facteur déterminant dans capacité prédictive de tout modèle.

Dans la suite, nous avons opté pour une démarche didactique : les chapitres 3 et 4 décrivent deux modèles, l'un discret et multiéchelle qui va servir à estimer la  $pO_2$  (chapitre 3) et l'autre continu, qui va servir à décrire et à prédire la réponse de la tumeur à la radiothérapie (chapitre 4). Le chapitre 5 présentera le modèle final, un modèle hybride qui couple la modélisation de l'angiogenèse représentée par les distributions de la  $pO_2$  et la modélisation de l'évolution du volume tumoral.

---

# Modélisation stochastique et multiéchelle de la réponse d'une tumeur pendant la radiothérapie

3.1	Introduction . . . . .	78
3.2	Méthodologie et conception du modèle . . . . .	79
3.2.1	Description et conception du modèle . . . . .	79
3.2.2	Interaction entre les échelles . . . . .	85
3.2.3	Modèle mésoscopique vs modèle microscopique . . . . .	87
3.3	Simulation de l'évolution de la population de cellules tumorales . . . . .	90
3.3.1	Traitement des données de simulation . . . . .	90
3.3.2	Méthode d'évaluation du modèle . . . . .	92
3.3.3	Quelques résultats de simulation . . . . .	95
3.3.4	Discussions . . . . .	105
3.4	Conclusion . . . . .	108

---

Nous présentons dans ce chapitre un modèle discret multiéchelle et stochastique basé sur le processus de la division cellulaire. Il a fait l'objet d'un article soumis et accepté au journal IEEE-TMI.

### 3.1 Introduction

Une pléthore de modèles mathématiques de la croissance tumorale a déjà été proposée et peut être classée, par exemple, en fonction du formalisme employé ; à savoir les modèles déterministes, les modèles stochastiques [Ribba *et al.*, 2006; Lo, 2007; Gerisch et Chaplain, 2008; Titz *et al.*, 2012]. Un modèle est déterministe si aucun aléa n'est impliqué dans la prédiction de ses états futurs. Il produira toujours la même sortie à partir d'un état initial donné. Si l'on considère que l'évolution du système repose sur des comportements aléatoires, le modèle associé sera alors stochastique. Les modèles stochastiques continus, actuellement proposés pour la croissance tumorale [Tan *et al.*, 2009; Lisei et Julitz, 2008], ne décrivent pas les interactions entre les diverses échelles qui interviennent dans les phénomènes. Ceci pose principalement un problème pour la description des phénomènes biologiques et radio-biologiques qui se passent en général à toutes les échelles mais essentiellement à l'échelle cellulaire. D'autre part, bien que la modélisation à l'échelle macroscopique vise à prédire le comportement global de la tumeur, des observations sont faites localement sur des groupes de cellules pour des modèles discrets, ou sur des densités de cellules pour des modèles continus [Konukoglu *et al.*, 2007].

L'une des difficultés dans la modélisation de la croissance tumorale est la relation entre les variables qui modélisent les phénomènes observés à l'échelle microscopique, et les variables qui modélisent les phénomènes à l'échelle d'un tissu. On peut envisager de partir d'une échelle microscopique avec la simulation d'un grand nombre de cellules afin d'atteindre les observations à un niveau macroscopique. Une telle approche conduit à une charge de calcul qui est trop élevée pour avoir une quelconque pertinence clinique. Même si l'on pouvait mener ces simulations, il n'est pas du tout acquis que la multiplication des modèles individuels pourrait constituer un modèle de population crédible. D'autre part, l'examen d'un plus petit nombre de cellules compromet la pertinence du modèle au niveau macroscopique. Comme pour les modèles continus, une phase intermédiaire peut être utilisée, elle est connue sous le nom d'échelle cinétique ou mésoscopique, où l'inconnue est une distribution de probabilité (voir le chapitre précédent). Une échelle mésoscopique est étroitement associée à des apports tant microscopiques (cellulaires) que macroscopiques (tissus). Aussi, l'évolution tumorale et la réponse à la radiothérapie sont des phénomènes évidemment complexes et dépendants de nombreux paramètres dont certains restent méconnus tandis que d'autres demeurent difficile à obtenir. La personnalisation d'un modèle ne peut se faire qu'en utilisant des données propres à chaque patient. Dans ce cadre, l'imagerie médicale est un support idéal mais ne répond pas à tous les besoins. Il est donc nécessaire de faire des hypothèses par-

fois très simplificatrices en attendant la généralisation d'images plus informatives, qu'elles soient anatomiques, fonctionnelles ou métaboliques. Dans cette étude, il se serait par exemple intéressant d'avoir des données biologiques comme des images FMISO pour une estimation plus réaliste de la distribution de la pression partielle d'oxygène dans l'environnement tumoral.

Ainsi, le premier objectif de ce travail est de fournir un modèle multiéchelle cohérent et explicite, intégrant des interfaces entre les différents niveaux de description, accompagné d'une analyse de la complexité algorithmique pour vérifier l'intérêt de cette échelle mésoscopique d'un point de vue de l'efficacité du calcul. Un deuxième objectif de ce travail est l'application du modèle proposé pour prédire l'évolution du nombre de cellules tumorales au cours du traitement par la radiothérapie, en utilisant la pression partielle d'oxygène comme paramètre d'ajustement. De nombreuses études antérieures se sont concentrées sur la prédiction de la variation du nombre de cellules proliférantes, hypoxiques et nécrotiques avec aussi comme variable d'entrée, une distribution de la pression d'oxygène, qui dépend à son tour de nombreux paramètres différents (comme par exemple le facteur HIF-1 alpha [Ryan *et al.*, 2000], l'activation d'un signal d'apoptose cellulaire ou de quiescence [Harris, 2002]). L'hétérogénéité de la pression partielle d'oxygène est un facteur qui permet de distinguer les différentes classes de cellules tumorales [Ryan *et al.*, 2000; Harris, 2002; Titz et Jeraj, 2008]. Nous commencerons par une distribution uniforme de la  $pO_2$  dans la tumeur, ensuite par une distribution spatialement hétérogène : le but étant d'évaluer le modèle par rapport aux réalités terrain où la distribution de la  $pO_2$  est connue pour être hétérogène. Nous intégrerons à la fois des aspects radio-biologiques, l'hétérogénéité spatiale de la distribution de la  $pO_2$  et sa variation dans le temps aux chapitres suivants. Nous utilisons dans ce travail un processus d'évaluation en deux étapes dans le contexte spécifique du traitement par radiothérapie. Dans un premier temps, en se basant sur les deux premières images TEP FDG d'un patient sous traitement, nous estimons le niveau de pression d'oxygène. En effet, nous comparons le nombre total de cellules tumorales simulées à celui obtenu en utilisant les images FDG cliniques acquises. Puis dans un second temps, nous utilisons cette distribution optimale de la pression partielle de  $pO_2$  obtenue pour calculer le nombre total de cellules tumorales dans la région d'intérêt des images TEP FDG.

## 3.2 Méthodologie et conception du modèle

### 3.2.1 Description et conception du modèle

Dans cette section, nous présentons les trois échelles utilisées dans le paradigme de modélisation. La variable de temps est notée  $n$ , et une fonction  $x$  de  $n$  sera indifféremment notée  $x(n)$  ou  $x$ . Puisque l'un des principaux attributs d'une cellule est son état dans le cycle cellulaire, nous rappelons brièvement ici les différents états



---

d'une cellule de mammifère :

- $G_0$  pour gap 0 en anglais, est l'état de quiescence des cellules. Les cellules sont au repos dans cette phase, c'est-à-dire qu'elles arrêtent provisoirement ou indéfiniment la division cellulaire ;
- $G_1$  est la première phase de croissance des cellules ;
- S est la phase de synthèse où se produit la réplication de l'ADN ;
- $G_2$  est la deuxième phase de croissance des cellules, elle se situe entre la phase de synthèse de l'ADN et la mitose ;
- La mitose  $M$  est la dernière phase de la division cellulaire. La croissance cellulaire s'arrête à ce stade, la duplication de chaque chromosome de la cellule mère et la formation des deux cellules filles ont lieu à cette phase.

Pour la conception du modèle, nous supposons que le cycle cellulaire dure  $t_c = 28$  heures . La valeur du paramètre  $t_c$  est importante et doit être estimée sur des données biologiques réelles, elle a été théoriquement fixée en raison de l'absence de données cliniques biologiques. En effet, la durée moyenne du cycle cellulaire est environ 24 heures [Lodish *et al.*, 2000; Wille *et al.*, 1984] sans la phase de quiescence  $G_0$ , 28h est un choix technique. Nous nous basons sur la structure suivante : en moyenne, une cellule passe 16 heures en phase  $G_1$ , 8 heures en phase S, 3 heures en phase  $G_2$  et enfin une heure en phase de mitose (figure 3.1), un peu comme dans [Titz et Jeraj, 2008]. Une cellule qui n'est dans aucun de ces états est quiescente ou morte.

1. Échelle macroscopique  $E_1$  : les données utilisées dans cette étude, les images TEP FDG, sont directement à l'échelle macroscopique. Ces images sont utilisées couramment pour le diagnostic, et la réponse à l'évaluation thérapeutique [Bailey *et al.*, 2005]. À cette échelle, le modèle est construit selon les composants suivants :

- paramètres : le nombre de voxels dans une image TEP FDG sera noté  $N_{vox} = N_x \times N_y \times N_z$ , où  $N_x$ ,  $N_y$  et  $N_z$  sont respectivement le nombre de voxels dans les directions, x, y et z ;
- variables : intensité dans chaque voxel, notée  $i_v$

2. Échelle microscopique  $E_3$  : pour traiter la croissance tumorale à cette échelle, le procédé est basé sur le principe de division cellulaire et gère cellule par cellule comme dans [Titz *et al.*, 2012]. En effet, les métabolismes, la nutrition et

la mort cellulaire (naturelle ou non) sont tous des phénomènes qui ont lieu à l'échelle cellulaire et sont fortement impliqués dans la division cellulaire. Ainsi, la probabilité de division cellulaire et la probabilité de survie après radiothérapie dépendent, entre autres, de la pression d'oxygène et sont estimées dans ce travail.

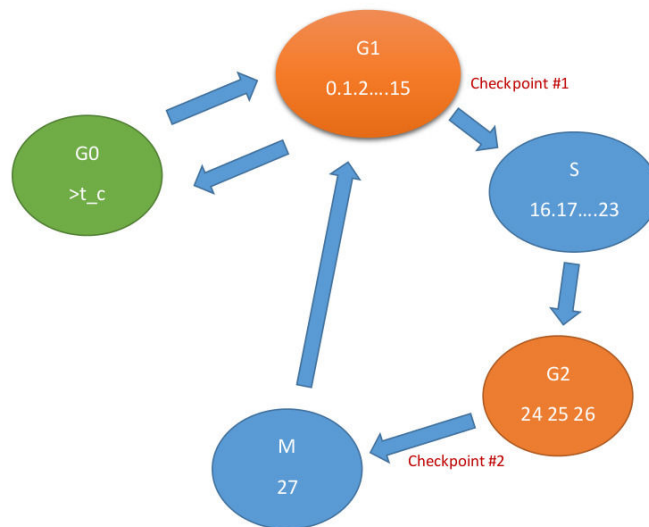


FIGURE 3.1 – Différentes phases du cycle cellulaire,  $t_c$  est la période du cycle cellulaire ( $t_c = 28h$ ).

En ce qui concerne les processus de transition, il existe trois étapes spécifiques : deux contrôles aléatoires (aux checkpoints), les transitions de  $G_1$  à S et de  $G_2$  à M, et un test aléatoire de survie après radiothérapie.

Chaque phase du cycle cellulaire est subdivisée en des compartiments. Le nombre de compartiments dans chaque phase est exactement le nombre d'heures que passera une cellule dans cette phase, par exemple, la phase  $G_1$  va contenir 16 compartiments. La dynamique du système est la suivante : une cellule du premier compartiment de la phase  $X \in \{G_1, S, G_2, M\}$  passera directement au compartiment suivant de la même phase à chaque pas de temps et ainsi de suite jusqu'au dernier compartiment de la phase. Contrairement aux cellules se trouvant dans les derniers compartiments des phases S et M, qui passent directement aux premiers compartiments des phases  $G_2$  et  $G_1$  respectivement, les cellules qui sont dans le dernier compartiment des phases  $G_1$  et  $G_2$  doivent individuellement subir des tests avant de passer au premier compartiment de la phase suivante (voir figure 3.1). À ce stade le processus décide aléatoirement et sous des conditions nutritionnelles si la cellule réussit le test ou pas. Si elle le réussit, elle passe, sinon elle réitère le test jusqu'à ce qu'elle

le réussisse ou déclenche l'apoptose. Les tests au niveau des checkpoints (figure 3.1) sont modélisés par une loi de Bernoulli  $B(p)$  de paramètre  $p$  pour les deux transitions ( $G_1$  à  $S$ , et  $G_2$  à  $M$ ).  $p$  est la probabilité de division (eq 3.1), elle suit la loi de division de Gompertz [Benzekry *et al.*, 2014; Titz et Jeraj, 2008] et dépend de la pression partielle d'oxygène locale ( $pO_2$ ).

$$p = P(pO_2) = C \cdot \exp\left(-\exp\left(-B\left(pO_2 - pO_2^{inf}\right)\right)\right) \quad (3.1)$$

où  $C$  est la probabilité maximale,  $B$  le taux de croissance de la population et  $pO_2^{inf}$  le  $pO_2$  au point d'inflexion. Les valeurs de ces paramètres sont fixées (voir tableau 3.1).

Pour la modélisation de la réponse au traitement, une cellule se trouvant dans n'importe quelle phase du cycle cellulaire peut mourir ou survivre selon la dose  $D$  administrée. Le modèle linéaire-quadratique (LQM [Kirkpatrick *et al.*, 2008; Guerrero et Li, 2004]) a été utilisé pour évaluer la probabilité de survie ( $P_{survie}$ ) d'une cellule après irradiation, comme dans [Mi *et al.*, 2014; Espinoza *et al.*, 2015].

$$P(D) = \exp\left(-\alpha D \cdot \left(1 + D \frac{\beta}{\alpha}\right)\right) \quad (3.2)$$

où  $\alpha$  et  $\beta$  sont des paramètres de radiosensitivité,  $D$  est la fraction de dose délivrée par séance de radiothérapie. Les cellules hypoxiques étant plus radiorésistantes que les cellules proliférantes, pour modéliser ce phénomène, le modèle LQM doit dépendre de la pression partielle d'oxygène, qui est un facteur discriminant de ces deux classes de cellules. On obtient donc une nouvelle expression de l'équation (3.2) donnant la probabilité de survie notée  $q$  :

$$\begin{cases} z &= \left(1 + \frac{\beta}{\alpha} \cdot D \cdot OMF(pO_2)\right) \\ q &= P(D, pO_2) \\ &= \exp(-\alpha D \cdot OMF(pO_2) \cdot z) \end{cases} \quad (3.3)$$

où OMF est appelé « Oxygen-dependent Modification Factor » et est donné par :

$$OMF(pO_2) = \frac{m \cdot pO_2 + k}{m(pO_2 + k)} \quad (3.4)$$

$m$  est le rapport (OMF) maximal et  $k$  est la valeur de  $pO_2$  lorsque l'OMF atteint sa valeur médiane entre 1 et  $m$  [Titz *et al.*, 2012; Titz et Jeraj, 2008].

À cette échelle et pour chaque voxel, les composantes du modèle peuvent être résumées par les éléments suivants :

- les paramètres sont les coefficients de radiosensitivité  $\alpha$  et  $\beta$ , la pression partielle d'oxygène et la fraction de dose délivrée notée  $D$ , à chaque séance de radiothérapie [Titz et Jeraj, 2008] ;
- les variables : pour chaque voxel,  $(x_i)_{i=1\dots N_{cell}}$  est une liste de  $N_{cell}$  cellules tumorales avec  $x_i$  représentant une cellule  $i$ . À une cellule sont associés deux attributs, la phase  $X$  dans laquelle elle se trouve ( $X \in \{G_0, G_1, S, G_2, M\}$ ) et le temps  $h$  passé dans cette phase ;
- règle : l'évolution d'une cellule est basée sur les règles détaillées ci-dessus.

3. Échelle mésoscopique  $E_2$  : comme nous l'avons déjà mentionné, l'objectif de cette échelle de modélisation intermédiaire est de permettre un compromis efficace entre l'exactitude et l'efficacité du calcul. À l'échelle microscopique ( $E_3$ ), le processus de transition est appliqué à chaque cellule, ce qui induit de nombreux calculs. Une alternative simple est de factoriser l'application des processus de transition. Par exemple, toutes les cellules qui ont passé une heure dans la phase  $G_1$  évoluent de la même manière : la phase reste la même et le temps passé dans cette phase est incrémenté. Par conséquent, il est efficace de créer une variable qui stocke le nombre de cellules qui ont passé une heure dans une phase  $X$  ( $X \in \{G_0, G_1, S, G_2, M\}$ ). En ce qui concerne les cellules qui peuvent ou non passer un point de contrôle, le processus de transition implique la génération de nombres aléatoires, un pour chaque cellule. Compte tenu de la variable qui représente le nombre de cellules qui tenteront de passer le point de contrôle, on peut observer que le nombre de cellules qui réussissent ce test est une variable aléatoire binomiale. Ainsi, on peut augmenter la vitesse du processus en approximant cette variable aléatoire par une gaussienne.

Plus précisément, pour chaque cellule  $x_i$ , les tests de transition de  $G_1$  à  $S$  ou de  $G_2$  à  $M$ , sont modélisés par une variable aléatoire  $X_i$  qui suit une distribution de Bernoulli  $B(p)$ . Donc, le nombre de cellules qui réussissent aux tests aux points de contrôle (voir la figure 3.1) pour passer à la phase suivante est une variable aléatoire  $Z$  qui suit une loi binomiale. Si nous considérons comme exemple le cas des cellules du dernier compartiment de la phase  $G_1$ , et notons  $N_{G_1}^{15}$  le nombre de cellules dans ce compartiment, alors on a :

$$Z = \sum_{i=1}^{N_{G_1}^{15}} X_i \hookrightarrow \mathcal{B}(N_{G_1}^{15}, p) \quad (3.5)$$

$Z$  est dans ce cas une loi binomiale de paramètres  $p$  (eq 3.1) et  $N_{G_1}^{15}$ . Le nombre de cellules dans les différents compartiments de chaque phase est généralement beaucoup plus grand que 50, donc si l'on suppose que la pression partielle d'oxygène disponible est suffisante et si la probabilité de réussite du test n'est ni proche de 0, ni de 1, on peut approximer la loi binomiale  $Z$  par une loi normale  $Y$ , de paramètres  $pN_{G_1}^{15}$  et  $\sqrt{p(1-p)N_{G_1}^{15}}$  :

$$Z \hookrightarrow Y = \mathcal{N}\left(pN_{G_1}^{15}, \sqrt{p(1-p)N_{G_1}^{15}}\right) \quad (3.6)$$

On conduit le même raisonnement pour le test de survie d'une cellule après irradiation. On affecte la valeur 1 si la cellule survit après irradiation et 0 sinon. Puis par analogie au cas précédent, on peut approcher le nombre de cellules survivantes dans une phase après irradiation par une loi normale :

$$\mathcal{N}\left(qN_X, \sqrt{q(1-q)N_X}\right) \quad (3.7)$$

où  $q$  est donnée par (3.3), les variables  $N_X$ ,  $X \in \{G_0, G_1, S, G_2, M\}$  seront décrites par la suite.

Les composantes du modèle à cette échelle sont décrites de la façon suivante :

- les paramètres  $\alpha$  et  $\beta$ , le  $pO_2$ , la dose  $D$ , sont les mêmes que ceux présentés à l'échelle microscopique ;
- les variables : par souci de simplicité, nous utilisons les notations suivantes ;  $N_X$  est le nombre de cellules dans la phase  $X$  et  $N_{X/Y}$  est le nombre de cellules qui passent de la phase  $X$  à la phase  $Y$ .  $N_X^h$  nombre de cellules qui sont dans la phase  $X$  depuis  $h$  heures ( $X \in \{G_0, G_1, S, G_2, M\}$ ) ;
- les règles : les équations suivantes décrivent l'évolution temporelle des états du système, c'est-à-dire l'évolution temporelle du nombre de cellules tumorales.

$$N_{G_1}^0(n+1) = 2N_M^{27}(n) \quad (3.8)$$

$$N_{G_1}^{j+1}(n+1) = N_{G_1}^j(n), \quad 0 \leq j \leq 13 \quad (3.9)$$

$$N_{G_1}^{15}(n+1) = N_{G_1}^{14}(n) + \underbrace{N_{G_1}^{15}(n) - N_{G_1/S}(n)}_{test=échec} \quad (3.10)$$

$$N_S^{16}(n+1) = N_{G_1/S}(n) \quad (3.11)$$

$$N_S^{j+1}(n+1) = N_S^j(n), \quad 16 \leq j \leq 22 \quad (3.12)$$

$$N_{G_2}^{24}(n+1) = N_S^{23}(n) \quad (3.13)$$

$$N_{G_2}^{25}(n+1) = N_{G_2}^{24}(n) \quad (3.14)$$

$$N_{G_2}^{26}(n+1) = N_{G_2}^{25}(n) + \underbrace{N_{G_2}^{26}(n) - N_{G_2/M}(n)}_{test=échec} \quad (3.15)$$

$$N_M^{27}(n+1) = N_{G_2/M}(n) \quad (3.16)$$

$$N_{G_0}(n+1) = N_{G_0}(n) - N_{G_0/G_1}(n) + N_{G_1/G_0}(n) \quad (3.17)$$

Les équations (3.8) - (3.10) permettent de calculer le nombre de cellules dans chaque compartiment de la phase  $G_1$  toutes les heures.  $N_{G_1/S}(n)$  représente le nombre de cellules ayant réussi le test du point de contrôle entre le compartiment 15 de la phase  $G_1$  et le premier compartiment de la phase de synthèse  $S$ . Les équations (3.11) - (3.16) permettent de mettre à jour à chaque heure le nombre de cellules dans chaque compartiment des phases  $S$ ,  $G_2$ ,  $M$  et  $G_0$ .  $N_{G_2/M}(n)$  représente le nombre de cellules qui ont réussi au test du point de contrôle du compartiment 26 de la phase  $G_2$  au premier compartiment de la phase de mitose  $M$ . Pour l'équation (3.17), la transition  $G_1/G_0$  est basée sur le niveau de  $pO_2$ . Tant que le  $pO_2$  dans la phase  $G_1$  est très faible ( $<2\text{mmHg}$ ), les cellules sortent de la phase  $G_1$  pour entrer en phase de quiescence  $G_0$ .

Le tableau 3.1 donne la liste des paramètres utilisés.

### 3.2.2 Interaction entre les échelles

Cette sous-section décrit les liens entre les différentes échelles et les variables associées.

Tableau 3.1 – Liste des paramètres

Paramètre	symbole	Valeur
Valeur maximale de OMF	m	3 [Titz et Jeraj, 2008]
$pO_2$ à OMF = (m+1)/2	k	3 mmHg [Titz et Jeraj, 2008]
Coefficient de Radio-sensitivité	$\alpha$	$0.044 \text{ Gy}^{-1}$
Coefficient de Radio-sensitivité	$\beta$	$0.089 \text{ Gy}^{-2}$
Densité de cellule par $mm^3$	$\mu$	$10^6$ [Espinoza <i>et al.</i> , 2015]
Probabilité maximum de division	C	1
Taux de croissance cellulaire	B	0.075 [Finlay <i>et al.</i> , 1988]
Valeur de $pO_2$ au point d'inflexion	$pO_2^{infl}$	26.8 [McKeown, 2014; Diederich <i>et al.</i> , 2002]
Volume d'un voxel	$V_v$	$5.31*5.31*3 \text{ mm}^3$

1) De l'échelle macroscopique à l'échelle mésoscopique  $E_1 \rightarrow E_2$  :

À chaque  $mm^3$  de tissu tumoral (un voxel) est associée une variable à l'échelle macroscopique qui est l'intensité de FDG. Cette intensité représente pour les cellules actives, la concentration de glucose consommé. Pour une intensité d'un voxel donnée,  $i_v$ , on calcule le nombre de cellules tumorales  $N_{cell}$  (équation 3.25). Par la suite, à partir de ce nombre, on détermine la distribution  $N = (N_X^h)$ , représentant les variables mésoscopiques qui sont les nombres de cellules dans chaque phase  $X \in \{G_0, G_1, S, G_2, M\}$ , avec  $0 \leq h \leq 28$ . On rappelle que la dynamique de ces variables est décrite par les équations (3.8) à (3.17). Cette dynamique du modèle mésoscopique est une chaîne de Markov, elle admet donc une distribution stationnaire  $\lambda$  (voir l'annexe 6.2 pour plus de détails). En notant  $\lambda = (\lambda_{G_1}^0, \lambda_{G_1}^1, \dots, \lambda_M^{27}, \lambda_{G_0}^{28}) \in \mathbb{R}^{29}$  (il y a en tout 29 compartiments), cette distribution stationnaire des  $N_{cell}$  cellules dans les différentes phases du cycle cellulaire, nous définissons les variables à l'échelle mésoscopique de la manière suivante :

$$N_X^h = \lfloor N_{cell} \cdot \lambda_X^h \rfloor \quad (3.18)$$

où  $X \in \{G_1, S, G_2, M, G_0\}$ ,  $0 \leq h \leq 28$  et  $\lfloor \cdot \rfloor$  désigne la fonction partie entière.

$$N = \lfloor N_{cell} \cdot \lambda \rfloor \quad (3.19)$$

En clair, à partir de la donnée macroscopique  $i_v$ , on obtient les variables mésoscopiques (équations (3.18) et (3.19)).

- 2) De l'échelle mésoscopique à l'échelle macroscopique  $E_2 \rightarrow E_1$  : à partir des variables mésoscopiques, c'est-à-dire étant donné la distribution  $N$ , qui désigne la répartition des cellules dans les différentes phases du cycle cellulaire dans un voxel, la variable macroscopique  $i_v$  est obtenue en utilisant l'équation (3.25) avec  $N_{cell}$  donnée par :

$$N_{cell} = \sum_{h,X} N_X^h \quad (3.20)$$

- 3) De l'échelle mésoscopique à l'échelle microscopique  $E_2 \rightarrow E_3$  : à ce niveau, les liens sont plus simples, étant donné les variables à l'échelle mésoscopique à une heure  $h$  et phase fixées, c'est-à-dire  $N_X^h$ , on fait correspondre exactement  $N_X^h$  cellules avec les attributs correspondants  $(X, h)$ .
- 4) De l'échelle microscopique à l'échelle mésoscopique  $E_3 \rightarrow E_2$  : de la même façon que précédemment, étant donné l'ensemble des cellules dans un voxel, la variable mésoscopique  $N_X^h$  est simplement le nombre de cellules qui sont en phase  $X$  depuis  $h$  heures.

### 3.2.3 Modèle mésoscopique vs modèle microscopique

Nous avons fait dans cette étude une comparaison du point de vue complexité algorithmique entre les échelles microscopique et mésoscopique. Pour comparer la complexité et l'efficacité de simulation associées aux modèles microscopique [Titz et Jeraj, 2008] et mésoscopique, les deux modèles ont été exécutés en utilisant les mêmes conditions et architectures d'ordinateur. La complexité algorithmique du modèle mésoscopique est basée sur les équations (3.8) à (3.17). Après calcul, on confirme que cette complexité est constante par rapport au nombre de cellules dans un voxel. En notant  $C_{Me}$  la complexité du modèle mésoscopique, et en se basant sur l'algorithme représenté par le diagramme de la figure (3.2), la complexité est de la forme :

$$C_{Me} = a_1 \times N_{vox} + a_2 \quad (3.21)$$

où  $N_{vox}$  est le nombre de voxels dans la région d'intérêt,  $a_1$  et  $a_2$  sont des constantes positives.

À l'échelle microscopique le modèle utilisé est celui développé par [Titz et Jeraj, 2008], le diagramme 3.3 montre les étapes. Pour ce modèle, l'algorithme a un temps de simulation qui croît proportionnellement au carré du nombre de cellules dans un voxel. Ceci est dû au fait que les boucles sur les fonctions qui simulent l'évolution



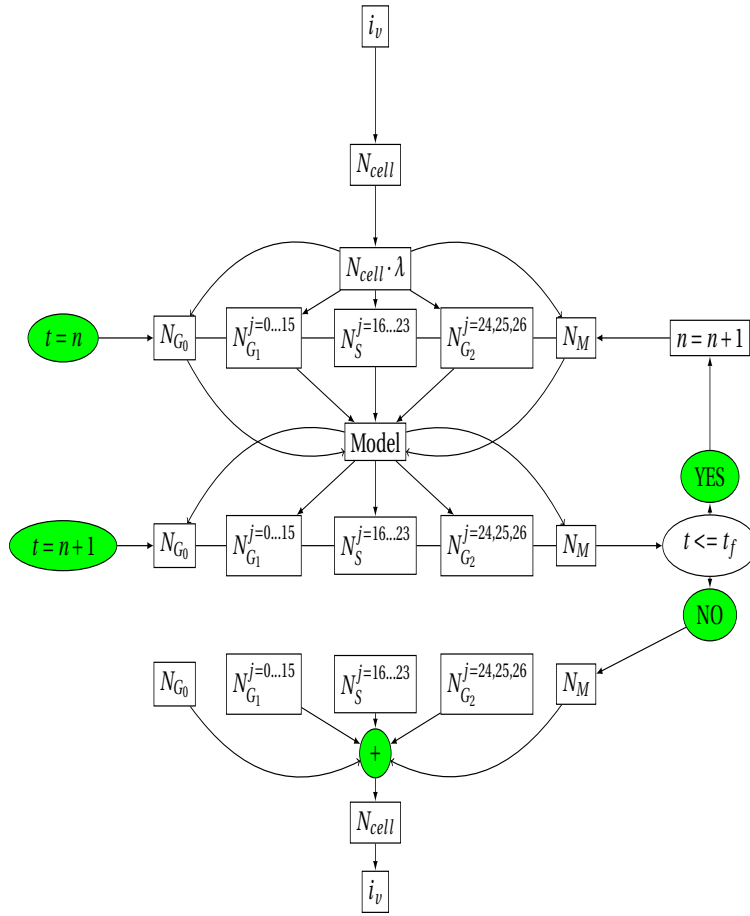


FIGURE 3.2 – Diagramme présentant tous les processus impliqués dans la dynamique du modèle mésoscopique dans chaque voxel,  $[t_0, t_f]$  est l'intervalle de temps entre le début et la fin d'un cycle cellulaire.

des cellules dans les différentes phases du cycle cellulaire sont utilisées pour chaque cellule. Comme exemples de ces fonctions, on a : les fonctions tests et la fonction de division cellulaire, pour lesquelles la complexité du temps varie linéairement avec le nombre de cellules  $N_{cell}$ . Ces fonctions étant appelées  $N_{cell}$  fois, cela explique pourquoi la complexité algorithmique du modèle à l'échelle microscopique croît proportionnellement au carré du nombre de cellules dans un voxel.

Concrètement, si nous notons  $update(N_{cell})$  la fonction qui met à jour le nombre de cellules dans un voxel à chaque pas de temps, avec ou sans traitement par irradiation, la complexité algorithmique du modèle à l'échelle microscopique est proportionnelle à  $N_{cell} \cdot update(N_{cell})$ . En posant :

$$update(N_{cell}) = \zeta \cdot N_{cell} \quad (3.22)$$

où  $\zeta$  est une constante positive et  $0 < \zeta < 1$  pendant la radiothérapie, on obtient

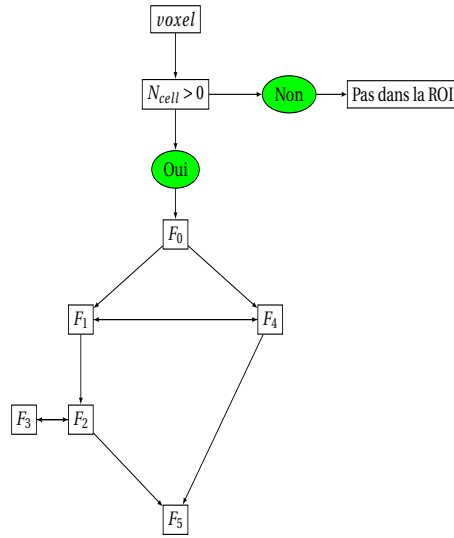


FIGURE 3.3 – Diagramme illustrant les étapes du modèle à l'échelle microscopique.  $F_0$  est une fonction qui fait la répartition des cellules dans les différentes phases du cycle cellulaire,  $F_1$  est la fonction qui gère la division des cellules,  $F_2$  est la fonction qui contrôle le temps passé par une cellule en  $G_0$  et appelle la fonction  $F_3$ , cette fonction supprime une cellule en  $G_0$  si le temps qu'elle y passe dépasse un seuil de temps fixé, sinon la cellule reprend le processus de division cellulaire (réoxygénation).  $F_4$  retourne le nombre de cellules après irradiation, et  $F_5$  met à jour le nombre de cellules dans un voxel et retourne le nombre total de cellules tumorales au temps  $t$  dans tout le tissu tumoral (ROI : Region Of Interest).

une complexité proportionnelle à  $N_{cell}^2$ . En notant  $C_{Mi}$  cette complexité, on a :

$$C_{Mi} = N_{vox} \cdot (\zeta \cdot N_{cell}^2 + b_1 \cdot N_{cell} + b_2) \quad (3.23)$$

où  $b_1$  et  $b_2$  sont des constantes positives.

Pour illustrer ces résultats, une comparaison des temps de calcul a été effectuée avec des nombres de cellules tumorales allant de  $6 \cdot 10^3$  à  $0,1 \times 10^6$  à l'intérieur d'un seul voxel. Comme on peut le remarquer sur la figure 3.4, les temps d'exécution pour le modèle mésoscopique sont indépendants du nombre de cellules initialement dans le voxel. Pour un voxel, le temps de calcul du modèle microscopique a une allure parabolique en fonction du nombre initial de cellules tumorales dans le voxel. Ce qui confirme les résultats théoriques, équations (3.21) et (3.23).

Les résultats représentés par la figure 3.4 n'ont porté que sur un voxel, les données des patients sur lesquels nous travaillons, c'est-à-dire les images TEP FDG, contiennent au moins 5000 voxels dans les régions d'intérêt. De plus le nombre de cellules est de l'ordre de  $10^6$  dans un  $mm^3$  de tissu (un voxel). En supposant qu'il y a 100 000 cellules dans chacun des 5000 voxels, la durée d'exécution du modèle à l'échelle microscopique est 17,36 jours, mais celle du modèle mésoscopique est

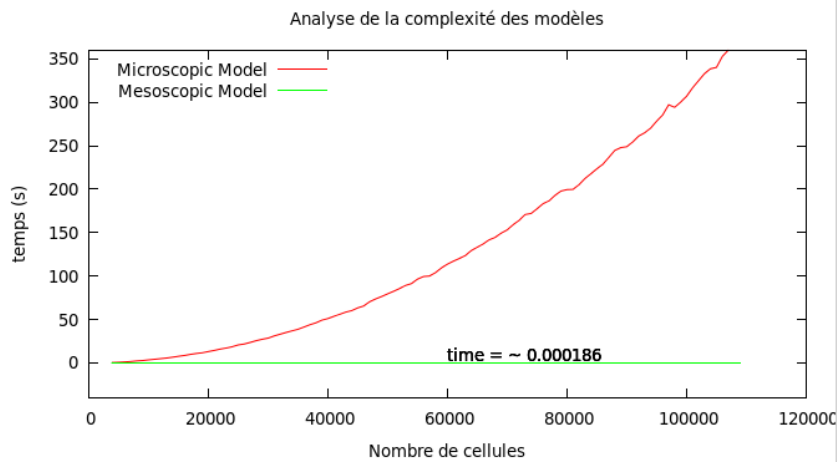


FIGURE 3.4 – Courbes présentant les temps d’exécution des modèles microscopique et mésoscopique en fonction du nombre initial de cellules tumorales dans un voxel.

15.5 secondes. On obtient un gain de l’ordre de  $10^6$  en utilisant le modèle à l’échelle mésoscopique. Ceci illustre clairement l’efficacité au sens algorithmique de ce dernier.

### 3.3 Simulation de l’évolution de la population de cellules tumorales

Nous présentons dans cette section : le traitement des données, la méthode d’évaluation du modèle proposé et quelques résultats de simulation. Les tests sur la  $pO_2$  ont été faits pour étudier ses effets sur la réponse du modèle, aussi la distribution de la  $pO_2$  est utilisée pour ajuster le modèle.

#### 3.3.1 Traitement des données de simulation

Les variables d’entrée du modèle sont les images TEP FDG et une distribution de la pression partielle d’oxygène. Le modèle retourne des images FDG simulées. Tous les tests dans cette partie ont été faits sur des données de 17 patients atteints du cancer du rectum (figure 3.5).

Afin de pouvoir travailler directement sur les régions d’intérêt, les images ont été segmentées en utilisant un logiciel appelé FLAB développé au LaTIM. En effet, le modèle FLAB est une méthodologie statistique non supervisée basée sur une approche bayésienne, en considérant deux processus aléatoires  $Y = (y_t)_{t \in \mathbb{T}}$  et  $X = (x_t)_{t \in \mathbb{T}}$ , où  $Y$  et  $X$  représentent respectivement l’image clinique observée et la carte de segmentation "cachée".  $Y$  prend ses valeurs dans  $\mathbf{R}$  tandis que  $X$  prend ses

### 3.3. Simulation de l'évolution de la population de cellules tumorales

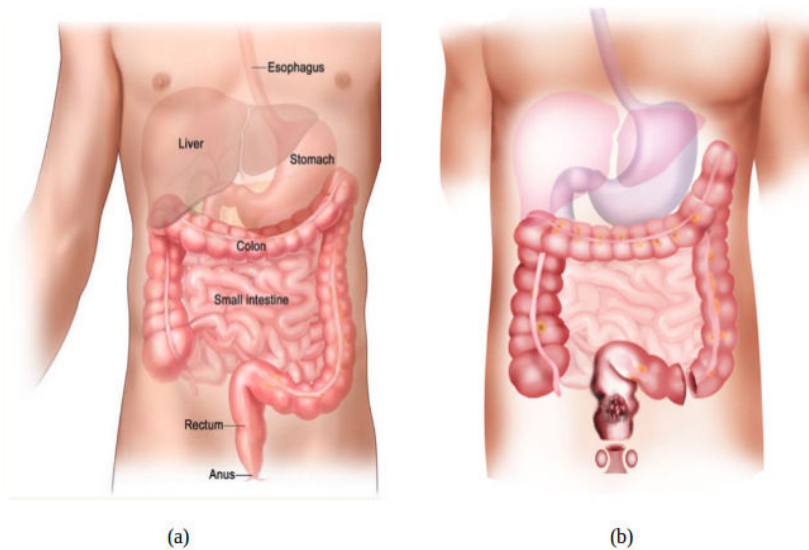


FIGURE 3.5 – (a) Rectum normal et (b) Rectum cancéreux (<http://www.colorectal-cancer.ca/fr/traitement-cancer/options-traitement/>).

valeurs dans l'ensemble  $\{1, 2, \dots, C\}$ ,  $C$  étant le nombre de classes et  $\mathbb{T}$  un ensemble fini correspondant aux voxels d'une image TEP en 3D.

Le problème de segmentation consiste à estimer  $X$  à partir de l'observation disponible  $Y$  contenant du bruit numérique. La relation entre  $X$  et  $Y$  a été modélisée par la distribution conjointe, obtenue en utilisant la formule de Bayes :

$$P(X|Y) = \frac{P(X, Y)}{P(Y)} = \frac{P(Y|X)P(X)}{P(Y)} \quad (3.24)$$

$P(Y|X)$  est la probabilité de l'observation  $Y$  conditionnellement à l'*a priori* par rapport à la vérité fondamentale cachée  $X$ . La règle de Bayes a permis de déterminer la distribution postérieure de  $X$  par rapport à l'observation.

La mise en œuvre de ce modèle de segmentation qui détecte les zones floues dans une image est basée sur l'incorporation d'un nombre fini de niveaux flous en combinaison avec deux classes homogènes (ou « dures »). Ce modèle permet la co-existence de voxels appartenant à l'une des deux classes et de voxels appartenant à un « niveau flou » en fonction de son appartenance aux deux classes dures. Alors que la partie statistique de l'algorithme modélise l'incertitude de la classification, avec l'hypothèse que le voxel est identifié mais les données observées sont bruitées, la partie floue modélise l'imprécision de l'appartenance du voxel, en supposant que le voxel peut contenir les deux classes. Une façon d'obtenir cette extension est d'utiliser simultanément les mesures de Dirac et de Lebesgue, considérant que  $X$  dans le modèle flou prend ses valeurs dans  $[0, 1]$  au lieu de  $\{1, 2, \dots, C\}$ . Une nouvelle mesure a donc été définie sur  $[0, 1]$  :  $\nu = \delta_0 + \delta_1 + \zeta$ ,  $\delta_0$  et  $\delta_1$  sont les mesures de Dirac en 0 et 1,  $\zeta$  est la mesure de Lebesgue sur l'intervalle flou  $[0, 1]$ .

---

Cette approche est adaptée à la segmentation des images TEP car elles sont à la fois bruitées et de faible résolution. L'aspect "bruit" lorsqu'on considère les modèles bayésiens est la façon dont les valeurs de chaque classe (à trouver dans l'image) sont distribuées autour d'une valeur moyenne. Le bruit utilisé a été modélisé par une gaussienne dont la moyenne et la variance ont été estimées en se basant sur les caractéristiques spécifiques de l'image. Enfin, la mesure floue facilite une modélisation plus réaliste des transitions de frontières des objets entre l'avant-plan et l'arrière-plan, permettant ainsi de rendre compte indirectement des effets du flou associés aux images TEP à basse résolution.

Cette description de FLAB est directement tirée de l'article [Hatt *et al.*, 2010, 2009], plus de détails peuvent y être trouvés, ainsi que dans la thèse de Mathieu Hatt. Dans la pratique et pour le cas d'une image en 3D, premièrement, l'objet d'intérêt est récupéré dans un cube de dimension bien défini, et c'est l'ensemble « tumeur, non-tumeur » contenu dans ce cube qui est soumis au traitement pour la segmentation. Puis, dans un second temps afin d'effectuer la segmentation, une classification voxel par voxel est faite pour distinguer les voxels appartenant à l'arrière plan des voxels appartenant à la zone d'intérêt. Le critère de maximum de vraisemblance à posteriori (MPL : Maximum Posterior Likelihood) a donc été utilisé pour faire cette classification [Caillol *et al.*, 1997].

Dans le cadre de cette thèse, trois images TEP FDG ont été acquises pour chacun des 17 patients, la première image a été acquise plusieurs jours avant le premier jour de traitement (minimum 4 jours, maximum 11 jours), les deuxième et troisième images ont été acquises une et deux semaines après le début du traitement respectivement. Pour chaque patient, la dose de radiothérapie prescrite était de 45 Gy au total. Cette dose est subdivisée en des séances de 1,8 Gy par jour, tous les jours du lundi au vendredi pendant 5 semaines, exceptés les samedi et dimanche. La figure 3.6 montre un exemple de ces trois images d'un patient atteint du cancer de rectum. Avant la segmentation, une zone d'intérêt (un cube) contenant la tumeur a été définie sur chacune des trois images, puis FLAB est appliqué après. La figure 3.7 représente une coupe de chacune des images segmentées.

### 3.3.2 Méthode d'évaluation du modèle

Dans toute cette étude, nous avons fait l'hypothèse que le nombre de cellules tumorales est proportionnel à la consommation du glucose, en s'appuyant sur les travaux de [Mi *et al.*, 2014; Titz et Jeraj, 2008]. Nous ne traitons que le cas des cellules actives, c'est-à-dire que les cellules saines et endothéliales ne sont pas considérées pour le moment. Le modèle est flexible et pourrait être complexifié en y ajoutant d'autres types de cellules (saines, endothéliales, etc.) lorsque nous aurons des données biologiques et physiologiques.

Afin de calculer la répartition initiale de cellules actives dans chaque voxel, le voxel ayant l'intensité maximale est supposé contenir exclusivement des cellules actives et capillaires. Dans ce chapitre nous ne considérons pas le processus d'an-

### 3.3. Simulation de l'évolution de la population de cellules tumorales

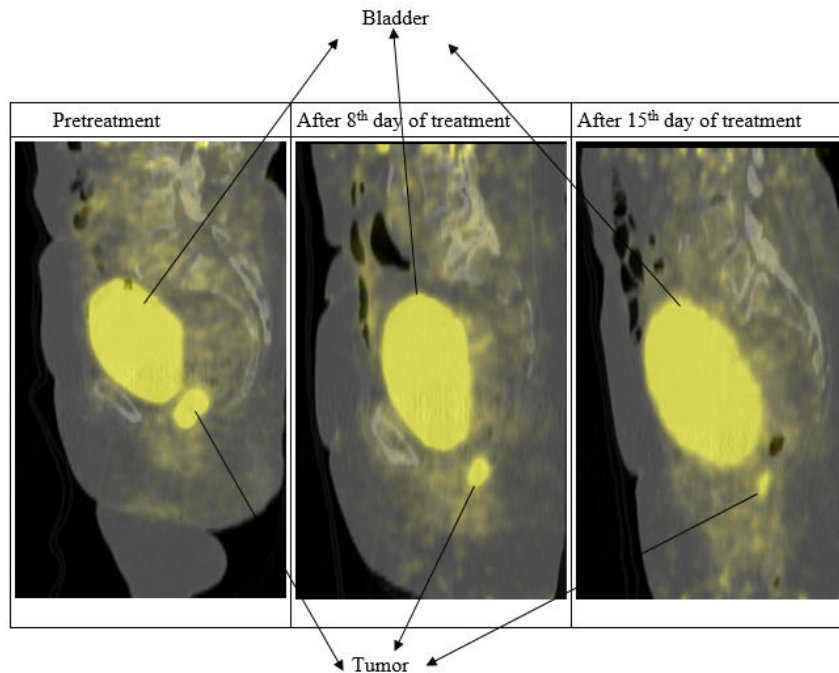


FIGURE 3.6 – Données cliniques : images TEP FDG non segmentées (en 3D). Exemple du patient 1.

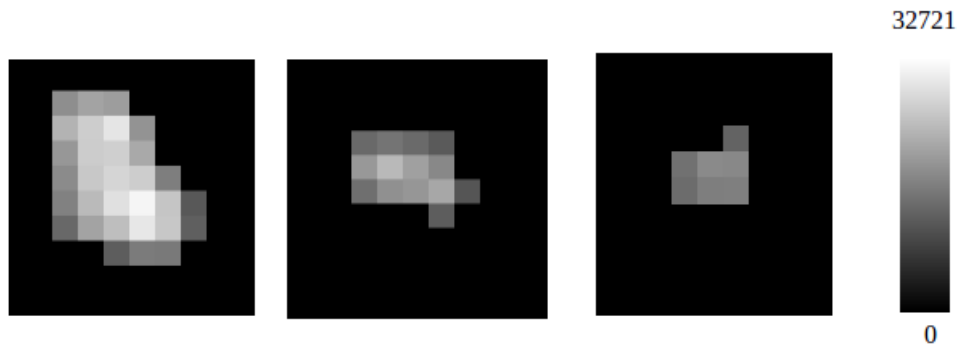


FIGURE 3.7 – Données cliniques : images TEP FDG segmentées, taille des voxels :  $4.0728 \times 4.0728 \times 3mm^3$ . Exemple du patient 1, une coupe en 2D.

giogénèse, en effet, les variations entre voxels ne sont pas gérées. Ainsi, les fractions de cellules capillaires et de cellules tumorales actives ont respectivement été fixées (en s'inspirant de [Espinoza *et al.*, 2015]) :  $\mu_c = 3.6\%$  et  $\mu_t = 96.4\%$ . Dans un voxel on a (volume du voxel)  $\cdot 10^6 / mm^3$  cellules [Espinoza *et al.*, 2015]. En désignant par  $i_{max}$  l'intensité maximale parmi toutes les valeurs d'intensité des voxels, le nombre de cellules actives dans chaque voxel est donné par :

$$N_{cell} = \frac{i_{vox}}{i_{max}} \cdot V_v \cdot \mu_t \cdot 10^6 \quad (3.25)$$

où  $V_v$  désigne le volume d'un voxel. Par conséquent, l'image TEP FDG peut être mise à jour à chaque instant de la simulation en utilisant la valeur actualisée de  $N_{cell}$  pour calculer les intensités dans cette nouvelle image.

Pour évaluer le modèle, nous nous servons des deux premières images TEP FDG issues des 17 patients. Nous inférons la distribution de la pression partielle d'oxygène à partir de ces deux premières images cliniques, puis utilisons la distribution optimale pour simuler l'évolution du nombre de cellules tumorales pendant le traitement. Les résultats ont été comparés à ceux obtenus sur la troisième image TEP FDG acquise deux semaines après le début du traitement par radiothérapie. Plus précisément, cette distribution de la pression partielle d'oxygène a été estimée en comparant les images FDG modélisées et cliniques au 8<sup>e</sup> jour après le début du traitement. À cette fin, les nombres totaux de cellules tumorales pour les images prédites et cliniques sont désignés respectivement par  $N_p$  et  $N_c$ , et la corrélation (en %) entre ces nombres est donnée par :

$$Cor = \left(1 - \frac{|N_p - N_c|}{N_c}\right) \cdot 100 \quad (3.26)$$

$$N_L = \sum_{k=1}^{N_{vox}} \sum_{X \in \{G_0, G_1, S, G_2, M\}} N_{X,L}^k \quad (3.27)$$

où  $L \in \{p, c\}$ , avec :

Par ailleurs, en utilisant les interactions entre les échelles, les données mésoscopiques pour chaque simulation, c'est-à-dire la répartition des cellules entre les phases du cycle cellulaire, sont calculées en fonction de la distribution de la  $pO_2$ . Cette répartition de la pression partielle d'oxygène est ensuite modifiée itérativement afin de déterminer la distribution conduisant à la meilleure corrélation entre le nombre total réel et simulé de cellules tumorales au 8<sup>e</sup> jour après le début de la radiothérapie. La distribution de la pression partielle d'oxygène conduisant à la meilleure corrélation est considérée comme la distribution optimale et est utilisée dans la simulation de l'évolution du nombre total de cellules tumorales. En effet, cette distribution optimale de la  $pO_2$  sert à calculer les probabilités de division et de survie données respectivement par les équations (3.1) et (3.3).

### 3.3.3 Quelques résultats de simulation

#### 3.3.3.1 Illustration de la probabilité d'explosion de la population de cellules tumorales en fonction de la $pO_2$

Le but de cette partie est de montrer à partir de quelle valeur de  $pO_2$  la population de cellules tumorales explose ou devient très importante. Pour calculer la probabilité d'explosion, nous calculons d'abord la probabilité de l'événement contraire, c'est-à-dire la probabilité d'extinction de la population de cellules en se servant du processus de Galton-Watson [Khalili-Françon, 1973]. Notons  $p_{exp}$  la probabilité d'explosion de la population, on obtient après calcul (voir annexe 6.2) :

$$p_{exp} = \begin{cases} 0 & \text{si } p \leq \frac{1}{2} \\ 1 - \left(\frac{1-p}{p}\right)^{2N_{cell}} & \text{si } p > \frac{1}{2} \end{cases} \quad (3.28)$$

où  $p$  est donnée par (eq 3.1). Ainsi, si en fonction du niveau de  $pO_2$ , la probabilité de division est  $p \leq \frac{1}{2}$  ( $p = \frac{1}{2}$  correspond à  $pO_2 \approx 16$  mmHg), la population va obligatoirement s'éteindre, sinon elle a une probabilité  $\left(1 - \left(\frac{1-p}{p}\right)^{2N_{cell}}\right)$  d'exploser, où  $N_{cell}$  est le nombre de cellules ancêtres.

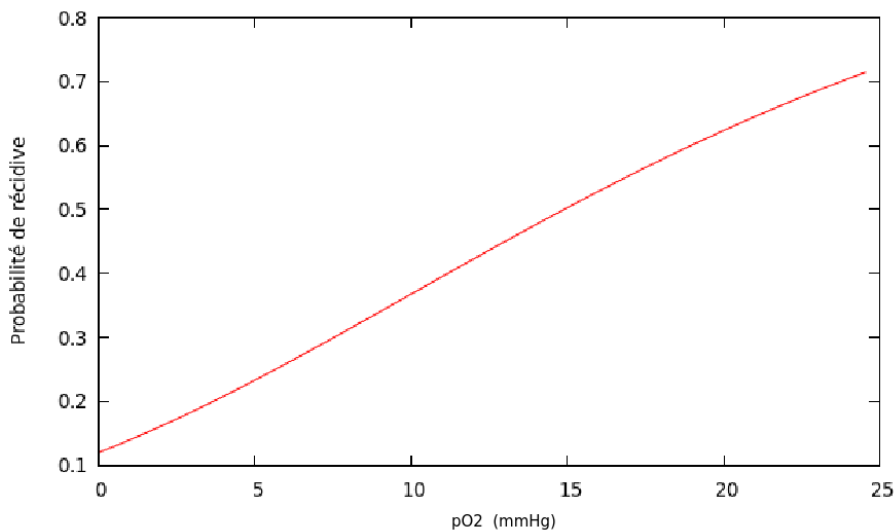


FIGURE 3.8 – Probabilité d'explosion d'une population de cellules en fonction de la  $pO_2$ .

Cette illustration de résultats (figure 3.8) montre que pour des pressions partielles très faibles ( $< 2$  mmHg), il est peu probable ou impossible, que la population



---

explose. Tandis que pour des valeurs de  $pO_2$  autour de 25 ou 30 mmHg, la population a une forte chance d'exploser.

Dans la suite, nous évaluons la réponse du modèle par rapport à la distribution de la  $pO_2$  en entrée. Pour ce faire, nous allons dans un premier temps évaluer le modèle par rapport à une distribution uniforme, ensuite pour une distribution spatialement hétérogène.

### 3.3.3.2 Simulation de l'évolution du nombre de cellules tumorales avec différentes distributions de la $pO_2$

Le but de cette section est de montrer que le modèle que nous proposons permet de confirmer l'hétérogénéité de la distribution de la pression partielle d'oxygène dans une tumeur. Nous procédons d'une façon didactique en donnant deux exemples, un premier exemple pour lequel la distribution est uniforme et un autre pour lequel elle est hétérogène dans l'espace. Actuellement, à notre connaissance il n'est pas établi de lien direct entre la  $pO_2$  et l'intensité dans les images TEP FDG, mais on peut remarquer que la variation de la  $pO_2$  a un impact sur l'évolution du nombre de cellules tumorales. C'est justement ce que nous tentons de vérifier en utilisant le modèle multiéchelle présenté dans ce chapitre.

#### EXEMPLE 3.3.1. Avec une distribution uniforme de la $pO_2$

Nous considérons en entrée du modèle une distribution initiale de la  $pO_2$  uniforme, c'est-à-dire que la valeur de la  $pO_2$  est la même dans tous les voxels. En utilisant l'équation (3.26), nous estimons la valeur de la  $pO_2$  par corrélation entre les images cliniques et simulées au 8<sup>e</sup> jour depuis le début du traitement. Puis, en utilisant la distribution uniforme optimale de la  $pO_2$  en entrée du modèle, on prédit l'évolution du nombre total de cellules tumorales. Cette expérience est répétée sur tous les patients et les résultats sont présentés dans le tableau 3.2. Comme le montre ce tableau, toutes les corrélations sont supérieures à 90% entre les populations mesurées et prédites à 8 jours depuis le début du traitement, tandis que pour le 15<sup>e</sup> jour depuis le début du traitement, les statistiques sont les suivantes : pour 4/17 des patients, on trouve une corrélation globale supérieure à 80%, pour 9/17 des patients, une corrélation moyenne de 60 – 80%, et pour 4/17 des patients, une corrélation globale < 60% (voir le diagramme de la figure 3.9).

#### EXEMPLE 3.3.2. Avec une distribution de la $pO_2$ hétérogène spatialement mais constante dans le temps

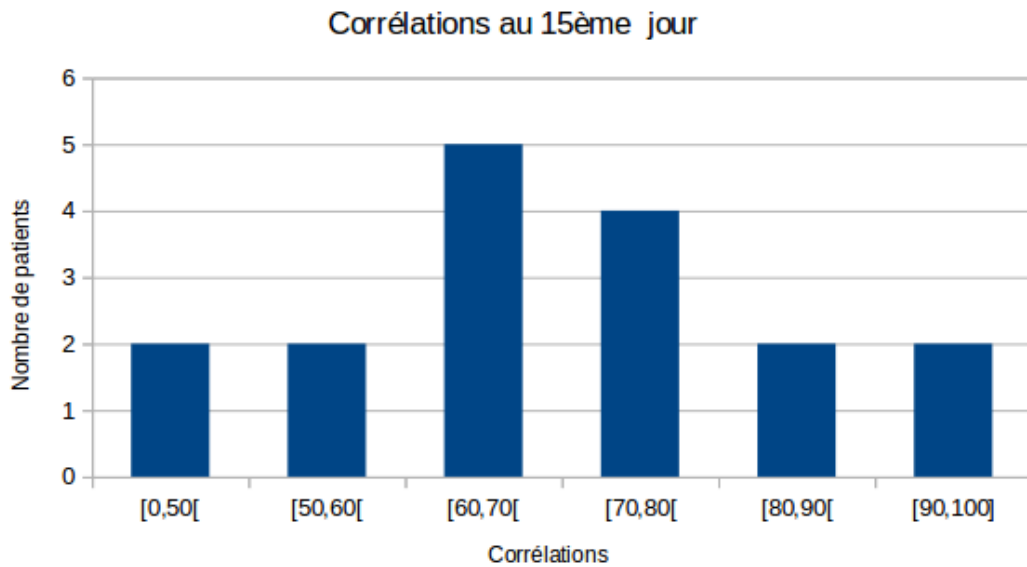


FIGURE 3.9 – Diagramme des résultats de corrélations entre les images simulées et cliniques des 17 patients, au 15<sup>e</sup> jour depuis le début du traitement pour une distribution uniforme de  $pO_2$ .

Nous considérons dans cette partie, en entrée du modèle, une distribution de la pression partielle d'oxygène hétérogène spatialement mais constante dans le temps. L'objectif reste le même que précédemment, évaluer le modèle par rapport à la  $pO_2$ . Une distribution spatiale de la  $pO_2$  avec une variation dans le temps sera présentée au chapitre 5, c'est le cas le plus naturel.

Pour construire cette distribution, nous créons quatre classes de voxels. Pour ce faire, nous considérons quatre intervalles dont chacun définit une plage d'intensités. À tout voxel dont l'intensité appartient à un même intervalle, on attribue la même valeur de pression partielle d'oxygène, considérée comme la pression partielle d'oxygène moyenne dans cet intervalle. Concrètement, nous calculons pour une image de patient donnée, respectivement, les intensités : minimum ( $i_{min}$ ), le premier quartile ( $i_{Q_1}$ ), la médiane ( $i_{med}$ ), le troisième quartile ( $i_{Q_3}$ ) et le maximum ( $i_{max}$ ). Puis, on définit le  $pO_2$  comme suit :

$$pO_2 = \begin{cases} u_1, & \text{si } i_{min} \leq i \leq i_{Q_1} \\ u_2, & \text{si } i_{Q_1} < i \leq i_{med} \\ u_3, & \text{si } i_{med} < i \leq i_{Q_3} \\ u_4, & \text{si } i_{Q_3} < i \leq i_{max} \end{cases} \quad (3.29)$$

avec, pour tout  $i$ ,  $u_i$  la valeur de la pression partielle d'oxygène.

Ensuite, comme dans le cas d'une distribution uniforme, nous cherchons

Tableau 3.2 – Tableau montrant, d’après les valeurs optimales de la pression partielle d’oxygène, la corrélation entre le nombre global de cellules tumorales dans les images FDG prédites et cliniques aux 8<sup>e</sup> et 15<sup>e</sup> jours après le début de l’irradiation.

Patient #	corrélation jour 8 (%)	corrélation jour 15 (%)	$pO_2$ (mmHg)
1	98.8962	60.4714	5.75
2	99.0764	78.5882	9.5
3	99.1018	63.2875	6.5
4	99.0808	34.8772	8.5
5	95.4476	80.9396	10
6	97.4254	99.3729	1.25
7	99.9588	49.6571	7.75
8	96.9912	70.0458	8.5
9	95.6609	68.637	10.5
10	95.975	79.2734	9.75
11	94.8177	60.0732	9.25
12	98.2582	96.5038	0.75
13	99.8659	86.4167	2.25
14	94.5331	59.5825	8.5
15	98.392	58.0593	8.28
16	99.0167	65.4244	7.5
17	96.8521	70.3508	9.5

le quadruplet  $(u_1, u_2, u_3, u_4)$  optimal en utilisant la corrélation entre les images simulée et réelle, 8 jours après le début de la première irradiation.

Avant de procéder à l’estimation des  $u_i$ , nous analysons les effets de la variabilité des  $u_i$  sur la sortie du modèle.

### Analyse de sensibilité

L’analyse de sensibilité permet d’étudier comment des perturbations sur des paramètres d’entrée du modèle engendrent des perturbations sur la variable réponse (la sortie du modèle). Il existe différentes méthodes d’analyse de sensibilité. On peut citer par exemple : les méthodes de screening, qui consistent en une analyse qualitative de la sortie en fonction des paramètres d’entrée, les méthodes d’analyse locale, qui étudient localement l’impact d’une petite variation autour d’un paramètre d’entrée sur la sortie, puis aussi des méthodes d’analyse de sensibilité globale qui étudient la variabilité de la sortie du modèle sur tout l’espace des paramètres [Saltelli *et al.*, 2000]. Cette analyse nous permet de fixer par exemple les entrées qui n’influencent pas la sortie du modèle. L’analyse de sensibilité d’un modèle cherche à répondre à des questions du type :

1. Le modèle est-il bien fidèle au phénomène modélisé? En effet, si l'analyse montre une forte influence d'un paramètre d'entrée habituellement connu comme non influent, il est réaliste de remettre en cause la qualité du modèle ou la véracité des connaissances des modélisateurs sur l'impact réel de ce paramètre d'entrée;
2. Quels paramètres ou groupes de paramètres interagissent avec quels autres? L'analyse de sensibilité peut aussi dans ce sens éclairer les relations ou corrélations qui existent entre les paramètres.

Dans ce travail, nous utilisons les indices de sensibilité de premier ordre de Sobol [Sobol, 1993], et supposons que les paramètres sont indépendants. Nous utilisons cette méthode pour déterminer l'influence des valeurs  $u_i$  des pressions partielles d'oxygène sur la sortie du modèle. Notons :

$$f : \mathbb{R}_+^4 \longrightarrow \mathbb{R}_+ \\ u = (u_1, u_2, u_3, u_4) \mapsto Y = f(u) = \left(1 - \frac{N_s(u)}{N_c}\right)^2 \quad (3.30)$$

la fonction coût, où  $N_s$  et  $N_c$  désignent respectivement les nombres de cellules tumorales dans les images simulée et clinique. Notons ensuite par  $U_i$ ,  $i = 1, 2, 3, 4$ , des variables aléatoires de même loi (uniforme) dont des réalisations sont les entrées  $u_i$ , ainsi que par  $Y$ , la variable aléatoire représentant la sortie. Pour évaluer l'importance d'un paramètre d'entrée sur la variance de la sortie  $Y$ , Sobol étudie la variance conditionnelle de  $Y$  par rapport à  $U_i$ , c'est-à-dire si on fixe la variable  $U_i$  à une valeur  $u_i$ , il calcule :  $V(Y|U_i = u_i)$ . Ceci pose le problème du choix de la valeur de  $u_i$ . Pour résoudre ce problème, il considère toutes les valeurs possibles des  $u_i$ , en calculant plutôt la variance de l'espérance conditionnelle de  $Y$  par rapport à  $U_i$  :  $V(E[Y|U_i])$ . Ainsi, l'indice de Sobol du premier ordre associé au paramètre  $u_i$  est donné par :

$$S_i = \frac{V(E[Y|U_i])}{V(Y)} \quad (3.31)$$

où,  $V(Y)$  est la variance de  $Y$ . Dans les mêmes conditions, on calcule pour chaque paramètre l'indice de sensibilité total associé [Saltelli *et al.*, 2000] :

$$S_{T_i} = \sum_{k \neq i} S_k \quad (3.32)$$

où,  $k \neq i$  représente tous les ensembles d'indices contenant l'indice  $i$ . Par exemple, pour un modèle à quatre paramètres on a pour le premier paramètre :

$$S_{T_1} = S_1 + S_{12} + S_{13} + S_{14} + S_{123} + S_{124} + S_{134} + S_{1234}$$

avec :

$$S_{1\dots p} = \frac{V_{1\dots p}}{V}$$

l'indice de sensibilité d'ordre  $p$  de Sobol, où :

$$V = V(Y),$$

$$V_i = V(E[Y|U_i]),$$

$$V_{ij} = V(E[Y|U_i, U_j]) - V_i - V_j,$$

...

$$V_{1\dots p} = V - \sum_{i=1}^p V_i - \sum_{1 \leq i < j \leq p} V_{ij} - \dots - \sum_{1 \leq i_1 < \dots < i_{p-1} \leq p} V_{i_1 \dots i_{p-1}}$$

Le calcul théorique de ces indices étant compliqué, on procède en général par une estimation numérique. Ainsi dans cette étude, nous nous basons sur une estimation par une approche Monte Carlo des indices de sensibilité [Jacques, 2011]. En effet, les variables aléatoires  $Y$  et  $U_i$  définies ci-dessus sont continues, l'espérance et la variance sont donc définies par des intégrales, qui sont approchées par une méthode de Monte Carlo [Jacques, 2011].

Présentons le cas de l'estimation de l'indice du premier ordre et pour cela, rappelons le concept. Soit  $D$  un espace de dimension suffisamment grande et  $g$  une fonction intégrable. Soit  $x_1, \dots, x_{N_T}$  la réalisation d'un  $N_T$ -échantillon d'une variable aléatoire uniforme sur  $D$ . Une estimation de Monte Carlo de l'intégrale  $I_t$  :

$$I_t = \int_D g(x) dx$$

est donnée par :

$$\hat{I}_t = \frac{1}{N_T} \sum_{i=1}^{N_T} g(x_i)$$

Elle permet d'estimer les quantités statistiques comme par exemple l'espérance de toute fonction d'une variable aléatoire de densité quelconque :

$$\hat{E}(g(X)) = \frac{1}{N_T} \sum_{i=1}^{N_T} g(x_i) \quad (3.33)$$

où  $(x_i)_{i=1, \dots, N_T}$  est un  $N_T$ -échantillon de réalisations de la variable aléatoire  $X$ .

### 3.3. Simulation de l'évolution de la population de cellules tumorales

Revenons à notre cas et considérons un  $N_T$ -échantillon  $X = (x_{j1}, \dots, x_{j4})$   $j = 1 \dots N_T$  de réalisations des variables d'entrée  $(U_1, \dots, U_4)$ . Notons  $E[Y] = g_0$ , l'espérance de  $Y$  et par  $V(Y) = V$  sa variance. D'après Sobol [Sobol, 1993] ces quantités peuvent être estimées respectivement par :

$$\hat{g}_0 = \frac{1}{N_T} \sum_{j=1}^{N_T} g(x_{j1}, \dots, x_{j4}) \quad (3.34)$$

et par

$$\hat{V} = \frac{1}{N_T} \sum_{j=1}^{N_T} g^2(x_{j1}, \dots, x_{j4}) - g_0^2 \quad (3.35)$$

Finalement, l'estimation de l'indice de sensibilité de premier ordre de Sobol utilisé dans ce travail et proposé par [Jacques, 2011] est :

$$\hat{S}_i = \frac{\hat{U}_i - \hat{g}_0^2}{\hat{V}} \quad (3.36)$$

où :

$$\hat{U}_1 = \frac{1}{N_T} \sum_{j=1}^{N_T} g(x_{j1}^{(1)}, x_{j2}^{(1)}, x_{j3}^{(1)}, x_{j4}^{(1)}) g(x_{j1}^{(1)}, x_{j2}^{(2)}, x_{j3}^{(2)}, x_{j4}^{(2)})$$

$$\hat{U}_i = \frac{1}{N_T} \sum_{j=1}^{N_T} g(x_{j1}^{(1)}, \dots, x_{j(i-1)}^{(1)}, x_{ji}^{(1)}, x_{j(i+1)}^{(1)}, \dots, x_{j4}^{(1)}) g(x_{j1}^{(2)}, \dots, x_{j(i-1)}^{(2)}, x_{ji}^{(1)}, x_{j(i+1)}^{(2)}, \dots, x_{j4}^{(2)})$$

où  $i = 2 \dots 4$ .

Le tableau 3.3 montre les résultats d'analyse de sensibilité obtenus après implémentation et simulation.

Tableau 3.3 – Indices de sensibilité totaux et de premier ordre des paramètres  $u_i$ .

Paramètre ‡	Effets au 1er ordre	Effets totaux
$u_1$	0.0235	0.0192
$u_2$	0.0108	0.0004
$u_3$	0.3782	0.3216
$u_4$	0.4696	0.6478

Comme le montrent ces résultats (du tableau 3.3),  $u_3$  et  $u_4$  sont beaucoup plus sensibles que  $u_1$  et  $u_2$ , c'est-à-dire qu'une petite variation de  $u_3$  et  $u_4$  entraîne une variation non négligeable de la sortie du modèle. Ce résultat est normal, car  $u_3$  et  $u_4$  sont des valeurs de  $pO_2$  des voxels où il y a plus de cellules

---

tumorales. Ceci est une autre façon d'évaluer le bon fonctionnement du modèle.

Après l'analyse de sensibilité, on cherche les valeurs optimales des  $u_i$  qui donnent une bonne corrélation entre les images cliniques et simulées. Pour ce faire, on procède en deux étapes. Dans un premier temps, nous utilisons un algorithme de recuit simulé pour trouver les valeurs d'initialisation des  $u_i$ , ceci constitue une première approximation. Ensuite, nous déterminons les valeurs optimales des  $u_i$  en utilisant une méthode de gradient pour affiner les résultats de la première approximation.

**Un petit rappel sur la méthode de recuit simulé (en anglais *simulated annealing*) [Kirkpatrick *et al.*, 1983a]** : algorithme d'optimisation globale, c'est initialement une méthode qui a été inspirée de la thermodynamique et plus particulièrement des processus de réchauffement et de refroidissement des métaux. En effet, en métallurgie, le recuit d'une pièce métallique est un procédé correspondant à un cycle de chauffage permettant de modifier les caractéristiques de ce métal. Le changement d'état du métal est physiquement interprété par des changements d'énergie suivant que les liaisons atomiques sont coupées ou non. Le métal à une haute température se refroidit si l'énergie atteint une valeur minimale. Dans la littérature, on modélise cette énergie par la distribution de probabilité de Boltzmann :

$$p_B(E) = e^{-\frac{E}{T_B}} \quad (3.37)$$

où  $T_B$  est la température du système (le métal) et  $E$  une distribution des états d'énergie. L'équation (3.38) modélise le fait qu'un système à l'équilibre thermique et à la température  $T_B$ , présente une distribution de ces états d'énergie  $E$ . À une faible température, les états d'énergie du système peuvent être grands bien que la probabilité soit très faible. Il existe également une probabilité complémentaire autorisant le système à rejoindre un état de moindre énergie ; le but final étant en effet d'atteindre un état très stable correspondant à un minimum local d'énergie. Pour ce faire, le système prend des états de plus haute énergie, d'autant plus défavorisés que la température est faible, mais qui au final lui permettront de rejoindre l'état d'énergie minimum. La probabilité que le système passe d'un état d'énergie  $E_1$  à un état d'énergie  $E_2$  est :

$$p_{12} = e^{-\frac{(E_2 - E_1)}{T_B}} \quad (3.38)$$

Dans la méthode de recuit simulé, chaque paramètre ou ensemble de paramètres  $\Theta$  ( $u_1, u_2, u_3, u_4$ ) dans notre cas) décrit l'état physique du système (ici l'image TEP FDG), alors que la fonction à minimiser est similaire à l'énergie interne de ce système. Dans notre cas cette énergie est définie en fonction des

### 3.3. Simulation de l'évolution de la population de cellules tumorales

---

nombres totaux de cellules tumorales dans les images cliniques et simulées : la fonction définie par l'équation (3.30). Le but est de faire converger progressivement le système d'un état initial arbitraire (valeurs initiales des paramètres) vers un état correspondant au minimum global d'énergie. L'algorithme suivant décrit le principe de la méthode de recuit simulé.

---

Recuit-Simule :

- 1  $\Theta \leftarrow \Theta_{init}; T_B \leftarrow T_{B-init}$
- 2 tant que (*condition de fin*), faire :
- 3  $\Theta_{courant} \leftarrow \Theta + \Delta\Theta$  (*voisin de  $\Theta$* )
- 4  $E_{courant} \leftarrow E(\Theta_{courant})$
- 5 si  $E_{courant} < E$  ou aléatoire  $< e^{-\frac{(E_{courant}-E)}{T_B}}$  alors
- 6  $\Theta \leftarrow \Theta_{courant}; E \leftarrow E_{courant}$
- 7 Mettre  $T_B$  à jour en fonction du schéma de refroidissement
- 8 Retourner  $\Theta$

Étant donné une image clinique, les paramètres  $\Theta_{init}$  sont initialement fixés de telle sorte que la valeur de la fonction à minimiser soit non-nulle. Lors de cette phase d'initialisation, le système, c'est-à-dire l'image simulé est théoriquement portée à haute température ( $T_B$  très grande). Ensuite, on entre dans une boucle où, à chaque itération  $i$ , les paramètres antérieurs  $\Theta_{i-1}$  sont perturbés. L'énergie est calculée de nouveau et le nouvel état du système est systématiquement accepté dès lors que  $\Delta E = E_{courant} - E \leq 0$ . Cette condition impose au système de tendre vers un état de refroidissement. La méthode de recuit simulé est à la fois simple et polyvalente.

Les valeurs optimales servent ensuite à calculer le nombre total de cellules tumorales aux jours 8 et 15 depuis de début du traitement. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 3.4.

À titre d'exemple, pour le patient numéro 11, les valeurs optimales trouvées sont :  $u_1 = 7.82$ ,  $u_2 = 11.33$ ,  $u_3 = 11.97$  et  $u_4 = 6$ . Elles permettent d'atteindre une corrélation de 99.24% entre les images réelle et simulée au 8<sup>e</sup> jour après le début d'irradiation et 85.41% au 15<sup>e</sup> jour après le début d'irradiation. Comme le montre le tableau 3.4, toutes les corrélations sont supérieures à 90% entre les populations mesurées et prédites au 8<sup>e</sup> jour depuis le début du traitement,



tandis que pour le 15<sup>e</sup> jour depuis le début du traitement, les statistiques sont les suivantes : pour 10/17 des patients, on trouve une corrélation globale supérieure à 80%, pour 4/17 des patients, une corrélation moyenne de 60 – 80%, et pour 3/17 des patients, une corrélation globale < 60% (voir le diagramme 3.10).

La figure 3.12 montre l'évolution temporelle du nombre total de cellules tumorales. Sur la partie figure 3.12(a), on peut remarquer l'augmentation du nombre total de cellules tumorales entre le temps  $t = 0$  et le temps  $t = 185h$ , qui correspond à la période précédant la première délivrance de la dose de radiothérapie. Après cette première phase, l'effet de la radiothérapie devient visible avec des diminutions quotidiennes des cellules tumorales suivies d'une récupération correspondant à la période de non traitement. Des résultats similaires pour des cellules dans chaque phase du cycle cellulaire sont présentés sur la figure 3.12(b). La figure 3.11 montre les images TEP FDG correspondant : (a) images cliniques avant le traitement puis une et deux semaines après le début du traitement, et (b) images simulées une et deux semaines après le début du traitement.

En plus de l'efficacité computationnelle et de la précision du modèle multi-échelle présenté dans cette section, on remarque d'après les diagrammes des figures 3.9 et 3.10 que la réalité terrain en terme d'hétérogénéité de la distribution de la  $pO_2$  a été clairement montrée. Ce modèle s'adapte très bien aussi à un cas d'étude qui tient compte de différents types de cellules. Il suffit de distinguer ces différentes cellules par leurs niveaux de  $pO_2$  par exemple.

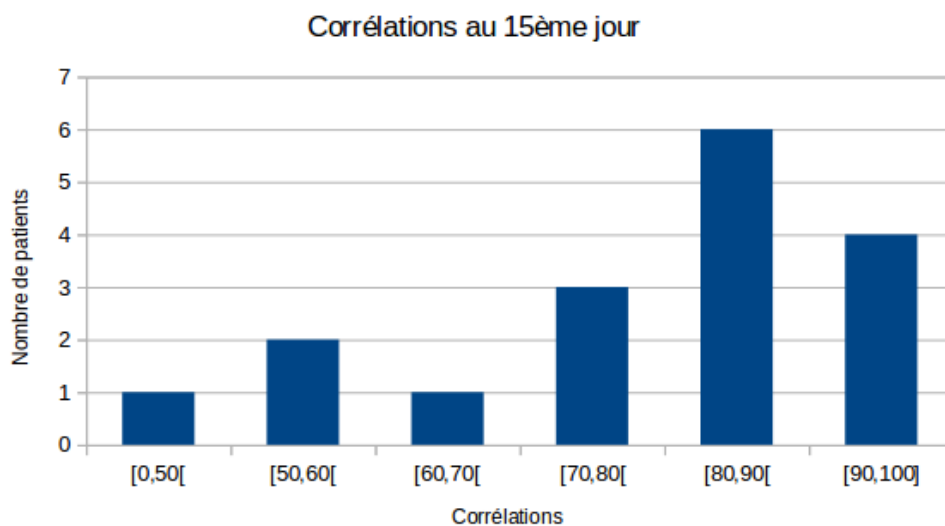


FIGURE 3.10 – Diagramme des résultats de corrélations entre les images simulées et cliniques des 17 patients, au 15<sup>e</sup> jour depuis le début du traitement pour une distribution hétérogène de  $pO_2$ .

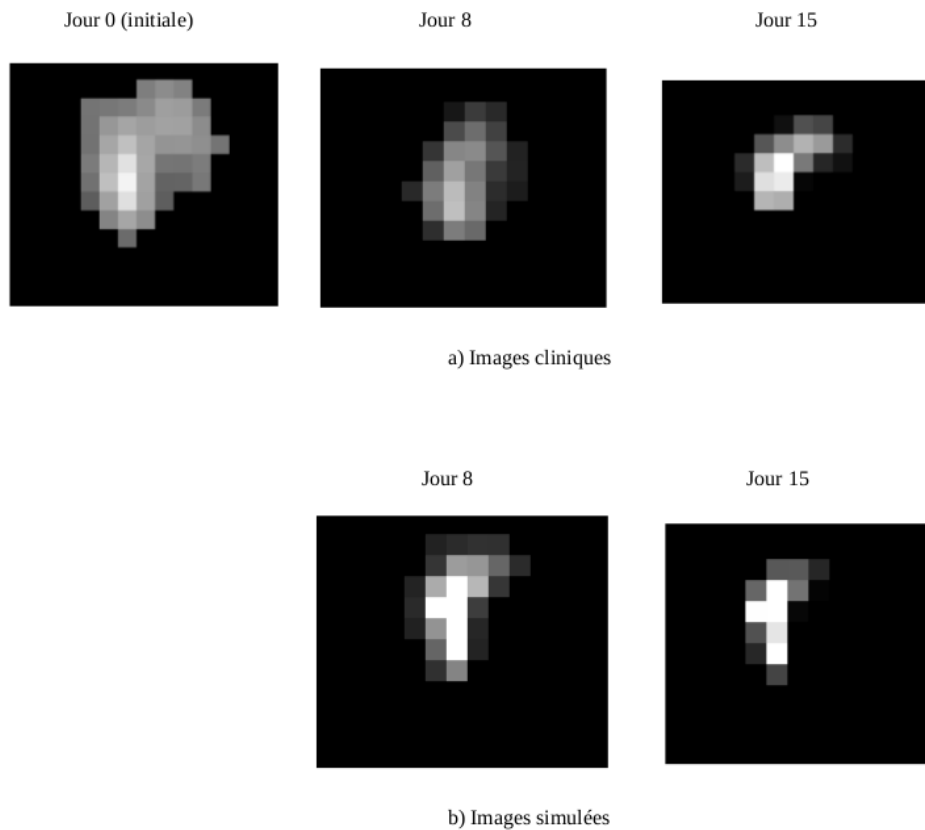
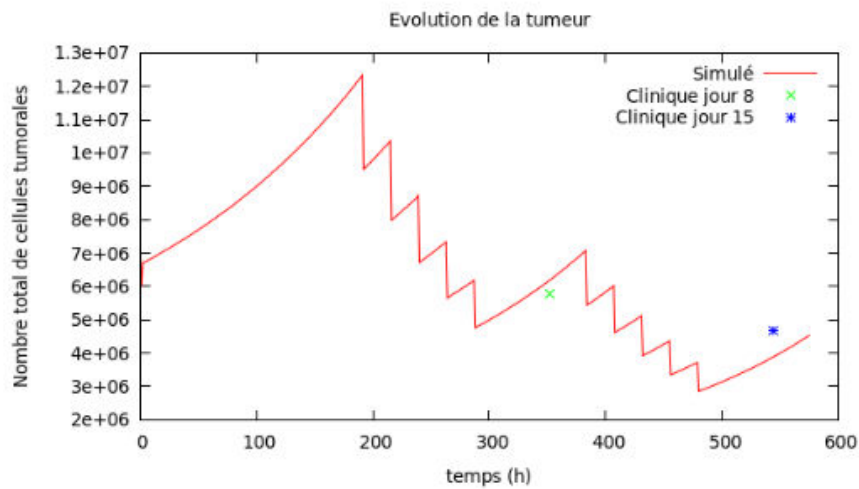


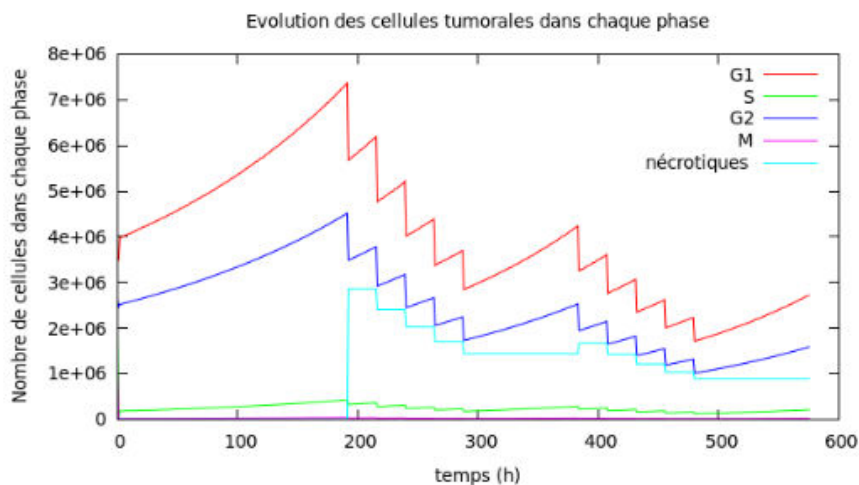
FIGURE 3.11 – Images (a) cliniques et (b) simulées pour le cas du patient 11. Les images simulées ont été représentées à partir des intensités simulées, elles-mêmes calculées à partir des nombres de cellules simulées via la formule (3.25). Toutes les images ont une résolution de  $4.0728 \times 4.0728 \times 3mm^3$  par voxel.

#### 3.3.4 Discussions

Dans cette étude, des images TEP FDG obtenues à partir de 17 patients ont été utilisées pour évaluer un nouveau modèle de simulation de la réponse de tumeurs au traitement par radiothérapie. Cette nouvelle approche comprenait deux grands objectifs : l'interfaçage entre les modèles microscopique et macroscopique, ainsi que l'évaluation de l'impact de la pression d'oxygène sur la réponse des tumeurs. La modélisation à l'échelle de la population pour la simulation de croissance tumorale présentée dans cette étude montre l'intérêt d'un modèle à l'échelle mésoscopique en termes d'efficacité de calcul sans perte de précision. La gestion cellule par cellule, en particulier dans le contexte du traitement, devient très compliquée quand on considère que de tels traitements peuvent prendre des semaines. En revanche le temps de calcul associé au modèle à l'échelle mésoscopique étant très petit, il permet de faire rapidement des tests, comme par exemple le suivi du nombre de cellules dans les phases  $G_2$  et  $M$  de la division cellulaire pour optimiser la planification



(a)



(b)

FIGURE 3.12 – L'évolution du nombre de cellules tumorales au cours du traitement selon la distribution optimale de  $pO_2$  pour le patient 11; (a) global et (b) dans chaque phase du cycle cellulaire

de la radiothérapie. En effet, il a été prouvé par les radio-biologistes que les cellules sont plus vulnérables ou sensibles à la radiothérapie au cours de ces deux phases [Pawlik et Keyomarsi, 2004]. Nous avons également montré dans ce travail que sur la base d'images TEP FDG, le modèle proposé est capable d'estimer la pression partielle d'oxygène dans la tumeur si a priori il existe une base de données réelles de  $pO_2$  pour calibrer les résultats. Dans la réalité, la distribution de la  $pO_2$  dans l'envi-

### 3.3. Simulation de l'évolution de la population de cellules tumorales

Tableau 3.4 – Tableau montrant, d'après la distribution optimale de la pression partielle d'oxygène trouvée, la corrélation entre le nombre global de cellules tumorales dans les images FDG prédites et cliniques au 8<sup>e</sup> et 15<sup>e</sup> jours après le début d'irradiation (Corr8 est la corrélation au 8<sup>e</sup> jour et Corr15 celle au 15<sup>e</sup>). Les  $u_i$  sont en mmHg.

Patient #	Corr8 (%)	Corr15 (%)	$u_1$	$u_2$	$u_3$	$u_4$
1	99.86	69.26	7.902	4.445	2.502	2.50
2	99.89	92.34	8.922	11.478	13.059	3.99
3	96.25	84.77	2.0	1.00	1.5	2.00
4	99.00	41.05	5.942	10.552	11.036	5.99
5	95.42	88.50	10.982	10.97	8.966	5.99
6	99.55	92.31	1.799	2.499	1.80	0.70
7	99.22	54.55	3.18	9.65	8.483	6.00
8	99.26	72.41	4.1	9.77	3.975	7.99
9	98.86	53.42	4.055	2.01	8.001	5.69
10	98.80	80.37	8.941	10.82	4.099	9.00
11	99.24	85.41	7.82	11.33	11.97	6.00
12	99.10	99.66	1.39	1.799	1.40	0.499
13	99.98	84.07	3.00	5.022	1.30	2.00
14	99.51	70.48	3.82	10.175	5.54	7.99
15	99.96	70.21	4.103	10.42	11.593	3.99
16	92.01	81.70	1.199	2.10	1.599	0.80
17	95.67	90.56	10.944	10.756	9.571	3.50

ronnement (intra et extra) tumoral est hétérogène. Nous avons testé notre modèle multiéchelle pour voir s'il répond bien à cela. Pour le faire on a simulé séparément le modèle avec des distributions uniformes et hétérogènes (spatialement) de la  $pO_2$ . Les résultats (de corrélations entre les données cliniques et simulées) présentés par les tableaux 3.2 et 3.4 confirment que le modèle répond bien aux réalités cliniques d'une distribution de la  $pO_2$  est hétérogène.

Bien que le modèle proposé soit capable de prédire l'évolution des cellules tumorales pendant le traitement (voir figure 3.12), leur répartition spatiale varie entre les images acquises et simulées. Cette déviation peut être due au manque de modélisation de processus mécaniques spécifiques dans la croissance tumorale à la fois dans la tumeur mais aussi dans son environnement (tissus et organes voisins). Une telle modélisation est clairement nécessaire pour pouvoir contraindre la distribution spatiale des cellules tumorales pendant le traitement.

La description des aspects fonctionnels pour rendre les modèles bien prédictifs est souvent difficile. Il faut arriver à relier de manière appropriée les processus biologiques qui se produisent à différentes échelles. Cela ajoute une autre couche de complexité parce que les modèles multi-échelles doivent quantifier des paramètres

---

et les relations qui existent entre eux. Le modèle présenté dans cette partie décrit bien les différentes échelles des données mais pour le moment les paramètres utilisés sont fixés. La quantification des variables à différentes échelles doit être améliorée en la confrontant à une base de données raisonnable. Par exemple l'équation (3.25) qui permet de calculer le nombre de cellules actives dans un voxel est pour le moment théorique. Aussi, la capacité à quantifier le lien entre les variables régissant la réponse de la tumeur au traitement est à améliorer dans le modèle multiéchelle que nous proposons, on pourrait par exemple s'inspirer de [Bearer *et al.*, 2009]. Les auteurs ont proposé un modèle mathématique multiéchelle biologiquement fondé pour identifier et quantifier les propriétés biologiques des cellules tumorales liées au phénotype clinique et morphologique. Ils ont démontré que la croissance et l'invasion tumorales sont des processus prévisibles régis par des lois biophysiques, et régulés par l'hétérogénéité phénotypique, par des paramètres génotypiques et le micro-environnementaux. Le modèle multiéchelle présenté dans cette partie est flexible, il est capable de reproduire de façon réaliste des phénomènes biologiques, comme par exemple la réoxygénation pendant la radiothérapie. Il est à cet effet important de disposer de données telles que les images FMISO ou [<sup>61</sup>Cu]Cu-ATSM pour la calibration et l'évaluation du modèle. Un exemple comparatif est le travail de [Titz et Jeraj, 2008] qui a pris en compte avec succès la réoxygénation pendant la radiothérapie, la vitesse à laquelle la réoxygénation se produit dans ce processus et le temps requis pour la lyse des cellules mortes.

### 3.4 Conclusion

Les résultats présentés dans ce chapitre ne tiennent pas encore compte de la variation temporelle de la pression partielle d'oxygène qui décrirait la réoxygénation des cellules ou l'angiogenèse. En effet, le modèle a été évalué sur une distribution uniforme puis sur une distribution spatialement hétérogène de la  $pO_2$  pour voir les effets de cette dernière sur la réponse des cellules tumorales à la radiothérapie. L'évolution temporelle sera modélisée et présentée au chapitre 5. Elle sera calibrée sur des données d'images TEP-FDG. Le modèle étant très modulable, il sera progressivement enrichi au fur et à mesure que nous disposerons de données physiologiques et biologiques. Ceci est particulièrement important, étant donné l'impact de la  $pO_2$  sur la radiothérapie.

Dans le présent travail, l'évaluation du modèle a été faite sur la prédiction du nombre total de cellules tumorales. Les travaux présentés dans les chapitres suivants examineront les changements inter-voxels afin de traiter avec précision l'évolution du volume de la tumeur sous traitement par radiothérapie.

---

# Modélisation de l'évolution du volume tumoral au cours du traitement par radiothérapie

4.1	Introduction et objectifs . . . . .	110
4.2	Modélisation mathématique de la zone tumorale . . . . .	110
4.3	Simulation du modèle . . . . .	114
4.3.1	Discrétisation et schémas numériques . . . . .	114
4.3.2	Conditions aux bords . . . . .	118
4.4	Résultats de simulation . . . . .	119
4.5	Discussion . . . . .	122
4.6	Conclusion . . . . .	123

---

## 4.1 Introduction et objectifs

Les modèles non spatiaux comme celui présenté dans le précédent chapitre sont adaptés aux systèmes dont les comportements ne varient pas beaucoup spatialement mais qui évoluent phénoménologiquement (ils peuvent néanmoins être « spatialisés », l'exemple le plus connu en biomathématique est l'utilisation d'une équation de diffusion dans un modèle qui à la base est non spatial). Or, dans le cas qui nous intéresse, il est plus intéressant d'utiliser des modèles spatio-temporels. En effet, notre modélisation mathématique du cancer étant basée sur l'imagerie médicale, afin de tirer profit au maximum de l'information contenue dans ces images et de tenir efficacement compte de l'environnement de la tumeur, il est plus réaliste d'utiliser des modèles continus et spatiaux. Pour le cas de la modélisation de la croissance tumorale, il est difficile de prendre en compte l'évolution de l'environnement tumoral sans se baser sur les grandeurs biologiques observables [Simeoni *et al.*, 2004; Kansal *et al.*, 2000b]. Dans la littérature, il existe désormais beaucoup de modèles qui étudient la croissance d'une tumeur en général mais peu sur la réponse d'une tumeur sous traitement par la radiothérapie [Wang *et al.*, 2009] [Barbolosi *et al.*, 2009; Iwata *et al.*, 2000]. Les rares modèles qui prennent en compte la radiothérapie sont soit non-spatiaux [Sachs *et al.*, 2001; Espinoza *et al.*, 2015], soit indépendants de l'environnement de la tumeur, en particulier de l'oxygène qui est pourtant un facteur primordial dans le cas d'une radiothérapie [Mi *et al.*, 2014]. Dans ce chapitre, nous proposons un modèle continu basé sur les équations aux dérivées partielles, donc spatialisé, pour pouvoir prédire l'évolution du volume d'une tumeur. Nous allons le décrire dans une première section, ensuite présenter les méthodes de simulation dans une deuxième section avant de présenter les résultats dans une troisième section.

## 4.2 Modélisation mathématique de la zone tumorale

Notons  $\mathbf{A} \subset \mathbb{R}^3$ , l'image contenant la tumeur d'un patient au temps  $t \in [0, \Upsilon]$ , avec  $\Upsilon$  la durée entre le début de la première acquisition (image prétraitement) et la dernière acquisition (15<sup>e</sup> jour après le début d'irradiation ou avant l'opération chirurgicale). Notons ensuite  $\Omega(t)$  la zone tumorale dans l'image  $\mathbf{A}$  (voir figure 4.1). Si nous notons :

$$\begin{aligned} \rho &: \mathbf{A} \times \mathbb{R}^+ &\rightarrow & \mathbb{R}^+ \\ (x, y, z, t) &\mapsto & \rho(x, y, z, t) \end{aligned} \tag{4.1}$$

une fonction au moins de classe  $\mathbb{C}^1$  sur  $\mathbf{A} \times \mathbb{R}^+$ , on a :

$$\Omega(t) = \{(x, y, z) \in \mathbf{A} \mid \rho(x, y, z, t) > 0\} \tag{4.2}$$

$\Omega(t)$  représente l'ensemble des valeurs de SUV calculées à partir des concentrations FDG représentant les zones tumorales (bloc ou morceaux de blocs) dans les images TEP FDG des patients. On rappelle que la formule utilisée pour le calcul des valeurs de SUV est (1.13).

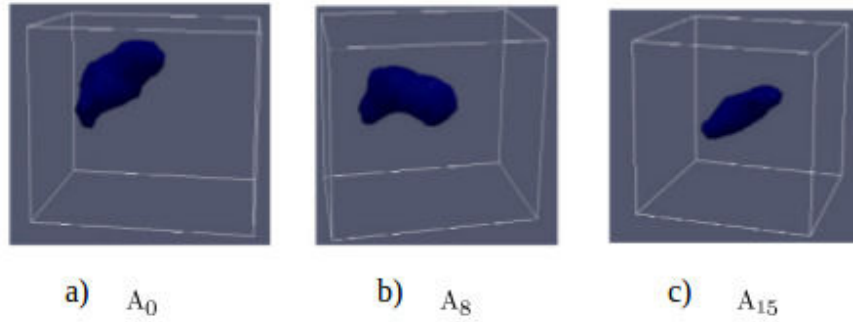


FIGURE 4.1 – Les images d'un patient : a) avant le début du traitement  $A_0$ , b) après une semaine de traitement  $A_8$  et c) après deux semaines de traitement  $A_{15}$ . En bleu, les zones tumorales correspondantes (resp.  $\Omega(t_0)$ ,  $\Omega(t_8)$ ,  $\Omega(t_{15})$ ). Cas du patient 5.

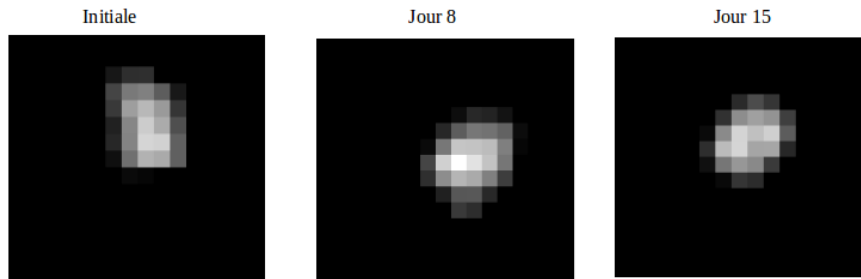


FIGURE 4.2 – Coupe frontale de l'image de la figure 4.1, les voxels sont de taille :  $4.0728 \times 4.0728 \times 3mm^3$ .

Nous supposons qu'un tissu cancéreux est composé de trois classes de cellules. Les cellules proliférantes, les cellules quiescentes et les cellules nécrotiques.

Notons respectivement  $\rho_p(\mathbf{x}, t)$ ,  $\rho_q(\mathbf{x}, t)$  et  $\rho_N(\mathbf{x}, t)$  ( $\mathbf{x} = (x, y, z) \in \Omega(t)$ ), les densités de ces cellules. Elles vérifient la loi de conservation de la masse :

$$\frac{d\rho_i}{dt} = N_0 - M_1 - M_2, \quad i = p, q, N \quad (4.3)$$

où  $N_0$ ,  $M_1$  et  $M_2$  représentent respectivement les naissances, la densité de cellules qui sont naturellement mortes et la densité de cellules qui sont mortes par



traitement.

$\rho_i$  étant dépendant de  $\mathbf{x} = (x, y, z)$ , l'équation (4.3) peut être généralisée à une équation de type Advection-Réaction-Diffusion [Lagaert et Colin, 2011; Mi *et al.*, 2014].

$$\frac{\partial \rho_i}{\partial t} + \nabla \cdot \mathbf{F} = S_r(\rho_i) + \nabla \cdot \mathbf{J} - T(\rho_i) \quad (4.4)$$

où  $\nabla \cdot$  et  $\nabla$  sont respectivement les opérateurs de divergence et de gradient et :

- $S$  modélise les phénomènes de morts naturelles et de naissances des cellules tumorales ;
- $\nabla \cdot \mathbf{J}$  modélise les apports cellulaires par effet migratoire ;  
 $\mathbf{J} = D(\mathbf{x})\nabla \rho_i$ , avec  $D$  qui représente le coefficient de diffusion ;
- $T$  modélise les morts cellulaires provoquées par un traitement (la radiothérapie dans le cas de cette étude) ;
- $\mathbf{F} = \mathbf{v} \cdot \rho_i$  est le flux physique donné par la convection du système (toutes les cellules ont la même vitesse convective  $\mathbf{v}$ ).

Le cancer du rectum étant un cancer solide, nous faisons l'hypothèse qu'il n'y a pas de phénomène migratoire provoqué par le mouvement de cellules, c'est-à-dire que le terme en  $\mathbf{J}$  dans l'équation (4.4) disparaît. Les seuls mouvements des cellules sont les mouvements provoqués par la variation du volume de la tumeur. Le terme source  $S$  sera modélisé dans ce travail par une fonction logistique :

$$S(\rho_i) = \zeta(pO_2) \rho_i \left(1 - \frac{\rho_i}{\Phi}\right) \quad (4.5)$$

avec

$$\zeta(pO_2) = \sigma \cdot \frac{1 + \tanh(pO_2 - pO_2^h)}{2}$$

où  $\sigma > 0$  est le taux de croissance intrinsèque,  $\Phi$  est la capacité maximale d'un voxel.  $pO_2^h$  est le seuil hypoxique, et  $\tanh$  représente la fonction tangente hyperbolique classique. Le terme en  $\zeta$  permet de distinguer les cellules proliférantes des cellules quiescentes, il a été inspiré de [Cornelis *et al.*, 2013].

Dans cette étude, on considère une représentation macroscopique de la distribution en pression partielle d'oxygène dans la tumeur, c'est-à-dire qu'à un voxel est associée une valeur de  $pO_2$ . En effet, suivant la valeur de la  $pO_2$  dans le voxel, pour

des raisons méthodologiques (celle-ci évoluera en fonction des données et des informations réelles), on aura soit seulement une densité de cellules proliférantes et nécrotiques, soit seulement une densité de cellules quiescentes et nécrotiques.

Après normalisation, on a dans chaque voxel :

$$\rho_p + \rho_q + \rho_N = 1 \quad (4.6)$$

Quelle que soit la nature des cellules dans un voxel, la dynamique de la tumeur a été modélisée localement par le système (4.7) ( $\rho \in \{\rho_p, \rho_q\}$ ) :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial \rho}{\partial t} + \nabla \cdot (\mathbf{v}\rho) = S(\rho) - T(\rho), \\ \frac{\partial \rho_N}{\partial t} + \nabla \cdot (\mathbf{v}\rho_N) = 0 \end{array} \right. \quad (4.7)$$

Le terme  $T$  est donné par ( $\rho \in \{\rho_p, \rho_q\}$ ) :

$$\left\{ \begin{array}{l} T(\rho) = (1 - \exp(-\alpha \cdot D \cdot pO_2 \cdot z)) \cdot \rho \\ z = 1 + \frac{\beta}{\alpha} \cdot D \cdot pO_2 \end{array} \right. \quad (4.8)$$

où  $D$  est une fraction de dose délivrée sur la tumeur chaque jour ouvrable suivant le plan de traitement du patient et  $\alpha$  et  $\beta$  des coefficients de radiosensitivité.

Supposons en plus que le milieu de  $\Omega(t)$  est isotrope et poreux, les conditions d'applicabilité de la loi de Darcy [Hubbert *et al.*, 1957] sont alors vérifiées, ainsi on peut poser :

$$\mathbf{v} = -\nabla \Pi \quad (4.9)$$

où  $\Pi$  représente la pression.

Au final, on peut résumer les équations de la dynamique du système de la façon suivante, avec  $\rho \in \{\rho_p, \rho_q\}$  :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial \rho}{\partial t}(\mathbf{x}, t) + \nabla \cdot (\mathbf{v}(\mathbf{x}, t)\rho(\mathbf{x}, t)) = S(\rho(\mathbf{x}, t)) - T(\rho(\mathbf{x}, t)), \quad \mathbf{x} \in \Omega(t), t \in [0, Y] \\ \frac{\partial \rho_N}{\partial t}(\mathbf{x}, t) + \nabla \cdot (\mathbf{v}(\mathbf{x}, t)\rho_N(\mathbf{x}, t)) = 0 \\ \mathbf{v}(\mathbf{x}, t) = -\nabla \Pi(\mathbf{x}, t) \\ \rho(\mathbf{x}, 0) = \rho_0(\mathbf{x}) \\ \Pi(\mathbf{x}, t) = 0, \quad \mathbf{x} \in \mathbf{A} \setminus \Omega(t) \end{array} \right. \quad (4.10)$$

---

En sommant les deux premières équations du système (4.10) et en utilisant (4.6), on obtient :

$$\nabla \cdot \mathbf{v} = S(\rho) - T(\rho) \quad (4.11)$$

Puis en remplaçant  $\mathbf{v}$  par son expression donnée par (4.9) dans (4.11), on obtient :

$$-\Delta \Pi = S(\rho) - T(\rho) \quad (4.12)$$

La détermination du champ de pression  $\Pi$  permet de déterminer le champ des vitesses puis ensuite les densités de cellules.

La principale innovation de ce modèle est la dépendance du terme source de la  $pO_2$  dont la distribution est hétérogène dans l'espace (et dans le temps pour le chapitre suivant). En effet, il faut remarquer que le terme source que nous proposons dans cette étude est une fonction logistique dont le taux de croissance dépend de la pression partielle d'oxygène, ceci rend tout le terme de réaction dépendant de la  $pO_2$ . Cette dépendance du terme de réaction de  $pO_2$  ajoute évidemment un niveau de complexité au modèle, ce qui a un effet sur sa précision et son efficacité dans la prédiction de la réponse de la tumeur à la radiothérapie (voir la partie discussions). Le challenge consiste à trouver les distributions de  $pO_2$  qui vont donner la meilleure prédiction.

La section suivante décrit la simulation de ce système d'équations.

## 4.3 Simulation du modèle

Nous avons simulé l'équation (4.10) en deux étapes en utilisant la méthode de « splitting » de Strang [Castella *et al.*, 2009; Glowinski et Le Tallec, 1989]. La simulation du modèle nécessite une discrétisation du temps et de l'espace, puis une définition des conditions aux bords.

### 4.3.1 Discrétisation et schémas numériques

La méthode de simulation utilisée est celle des volumes finis sur une grille cartésienne en 3D (voir figure 4.3) donnée par  $[0, I_x] \times [0, I_y] \times [0, I_z]$ , où  $I_x$ ,  $I_y$  et  $I_z$  sont respectivement les nombres de voxels dans les directions x, y et z. Cette grille correspond à la répartition des densités de cellules dans les images médicales SUV.

Notons  $\rho_{i,j,k}^n = \rho((x_i, y_j, z_k), t_n)$  la densité locale de cellules au temps  $t_n$  et à la position  $(x_i, y_j, z_k)$ , puis respectivement  $\mathbf{v}_{i,j,k}^n = \mathbf{v}((x_i, y_j, z_k), t_n)$  et  $\Pi_{i,j,k}^n = \Pi((x_i, y_j, z_k), t_n)$  la vitesse de convection et la pression locale correspondante. Notons ensuite  $\rho^{n+1/2}$  une densité intermédiaire entre les temps  $n+1$  et  $n$ . On définit le flux numérique total de cellules par  $M^n$ .

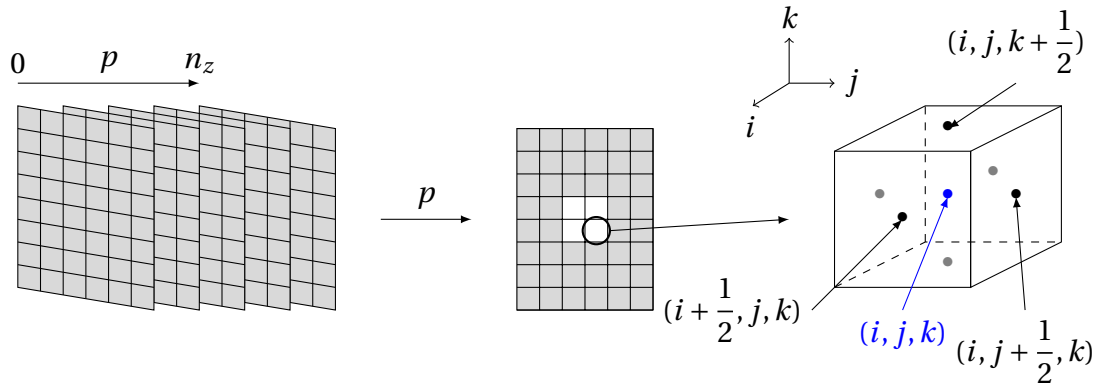


FIGURE 4.3 – Maillage du domaine d'étude.

Pour déterminer les champs des densités de cellules proliférantes et quiescentes, on résout les équations (4.13) et (4.14) :

$$\frac{\rho^{n+1} - \rho^{n+1/2}}{\Delta t} + M^n = 0 \quad (4.13)$$

$$\frac{\rho^{n+1/2} - \rho^n}{\Delta t} = S^n(\rho(\mathbf{x}, t)) - T^n(\rho(\mathbf{x}, t)) \quad (4.14)$$

avec,

$$\nabla(\rho^n(\mathbf{x}, t)\mathbf{v}^n(\mathbf{x}, t)) = M^n := M(\rho^n, v^n) \quad (4.15)$$

en exécutant l'algorithme suivant :

1. Résolution de l'équation (4.12) pour déterminer le champ des pressions  $\Pi$  ;
2. Calcul du champ des vitesses  $\mathbf{v}$ , connaissant le champ des pressions  $\Pi$ , en utilisant (4.9) ;
3. Détermination des champs de densités de cellules proliférantes  $\rho_p$  et quiescentes  $\rho_q$  :
  - en simulant l'équation (4.13) ;
  - puis l'équation (4.14) ;
4. Calcul du champ des densités de cellules nécrotiques  $\rho_N = 1 - \rho_p - \rho_q$ , si besoin.

Les principales équations du modèle sont discrétisées de la façon suivante :

- 
- pour la simulation de l'équation (4.12), on procède par une discrétisation par différences finies de la pression locale :

$$\begin{aligned}
& -\frac{\Pi_{i+1,j,k}^{n+1} - 2\Pi_{i,j,k}^{n+1} + \Pi_{i-1,j,k}^{n+1}}{(\Delta x)^2} - \frac{\Pi_{i,j+1,k}^{n+1} - 2\Pi_{i,j,k}^{n+1} + \Pi_{i,j-1,k}^{n+1}}{(\Delta y)^2} \\
& \frac{\Pi_{i,j,k+1}^{n+1} - 2\Pi_{i,j,k}^{n+1} + \Pi_{i,j,k-1}^{n+1}}{(\Delta z)^2} = S(\rho_{i,j,k}) - T(\rho_{i,j,k})
\end{aligned} \tag{4.16}$$

où  $\Delta x$ ,  $\Delta y$  et  $\Delta z$  représentent les dimensions des voxels dans les directions  $x$ ,  $y$  et  $z$  respectivement. Le champ des pressions est ensuite déterminé en utilisant un schéma d'Euler implicite en espace. En effet, l'utilisation d'un schéma d'Euler implicite permet d'éviter des problèmes d'instabilité causés par le choix du pas de discrétisations (en temps et en espace) [Nougier, 1985]. Ainsi pour ce schéma nous avons utilisé les dimensions d'un voxel (dans les données d'images) comme pas de discrétisations en espace sans modifier les données d'étude ;

- détermination du champ des vitesses : notons  $\mathbf{v}_{ijk}^n$  la vitesse locale au point  $(i, j, k)$  (voir la figure 4.3). En notant aussi  $(\mathbf{e}_x, \mathbf{e}_y, \mathbf{e}_z)$  la base absolue ortho-normée associée à une image SUV, la vitesse locale est donnée par :

$$\begin{aligned}
\mathbf{v}_{i,j,k}^n &= v_{i,j,k}^{x,n} \mathbf{e}_x + v_{i,j,k}^{y,n} \mathbf{e}_y + v_{i,j,k}^{z,n} \mathbf{e}_z \\
&\stackrel{\text{def}}{=} \frac{1}{2} \left( v_{i+1/2,j,k}^{x,n} + v_{i-1/2,j,k}^{x,n} \right) \mathbf{e}_x + \frac{1}{2} \left( v_{i,j+1/2,k}^{x,n} + v_{i,j-1/2,k}^{x,n} \right) \mathbf{e}_y \\
&+ \frac{1}{2} \left( v_{i,j,k+1/2}^{x,n} + v_{i,j,k-1/2}^{x,n} \right) \mathbf{e}_z
\end{aligned} \tag{4.17}$$

avec :

$$v_{i+1/2,j,k}^{x,n} = -\frac{\Pi_{i+1,j,k}^n - \Pi_{i,j,k}^n}{\Delta x} \tag{4.18}$$

$$v_{i,j+1/2,k}^{x,n} = -\frac{\Pi_{i,j+1,k}^n - \Pi_{i,j,k}^n}{\Delta y} \tag{4.19}$$

$$v_{i,j,k+1/2}^{x,n} = -\frac{\Pi_{i,j,k+1}^n - \Pi_{i,j,k}^n}{\Delta z} \quad (4.20)$$

$v_{i,j,k}^{x,n}$ ,  $v_{i,j,k}^{y,n}$  et  $v_{i,j,k}^{z,n}$ , désignent les composantes du vecteur-vitesse locale dans les directions x, y et z respectivement.

- pour la simulation de l'équation (4.13), nous avons utilisé la méthode de volumes finis avec le schéma de WENO (Weighted Essentially Non-Oscillatory) d'ordre 5 [Jiang et Wu, 1999]. En réécrivant cette équation sous la forme :

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \frac{\partial (v_x \rho)}{\partial x} + \frac{\partial (v_y \rho)}{\partial y} + \frac{\partial (v_z \rho)}{\partial z} = 0 \quad (4.21)$$

et en notant respectivement  $f = v_x \rho$ ,  $g = v_y \rho$ ,  $h = v_z \rho$ , les flux physiques des cellules dans les directions x, y, et z, l'intégration de l'équation précédente sur une maille puis entre  $t_n$  et  $t_{n+1}$  est donnée par :

$$\begin{aligned} & \frac{1}{\Delta t} \int_{x_{i-\frac{1}{2}}}^{x_{i+\frac{1}{2}}} \int_{y_{j-\frac{1}{2}}}^{y_{j+\frac{1}{2}}} \int_{z_{k-\frac{1}{2}}}^{z_{k+\frac{1}{2}}} \rho(x, y, z, t^{n+1}) dx dy dz = \\ & \frac{1}{\Delta t} \int_{x_{i-\frac{1}{2}}}^{x_{i+\frac{1}{2}}} \int_{y_{j-\frac{1}{2}}}^{y_{j+\frac{1}{2}}} \int_{z_{k-\frac{1}{2}}}^{z_{k+\frac{1}{2}}} \rho(x, y, z, t^n) dx dy dz \\ & - \int_{t_n}^{t^{n+1}} \int_{y_{j-\frac{1}{2}}}^{y_{j+\frac{1}{2}}} \int_{z_{k-\frac{1}{2}}}^{z_{k+\frac{1}{2}}} \left[ f(x_{i+\frac{1}{2}}, y, z, t) - f(x_{i-\frac{1}{2}}, y, z, t) \right] dy dz \\ & - \int_{t_n}^{t^{n+1}} \int_{x_{i-\frac{1}{2}}}^{x_{i+\frac{1}{2}}} \int_{z_{k-\frac{1}{2}}}^{z_{k+\frac{1}{2}}} \left[ g(x, y_{j+\frac{1}{2}}, z, t) - g(x, y_{j-\frac{1}{2}}, z, t) \right] dx dz \\ & - \int_{t_n}^{t^{n+1}} \int_{x_{i-\frac{1}{2}}}^{x_{i+\frac{1}{2}}} \int_{y_{j-\frac{1}{2}}}^{y_{j+\frac{1}{2}}} \left[ h(x, y, z_{k+\frac{1}{2}}, t) - h(x, y, z_{k-\frac{1}{2}}, t) \right] dx dy \end{aligned} \quad (4.22)$$

En notant ensuite la densité moyenne locale de cellules comme suit :

$$\bar{\rho}_{ijk}^n = \frac{1}{\Delta x \Delta y \Delta z} \int_{x_{i-1/2}}^{x_{i+1/2}} \int_{y_{j-1/2}}^{y_{j+1/2}} \int_{z_{k-1/2}}^{z_{k+1/2}} \rho(x, y, z, t) dx dy dz, \quad (4.23)$$

puis les flux numériques  $F_i$ ,  $G_j$  et  $H_k$  respectivement dans les directions x, y et z par :

$$F_i = \int_{t_n}^{t^{n+1}} \int_{y_{j-\frac{1}{2}}}^{y_{j+\frac{1}{2}}} \int_{z_{k-\frac{1}{2}}}^{z_{k+\frac{1}{2}}} f(x_i, y, z, t) dy dz, \quad (4.24)$$

$$G_j = \int_{t_n}^{t^{n+1}} \int_{x_{i-\frac{1}{2}}}^{x_{i+\frac{1}{2}}} \int_{z_{k-\frac{1}{2}}}^{z_{k+\frac{1}{2}}} g(x, y_j, z, t) dx dz, \quad (4.25)$$

$$H_k = \int_{t_n}^{t^{n+1}} \int_{x_{i-\frac{1}{2}}}^{x_{i+\frac{1}{2}}} \int_{y_{j-\frac{1}{2}}}^{y_{j+\frac{1}{2}}} h(x, y, z_k, t) dx dy, \quad (4.26)$$

une discrétisation de l'équation (4.21) est donnée par :

$$\begin{aligned} \bar{\rho}_{ijk}^{n+1/2} = \bar{\rho}_{ijk}^n - \frac{\Delta t}{\Delta x} (F_{i+1/2} - F_{i-1/2}) - \frac{\Delta t}{\Delta y} (G_{j+1/2} - G_{j-1/2}) \\ - \frac{\Delta t}{\Delta z} (H_{k+1/2} - H_{k-1/2}) \end{aligned} \quad (4.27)$$

Les différents schémas numériques proposés dans la littérature pour la simulation de l'équation précédente sont liés aux choix de ces flux numériques [Kröner, 1997]. Nous utilisons un schéma de WENO d'ordre 5 [Jiang et Wu, 1999] dans ce travail. En effet, ce schéma est adapté au modèle que nous avons proposé dans cette étude, car il corrige bien les diffusions ou oscillations numériques dues aux bruits (de mesure, ou numériques) et/ou aux problèmes de régularité aux bords des domaines d'études (les bords des images segmentées par exemple) ;

- enfin, nous avons utilisé la méthode des différences finies basée sur un schéma d'Euler explicite pour la résolution de l'équation (4.14) dont une discrétisation est :

$$\bar{\rho}_{ijk}^{n+1} = \bar{\rho}_{ijk}^{n+1/2} + \Delta t \cdot (S_{i,j,k}^{n+1/2} - T_{i,j,k}^{n+1/2}) \quad (4.28)$$

où  $\Delta t$  est le pas de temps,  $S_{i,j,k}^{n+1/2} = S(\bar{\rho}(x_i, y_j, z_k, t + 1/2))$ , et  $T_{i,j,k}^{n+1/2} = T(\bar{\rho}(x_i, y_j, z_k, t + 1/2))$ .  $\bar{\rho}_{ijk}^{n+1}$  donne la densité locale moyenne au temps  $n + 1$ .

### 4.3.2 Conditions aux bords

Le modèle présenté dans ce chapitre est un modèle qui tient compte des variations spatiales. Ceci est pertinent surtout au niveau de la complexité des phénomènes biologiques et aussi en raison des mouvements mécaniques qui sont plus visibles lorsque l'on tient compte, en plus des variations temporelles, des variations spatiales. Nous appliquons le présent modèle sur des données de patients souffrant d'une tumeur cancéreuse du rectum. Ne maîtrisant pas la géométrie et le stade des tumeurs du rectum présentées par les données, des réductions d'espaces d'études

par symétrie ne peuvent se faire. Ainsi toutes nos simulations ont été faites en 3D. Nous supposons que la tumeur est plongée dans un environnement où elle ne subit pas de pression externe, c'est-à-dire que  $\Pi(\mathbf{x}, t) = 0$ , pour  $\mathbf{x} \in \partial\Omega(t)$ . La condition initiale reste la même que dans le cas présenté au chapitre précédent, c'est-à-dire que nous considérons l'image clinique obtenue avant le début du traitement comme condition initiale, et ceci pour tous les patients. Aussi, en fonction de la valeur de la  $pO_2$  dans un voxel, le système (4.10) est simulé en considérant uniquement les cellules proliférantes et nécrotiques ou uniquement les cellules quiescentes nécrotiques.

## 4.4 Résultats de simulation

Avant de donner une illustration des résultats de simulation du modèle présenté dans cette section, notons que l'analyse de sensibilité et l'estimation des paramètres dudit modèle seront présentées dans le chapitre suivant. Pour la simulation, nous avons utilisé en entrée du modèle les distributions de pressions partielles d'oxygène que nous avons obtenues pour les données des 17 patients utilisées dans le chapitre précédent. On rappelle que ces distributions sont hétérogènes dans l'espace et constantes dans le temps. Le tableau 4.1 donne les résultats obtenus en calculant les corrélations relatives entre les volumes simulés et cliniques des données des 17 patients utilisées dans le chapitre précédent. Le volume au temps  $t$  noté  $V(t)$  (en  $mm^3$ ) est calculé par ( $\mathbf{x} = (x, y, z)$ ) :

$$V(t) = \int_{\Omega(t)} \mathbb{1}_{\{p(\mathbf{x}, t) > 0\}} d\mathbf{x} \quad (4.29)$$

La formule de corrélation, pour la comparaison des volumes clinique et simulé, est donnée par :

$$C(\%) = \left(1 - \frac{|V_s - V_c|}{V_c}\right) \cdot 100 \quad (4.30)$$

où  $C$  représente le résultat de la corrélation exprimé en pourcentage.  $V_s$  et  $V_c$  sont respectivement les volumes simulé et clinique. Les volumes cliniques sont aussi calculés à partir de la formule (5.11).

La figure 4.5 illustre l'évolution du volume pour le cas du patient numéro 5. Entre  $t = 0$  et  $t = 240h$ , on peut remarquer l'augmentation du volume. Cet intervalle correspond à la période avant la première irradiation. Ensuite, après cette première phase, entre  $t = 240h$  et  $t = 330h$ , l'effet de la radiothérapie devient visible avec des diminutions quotidiennes du volume tumoral suivies d'une récupération correspondant à la période de non traitement. La figure 4.6 montre les images TEP FDG correspondantes : (a) images cliniques avant le traitement, une et deux semaines après le début du traitement, et (b) images simulées, une et deux semaines après le début du traitement. D'après le tableau 4.1, les statistiques pour la prédiction



Tableau 4.1 – Résultats des corrélations entre les images SUV cliniques et simulées aux 8<sup>e</sup> et 15<sup>e</sup> jours après le début d’irradiation, en utilisant le modèle continu.

Patient #	Corrélations au 8 <sup>e</sup> jour (%)	Corrélations au 15 <sup>e</sup> jour (%)
1	95.664	95.6811
2	99.7045	98.0456
3	96.6216	92.5373
4	87.7729	58.0135
5	93.7322	98.7382
6	96.9466	82.0225
7	92.7632	72.6891
8	96.3303	77.0642
9	83.0601	72.619
10	91.5531	95.4717
11	99.238	71.7833
12	97.4265	73.224
13	94.0452	97.6316
14	81.1826	76.2014
15	78.6039	92.4471
16	99.115	86.00
17	90.2778	73.057

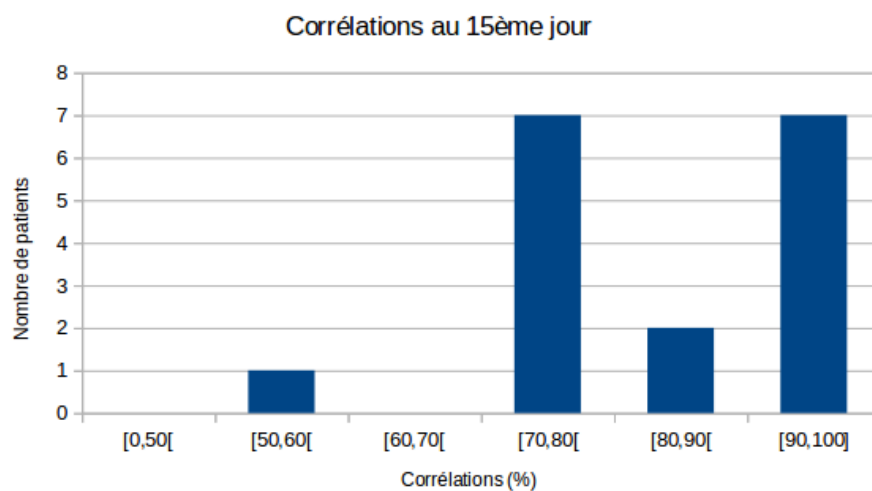


FIGURE 4.4 – Diagramme des résultats de corrélations entre les images simulées et cliniques des 17 patients présentés au chapitre précédent, en utilisant le modèle continu. Cas  $pO_2$  hétérogène dans l’espace mais constant dans le temps.

des volumes tumoraux au 15<sup>e</sup> jour depuis le début du traitement, en comparant les corrélations entre ces volumes et les volumes cliniques correspondants sont : 7/17 des patients ont une corrélation globale supérieure à 90%, pour 2 patients, une cor-

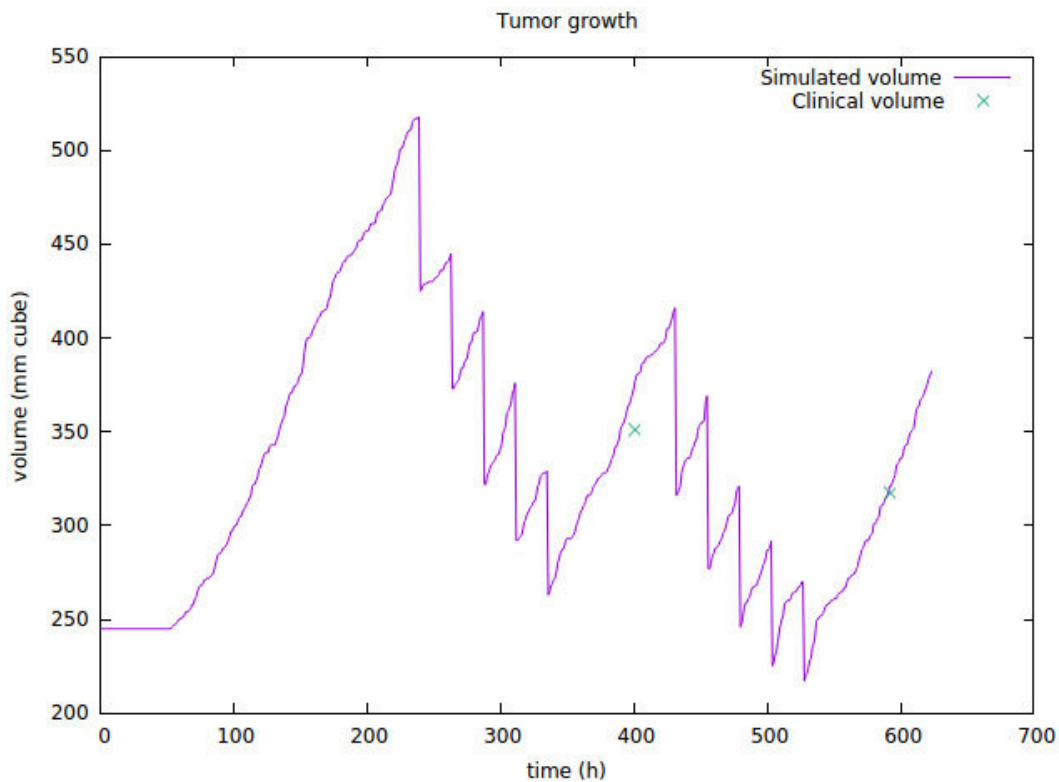


FIGURE 4.5 – Simulation de l'évolution du volume tumoral, cas de la  $pO_2$  hétérogène dans l'espace mais constant dans le temps. Cas du patient 5

rélation moyenne de 80-90%, pour 7/17 des patients, une corrélation moyenne de 70-80%, et un patient a une corrélation globale < 60%.

Nous rappelons que les résultats obtenus dans cette section portent sur l'évolution du volume d'une tumeur. On ne peut donc pas comparer ces résultats à ceux obtenus au chapitre précédent (par le modèle stochastique) qui prédit l'évolution du nombre de cellules tumorales.

La figure 4.6 montre une coupe de l'image de la tumeur du patient numéro 5 respectivement avant le traitement, une et deux semaines après la première irradiation : (a) images cliniques, et (b) images simulées. Cette figure montre que les images cliniques et simulées sont assez proches, ceci donne une confirmation visuelle des résultats présentés dans le tableau 4.1.

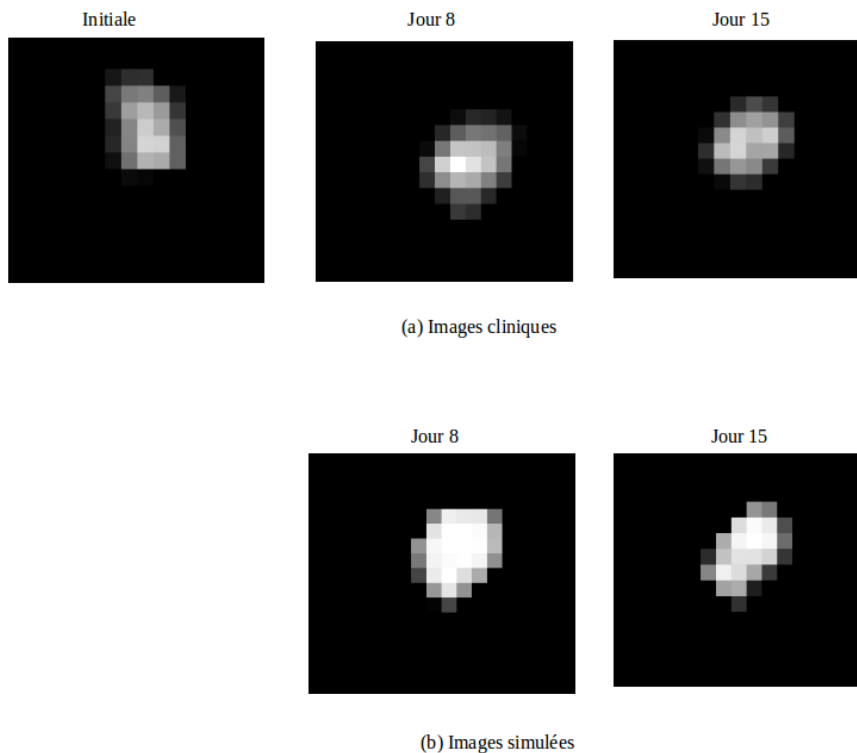


FIGURE 4.6 – Coupes des (a) images SUV cliniques et (b) images SUV simulées. Cas  $pO_2$  hétérogène dans l'espace mais constant dans le temps. . Les voxels sont de taille :  $4.0728 \times 4.0728 \times 3mm^3$ , cas du patient 5.

## 4.5 Discussion

Le modèle proposé dans cette section permet de mieux prédire l'évolution du volume de la tumeur sous traitement par la radiothérapie, contrairement au modèle mutiéchelle présenté au chapitre précédent. Nous rappelons comme au chapitre précédent qu'actuellement, et à notre connaissance, il n'existe pas encore de lien direct établi entre la  $pO_2$  et l'intensité dans les images TEP FDG. Nous avons vérifié l'effectivité de l'impact de la  $pO_2$  sur la réponse d'une tumeur sous traitement par la radiothérapie. Nous rappelons aussi que notre hypothèse selon laquelle le nombre de cellules tumorales ou la densité de cellules tumorales est proportionnelle à l'intensité du signal de consommation de glucose a été tirée des travaux de [Titz et Jeraj, 2008] et [Mi *et al.*, 2014]. En nous basant donc sur ces hypothèses, nous avons proposé un modèle d'advection-réaction dont le terme de réaction (la source modélisée par une fonction logistique avec un taux de croissance dépendant de la distribution de la  $pO_2$  et un terme de traitement dépendant lui aussi de cette distribution) dépend de la distribution de la  $pO_2$ . Ceci dans le but de permettre au modèle de bien contrôler la réponse au traitement des différentes cellules tumorales (proliférantes, hypoxiques, quiescentes) car celle-ci n'est pas la même selon chaque

type de cellule, le facteur de discrimination étant la  $pO_2$ . La prise en compte de cette pression en oxygène dans la modélisation de la réponse à la radiothérapie est importante. Mi et al [Mi *et al.*, 2014] ont aussi proposé un modèle du même type, à la différence qu'ils n'ont pas pris en compte la distribution de la pression partielle d'oxygène dans leur modèle, ceci constitue une hypothèse simplificatrice non négligeable car il a été prouvé que la  $pO_2$  joue un rôle important sur l'efficacité du traitement par la radiothérapie.

Soulignons que toutes nos données, c'est-à-dire les images TEP FDG des 17 patients, ont des voxels de résolution moyenne de  $5 \times 5 \times 3 \text{mm}^3$ . À cette taille, il existe en général tous les types de cellules tumorales dans chaque voxel (saines, proliférantes, hypoxiques, quiescentes). Ainsi, notre hypothèse selon laquelle il n'existe que des cellules proliférantes ou que des cellules quiescentes dans un même voxel n'est que conceptuelle, et le modèle va évoluer dans nos futurs travaux.

## 4.6 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté dans un premier temps le modèle continu conçu à base d'équations aux dérivées partielles, puis dans un second temps, sa simulation. Dans le chapitre suivant, nous allons en introduction décrire un peu plus le cancer du rectum auquel nous nous intéressons particulièrement. Nous appliquerons ensuite le modèle continu sur une distribution de la pression partielle d'oxygène hétérogène dans le temps et dans l'espace. Cette distribution de  $pO_2$  sera modélisée par une équation de diffusion, que nous calibrerons en nous servant du modèle stochastique. Le but est d'évaluer le modèle sur des distributions de  $pO_2$  hétérogènes spatialement et dans le temps, car pour une durée de traitement assez longue, une distribution de  $pO_2$  constante dans le temps n'est pas pertinente.



---

## Modèle hybride : couplage des modèles discret et continu

5.1	Introduction et objectif . . . . .	126
5.2	Le cancer du rectum . . . . .	126
5.3	Méthodologie et résultats . . . . .	128
5.3.1	Estimation de la distribution de $pO_2$ . . . . .	129
5.3.2	Simulation de l'évolution du volume tumoral . . . . .	132
5.4	Discussion . . . . .	145
5.5	Conclusion . . . . .	146

---

## 5.1 Introduction et objectif

Dans ce chapitre, nous proposons un modèle hybride qui est le couplage des modèles discret et continu présentés dans les deux précédents chapitres. En effet, ceci est l'objectif principal de cette thèse. Le modèle discret sera utilisé pour calibrer les distributions des pressions partielles d'oxygène ( $pO_2$ ) que nous modélisons par une équation de diffusion. Le modèle continu va servir à prédire l'évolution du volume de la tumeur sous traitement par la radiothérapie en prenant en entrée les distributions optimales de  $pO_2$ , résultats en sortie du modèle discret. Le modèle présenté dans cette étude a été appliqué au cancer du rectum mais peut aussi s'appliquer à d'autres types de cancers solides. Pour bien comprendre l'objectif poursuivi dans cette partie, il est important de revenir sur la description du cancer du rectum et ses méthodes de traitement, ceci fera l'objet de la première section. Dans une deuxième section nous allons décrire le modèle et présenter les résultats. Cette deuxième section sera présentée en deux sous-sections, la première va décrire et présenter les résultats de la distribution de la  $pO_2$  dans l'environnement de la tumeur, et la seconde sous-section sera consacrée à la description et la présentation des résultats de l'évolution du volume tumoral.

## 5.2 Le cancer du rectum

Le rectum constitue la dernière partie du tube digestif et est situé entre le côlon et le canal anal (figure 5.1). La fonction principale du rectum est de stocker les selles avant qu'elles soient évacuées par l'anus. En effet, après traitement par différents organes des aliments que nous mangeons (digestion dans l'estomac et l'intestin grêle, extraction des éléments nutritifs utiles, absorption de l'eau dans les déchets alimentaires par le côlon jusqu'à obtenir des selles), les selles passent dans le rectum avant d'être évacuées par l'anus.

Le cancer du rectum se développe à partir des cellules qui tapissent sa paroi interne. On détermine son stade (figure 5.2) au moment du diagnostic, c'est-à-dire l'étendue du cancer, en regardant jusqu'où les cellules cancéreuses se sont propagées. En général, les médecins se basent sur trois critères pour mesurer l'étendue d'une tumeur du rectum : la taille et la profondeur de la tumeur, l'atteinte ou non des ganglions lymphatiques et le nombre de ganglions atteints, puis enfin, la présence ou non de métastases. Le tableau 5.1 récapitule la classification TNM (Tumor, Nodes, Metastasis ; soit tumeur, ganglions lymphatiques, métastases) des différents stades d'une tumeur du rectum.

Une tumeur du rectum est principalement traitée par chirurgie. En général, le but est de retirer la tumeur avec des parties de tissus sains voisins. La tumeur et l'ensemble des tissus retirés pendant l'opération font l'objet d'un examen anatomopathologique. C'est cet examen qui permet de préciser l'étendue de la maladie et de décider si un autre traitement est nécessaire après la chirurgie. Le traitement du

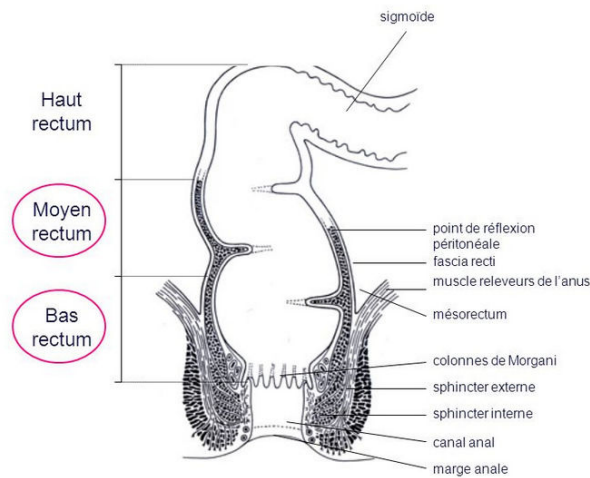


FIGURE 5.1 – Anatomie du rectum. (<http://slideplayer.fr/slide/520534/>)

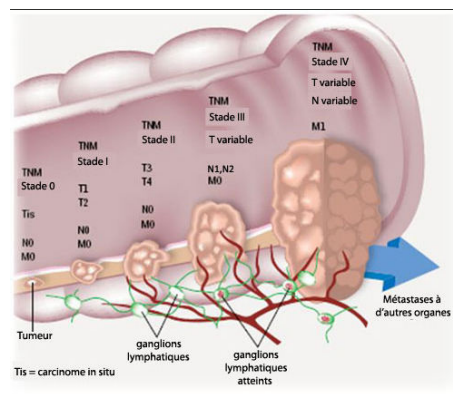


FIGURE 5.2 – Illustration des stades du cancer du rectum (<http://www.colorectal-cancer.ca/fr/les-faits-detour/cancer-quoi/>).

cancer du rectum se fait souvent par une association chirurgie-radiothérapie et/ou de la chimiothérapie. Lorsque la radiothérapie est associée, elle est souvent réalisée avant la chirurgie pour réduire la taille de la tumeur afin de rendre plus facile l'opération chirurgicale. Après la chirurgie, la radiothérapie peut être encore utilisée pour réduire le risque de récurrence locale.

Pour optimiser le traitement, le médecin traitant devrait avoir par exemple un plan détaillé de la période idéale d'intervention chirurgicale. Il devrait aussi si possible avoir des indications sur la stratégie thérapeutique la plus adaptée. Un exemple très important est la possibilité de connaître l'étendue de la tumeur sans avoir à pratiquer une opération chirurgicale. Un autre exemple est la connaissance des caractéristiques de la tumeur sans forcément passer par une biopsie. Nous proposons un modèle mathématique pour tenter de répondre à certaines de ces questions. En effet, le but de ce travail est de proposer un outil numérique permettant



Tableau 5.1 – Classification TNM du cancer du rectum (Institut National du Cancer)

Tis	le cancer ne touche que la première couche de la paroi interne du côlon ou du rectum	N0	les ganglions lymphatiques ne sont pas atteints
T1	le cancer a traversé les premières couches de la paroi du côlon ou du rectum	N1	le cancer a touché entre un et trois ganglions lymphatiques
T2	le cancer a atteint l'épaisse paroi du côlon ou du rectum	N2	le cancer a touché quatre ganglions lymphatiques ou plus
T3	le cancer a envahi toute la paroi du côlon ou du rectum	M0	le cancer ne s'est pas propagé à un ou plusieurs organes éloignés
T4	le cancer a franchi complètement la paroi du côlon ou du rectum et s'est propagé aux tissus ou organes environnants	M1	le cancer s'est propagé à un ou plusieurs organes éloignés : c'est la métastase

de connaître l'évolution d'une tumeur au cours d'un traitement par radiothérapie. Nous proposons un modèle hybride permettant à la fois d'estimer la distribution intra-tumorale de la pression partielle d'oxygène, et l'évolution du volume tumoral. Ceci répond à la première question, car la connaissance du volume de la tumeur à une date  $t$  permettrait de donner une estimation de l'étendue de la tumeur. Ce résultat permettrait par exemple de repousser ou d'avancer la date de l'opération chirurgicale suivant l'étendue et le degré d'agressivité de la tumeur. En jouant sur l'intégration des fonctions qui modélisent la radiothérapie et la chimiothérapie dans le modèle (par exemple, en intégrant dans un premier temps dans le modèle, seulement la radiothérapie, ensuite la chimiothérapie, puis enfin les deux), on peut avoir quelques informations sur la stratégie thérapeutique la mieux adaptée (en comparant les résultats). Dans ce travail nous ne considérons que le cas de la radiothérapie.

### 5.3 Méthodologie et résultats

La méthode utilisée est constituée essentiellement de deux grandes parties : une première porte sur l'estimation de la distribution de la pression partielle d'oxygène. Elle sera, dans cette section, hétérogène dans l'espace et dans le temps. Dans une seconde partie on appliquera au modèle les distributions de  $pO_2$  ainsi obtenues. Nous rappelons le tableau des paramètres (voir le tableau 3.1).

### 5.3.1 Estimation de la distribution de $pO_2$

#### 5.3.1.1 Modélisation de la $pO_2$

Le transport de l'oxygène vers les tissus *via* les vaisseaux sanguins est un processus très complexe à modéliser. C'est un processus qui dépend fortement de la structure des vaisseaux, du pH du milieu, du  $CO_2$  dans le milieu et d'autres contraintes. Une bonne explication du processus se trouve dans [Toma-Dasu et Dasu, 2013]. Nous nous servons de l'équation (5.1) pour modéliser localement l'évolution de la  $pO_2$  dans un tissu [Toma-Dasu et Dasu, 2013].

$$\frac{\partial pO_2}{\partial t} = \frac{2\epsilon}{R} (c - pO_2) + \nabla \cdot (D\nabla pO_2) - m \frac{pO_2}{pO_2 + pO_2^m} \cdot \rho \quad (5.1)$$

$\rho$  est la densité de cellules dans un voxel, avec :

- $\frac{2\epsilon}{R} (c - pO_2)$  : modélise la source,  $\epsilon$  est la permittivité des vaisseaux sanguins,  $R$  le rayon et  $c$  la pression capillaire ;
- $\nabla \cdot (D\nabla pO_2)$  : modélise la diffusion, avec  $D$  le coefficient de diffusion isotrope ;
- $m \frac{pO_2}{pO_2 + pO_2^m}$  : modélise la consommation d'oxygène par unité de densité de cellules, où  $m$  est la consommation maximale et  $pO_2^m$  est la  $pO_2$  à  $\frac{m}{2}$ .

Dans le but d'adapter cette équation au patient, nous y introduisons un paramètre unique  $\mu$  de contrôle du terme source. Ainsi, les distributions de  $pO_2$  pour un patient donné sont solutions de l'équation (5.2).

$$\frac{\partial pO_2}{\partial t} = \mu (c - pO_2) + \nabla \cdot (D\nabla pO_2) - m \cdot \frac{pO_2}{pO_2 + pO_2^m} \cdot \rho \quad (5.2)$$

#### 5.3.1.2 Utilisation du modèle stochastique pour l'estimation des distributions de la $pO_2$

Pour un patient donné, nous utilisons le modèle discret (le modèle présenté au chapitre 3) pour trouver la valeur du paramètre  $\mu$  qui donne les distributions optimales de la  $pO_2$ , en minimisant une fonction de corrélation entre les images cliniques et simulées au 8<sup>e</sup> jour depuis le début du traitement. L'algorithme est le suivant :

- 1) on définit un critère d'acceptabilité : une fonction de coût (voir équation 5.3). Pour un voxel d'indice  $(l, m, n)$  on a :

$$F(\mu) = \left(1 - \frac{N_8^s(l, m, n)}{N_8^c(l, m, n)}\right)^2 + \left(1 - \frac{N_{15}^s(l, m, n)}{N_{15}^c(l, m, n)}\right)^2 \quad (5.3)$$

$N_i^s$  et  $N_i^c$  sont les nombres totaux de cellules tumorales respectivement des images simulée et clinique, aux 8<sup>e</sup> et 15<sup>e</sup> jours après le début du traitement.

- 2) on initialise la pression capillaire  $c = 40 \text{ mmHg}$  ( $pO_2$  dans les artères [Bertout *et al.*, 2008]) à  $t = t_0$  ( $t_0$  est le début de l'acquisition de l'image initiale) ;
- 3) on simule (par différences finies) l'équation (5.2) pour obtenir les distributions de la  $pO_2$  à chaque pas de temps ;
- 4) les distributions de la  $pO_2$  obtenues en 3), sont utilisées en entrée du modèle discret, puis le résultat sert à calculer la fonction de coût 1) ;
- 5) si le résultat de la fonction de coût est inférieur à un seuil fixé, on enregistre la valeur du paramètre, les distributions optimales de la  $pO_2$ , et on sort de l'algorithme, sinon on modifie la valeur du paramètre  $\mu$  (par la méthode de recuit simulé [Kirkpatrick *et al.*, 1983b]) puis on reprend à partir de 2).

### 5.3.1.3 Résultats de simulation de la $pO_2$

Le tableau 5.2 donne un exemple des résultats des paramètres optimaux des patients 5 et 12. Les figures 5.3 et 5.4 donnent des exemples illustrant l'hétérogénéité de la pression partielle d'oxygène dans le temps et dans l'espace. Sur ces exemples, (a) et (c) montrent une coupe des images de la  $pO_2$  aux 8<sup>e</sup> et 15<sup>e</sup> jours après le début de l'irradiation ; (b) et (d) montrent respectivement, les histogrammes sur tout le volume de chacune de ces images de la  $pO_2$ .

Tableau 5.2 – Paramètres optimaux pour l'estimation de la distribution de la  $pO_2$ .

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9
$\mu$	0.082	0.13	0.1	0.14	0.13	0.08	0.1	0.1	0.07

Patient	10	11	12	13	14	15	16	17
$\mu$	0.052	0.13	0.08	0.1	0.08	0.09	0.09	0.1

Remarque : La valeur moyenne des paramètres optimaux de  $\mu$  pour tous les patients (voir tableau 5.2) est 0.0973 et l'écart-type est 0.024. La valeur de l'écart-type montre que les paramètres optimaux sont peu dispersés autour de la moyenne. On peut donc penser qu'avec une base de données réelles importantes, des images

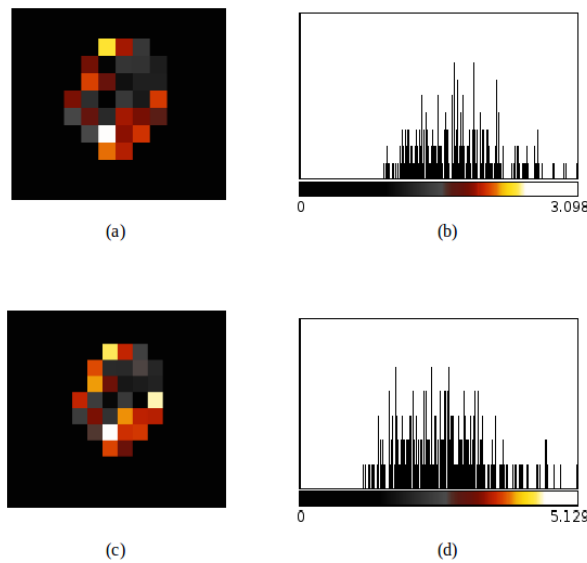


FIGURE 5.3 – (a) et (c) Coupes des images de distributions de la  $pO_2$  aux 8<sup>e</sup> et 15<sup>e</sup> jours, (b) et (d) les histogrammes sur ces images, exemple du patient 5.

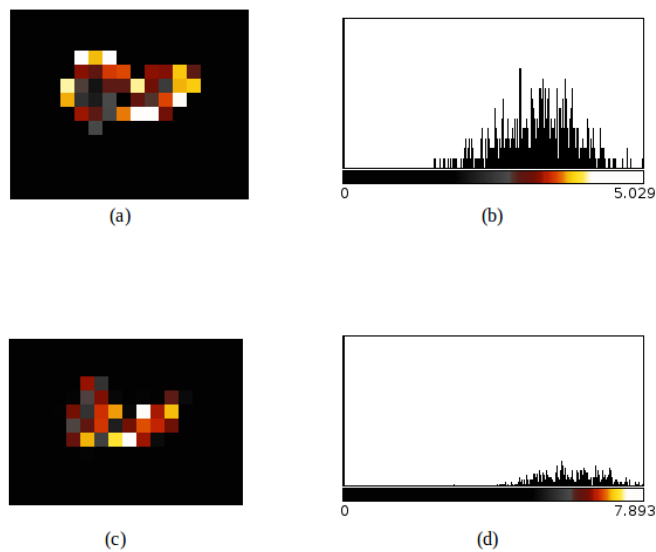


FIGURE 5.4 – (a) et (c) Coupes des images de distributions de la  $pO_2$  aux 8<sup>e</sup> et 15<sup>e</sup> jours, (b) et (d) les histogrammes sur ces images, exemple du patient 12.

FMISO par exemple, le modèle pourrait estimer efficacement les distributions de la  $pO_2$ . Les résultats du tableau 5.3 et des figures 5.3 et 5.4 montrent que la pression partielle d'oxygène a augmenté chez presque tous les patients après une semaine de traitement, sauf pour le patient 10 chez lequel la pression partielle d'oxygène moyenne a diminué. Cette influence de la radiothérapie sur la  $pO_2$  n'est pas

Tableau 5.3 – Résultats des distributions optimales de la  $pO_2$  (en mmHg) aux 8<sup>e</sup> (j8) et 15<sup>e</sup> jours (j15) après le début des traitements. Moyen j8 et Moyen j15 sont les valeurs moyennes de la  $pO_2$  respectivement aux 8<sup>e</sup> et 15<sup>e</sup> jours.

Patient #	j8	Moyen j8	j15	Moyen j15
1	$1.863 \leq pO_2 \leq 6.448$	4.525	$2.186 \leq pO_2 \leq 10.480$	6.787
2	$1.267 \leq pO_2 \leq 6.157$	3.59	$0.386 \leq pO_2 \leq 11.548$	6.886
3	$2.198 \leq pO_2 \leq 5.284$	3.688	$3.027 \leq pO_2 \leq 11.422$	8.281
4	$1.616 \leq pO_2 \leq 5.73$	3.646	$3.023 \leq pO_2 \leq 10.333$	6.991
5	$0.937 \leq pO_2 \leq 3.098$	1.768	$1.018 \leq pO_2 \leq 5.129$	2.696
6	$1.112 \leq pO_2 \leq 4.033$	2.656	$0.899 \leq pO_2 \leq 9.250$	5.717
7	$1.179 \leq pO_2 \leq 4.722$	3.043	$1.697 \leq pO_2 \leq 9.821$	6.345
8	$1.120 \leq pO_2 \leq 4.243$	2.308	$1.864 \leq pO_2 \leq 9.234$	5.236
9	$1.207 \leq pO_2 \leq 4.550$	2.969	$2.174 \leq pO_2 \leq 9.144$	6.149
10	$0.514 \leq pO_2 \leq 2.226$	1.185	$0.195 \leq pO_2 \leq 3.930$	0.670
11	$0.801 \leq pO_2 \leq 4.378$	1.812	$0.781 \leq pO_2 \leq 6.749$	3.275
12	$1.531 \leq pO_2 \leq 5.029$	3.257	$0.970 \leq pO_2 \leq 7.893$	6.717
13	$0.800 \leq pO_2 \leq 5.181$	2.449	$1.122 \leq pO_2 \leq 9.014$	5.053
14	$0.479 \leq pO_2 \leq 4.237$	1.602	$0.635 \leq pO_2 \leq 7.300$	3.187
15	$0.719 \leq pO_2 \leq 6.912$	3.003	$0.867 \leq pO_2 \leq 9.827$	5.338
16	$0.844 \leq pO_2 \leq 6.218$	3.100	$1.197 \leq pO_2 \leq 9.018$	5.129
17	$0.731 \leq pO_2 \leq 5.956$	2.439	$0.376 \leq pO_2 \leq 9.305$	4.887

en contradiction avec la littérature (voir par exemple [Lyng *et al.*, 2000a]).

## 5.3.2 Simulation de l'évolution du volume tumoral

### 5.3.2.1 Rappel du modèle continu

Après la détermination des distributions de la  $pO_2$  à chaque pas de temps, l'évolution du volume tumoral est simulée en utilisant le modèle déterministe présenté au chapitre précédent :

$$\left\{ \begin{array}{l} \partial_t \rho(\mathbf{x}, t) + \nabla \cdot (\mathbf{v}(\mathbf{x}, t) \rho(\mathbf{x}, t)) = Sr(\rho(\mathbf{x}, t)) - Tr(\rho(\mathbf{x}, t)), \quad \mathbf{x} \in \Omega(t), t \in [0, Y] \\ \partial_t \rho_N + \nabla \cdot (\mathbf{v} \rho_N) = 0 \\ \mathbf{v}(\mathbf{x}, t) = -\nabla \Pi(\mathbf{x}, t) \\ -\Delta \Pi = Sr(\rho) - T(\rho) \\ \Pi(\mathbf{x}, t) = 0, \quad \mathbf{x} \in \mathbf{A} \setminus \Omega(t) \\ \rho(\mathbf{x}, 0) = \rho_0(\mathbf{x}) \end{array} \right. \quad (5.4)$$

avec  $\rho \in \{\rho_p, \rho_q\}$ ,  $\rho_p$ ,  $\rho_q$  et  $\rho_N$  sont respectivement les densités locales de cellules proliférantes, quiescentes et nécrotiques ;  $\Pi$  est la pression locale et  $\mathbf{v}$  la vitesse locale (vitesse de convection). Rappelons aussi la formule de la source  $S$  :

$$S(\rho) = \sigma \cdot \frac{1 + \tanh(pO_2 - pO_2^h)}{2} \rho \left(1 - \frac{\rho}{\Phi}\right) \quad (5.5)$$

où  $\sigma > 0$  est le taux de croissance,  $\Phi$  est la capacité maximale d'un voxel.

La probabilité de survie cellulaire après irradiation (SF pour Survival Fraction) est modélisée par le modèle quadratique linéaire dépendant du temps [Brenner *et al.*, 1998] :

$$SF(pO_2) = \exp\left(-\alpha d \cdot pO_2 \cdot \left(1 + \iota \cdot \frac{\beta}{\alpha} \cdot d \cdot pO_2\right)\right) \quad (5.6)$$

$\iota$  est un paramètre d'ajustement de l'accumulation de la dose  $d$ , permettant d'estimer la dose reçue. Finalement, la densité de cellules tumorales tuées par irradiation est modélisée par :

$$Tr(\rho) = (1 - SF(pO_2)) \cdot \rho \quad (5.7)$$

### 5.3.2.2 Analyse de la sensibilité des paramètres

Le modèle hybride proposé dans cette sous-section contient trois paramètres qui proviennent du modèle déterministe :  $\sigma$ ,  $\Phi$  et  $\iota$ , que nous analysons en utilisant les indices de sensibilités de Sobol présentés au chapitre précédent. Nous utilisons la même fonction coût que celle présentée au chapitre 3 (3.30) mais de paramètres  $\Theta = (\Theta_1, \Theta_2, \Theta_3) = (\sigma, \Phi, \iota)$  :

$$\begin{aligned} f : \mathbb{R}_+^3 &\longrightarrow \mathbb{R}_+ \\ \Theta &\mapsto f(\Theta) = \left(1 - \frac{V^s(\Theta)}{V^c}\right)^2 \end{aligned} \quad (5.8)$$

où  $V^s$  et  $V^c$  désignent respectivement les volumes tumoraux dans les images simulée et clinique respectivement.  $\Theta_i$ ,  $i = 1, 2, 3$  sont des variables aléatoires de même loi uniforme sur  $[0, 1]$  (comme dans [Jacques, 2011]). Comme présenté dans le chapitre 3, nous rappelons que pour évaluer l'importance d'un paramètre d'entrée sur la variance de la sortie  $f(\Theta)$ , Sobol a étudié la variance conditionnelle de  $f(\Theta)$  par rapport à  $\Theta_i$ , c'est-à-dire en fixant la variable  $\Theta_i$  à une valeur  $\theta_i$ , il calcule :  $V(f(\Theta) | \Theta_i = \theta_i)$ . Il considère toutes les valeurs possibles des  $\theta_i$  dans le calcul de la variance de l'espérance conditionnelle de  $f(\Theta)$  par rapport à  $\Theta_i$  :  $V(E[f(\Theta) | \Theta_i])$ . Nous utilisons l'indice de sensibilité total proposé par Sobol, c'est la somme de

tous les indices de sensibilité relatifs à  $\Theta_i$  (équation (3.32)). Ces indices de sensibilité totaux ont directement été estimés par l'équation (5.9) [Jacques, 2011]. Notons  $X = (x_{j1}, x_{j2}, x_{j3})_{j=1\dots P} = (X_1, X_2, X_3)$  une liste de  $P$  réalisations des variables  $\Theta_i$ ,  $X_i = (x_{1i}, x_{2i}, \dots, x_{Pi})$ . L'espérance du carré de l'espérance de  $f(\Theta)$  conditionnellement à  $\Theta_i$  a été estimée comme une espérance classique. Pour tout  $i$ , le calcul nécessite deux listes de réalisations de la variable  $\Theta_i$  notées  $X_i^{(1)}$  et  $X_i^{(2)}$ .

$$\hat{S}_i = 1 - \frac{\Lambda_i - \hat{g}_0^2}{\hat{V}} \quad (5.9)$$

où :

$$\Lambda_1 = \frac{1}{P} \sum_{j=1}^P g(x_{j1}^{(1)}, x_{j2}^{(1)}, x_{j3}^{(1)}) g(x_{j1}^{(2)}, x_{j2}^{(1)}, x_{j3}^{(1)})$$

$$\Lambda_2 = \frac{1}{P} \sum_{j=1}^P g(x_{j1}^{(1)}, x_{j2}^{(1)}, x_{j3}^{(1)}) g(x_{j1}^{(1)}, x_{j2}^{(2)}, x_{j3}^{(1)})$$

$$\Lambda_3 = \frac{1}{P} \sum_{j=1}^P g(x_{j1}^{(1)}, x_{j2}^{(1)}, x_{j3}^{(1)}) g(x_{j1}^{(1)}, x_{j2}^{(1)}, x_{j3}^{(2)})$$

où  $\hat{g}_0$  est donnée par l'équation (3.35).

Les résultats de cette analyse sont présentés dans le tableau 5.4. Ces résultats d'analyse de sensibilité des paramètres présentés dans le tableau 5.4 montrent que contrairement aux paramètres  $\sigma$  et  $\iota$ , le paramètre  $\Phi$  peut être fixé dans le modèle, car une petite perturbation de ce dernier n'influence pas la sortie du modèle. Dans toute la simulation et pour tous les patients,  $\Phi = 2$ . Les deux autres paramètres sont estimés par la méthode de recuit simulé [Kirkpatrick *et al.*, 1983b], pour chaque patient.

Tableau 5.4 – Indices de sensibilité totaux des paramètres du modèle continu.

Paramètre ‡	Effets totaux
$\sigma$	0.482031
$\Phi$	0.020014
$\iota$	0.430759

Après l'analyse de sensibilité des paramètres du modèle par la méthode statistique de Sobol, nous déterminons par la méthode de recuit simulé (présentée au chapitre 3), les paramètres spécifiques à chaque patient. Le tableau 5.5 présente quelques résultats de ces derniers, pour les cas des patients 5 et 12.

Les résultats du tableau 5.5 donnent une première information sur la croissance des tumeurs de chaque patient. D'après ce tableau, les valeurs moyennes

Tableau 5.5 – Résultats des paramètres optimaux d’ajustement.

Patient #	$\sigma$	$\iota$
1	0.00071	0.0015
2	0.00079	0.9
3	0.0009	0.02
4	0.0015	0.01
5	0.028	0.001
6	0.00061	0.013
7	0.00042	0.01
8	0.00063	0.01
9	0.0009	0.01
10	0.0009	0.002
11	0.0024	0.7
12	0.00026	0.0016
13	0.00053	0.01
14	0.0074	0.21
15	0.00063	0.01
16	0.00068	0.012
17	0.001	0.075

respectives du coefficient du taux de croissance et du paramètre d’ajustement de la dose d’irradiation sont 0.003 et 0.12. Les écart-types sont respectivement 0.007, 0.26. Contrairement à l’estimation du coefficient du taux de croissance tumorale qui semble être stable car les valeurs optimales sont très peu dispersées autour de la moyenne, l’estimation du coefficient d’ajustement de la dose d’irradiation est moins convaincante. Plusieurs raisons peuvent expliquer ce dernier cas, par exemple la non maîtrise de l’hypoxie (absence de données réelles) qui a un effet sur le traitement. Globalement, d’après les valeurs des écart-types respectifs des paramètres, le comportement du modèle par rapport aux 17 patients est quasi stable, c’est-à-dire la variabilité inter-patients vis à vis de ces paramètres est faible. Ces résultats ne suffisent pas pour valider le modèle car nous rappelons que les hypothèses faites pour estimer la  $pO_2$  dans ce travail ne sont que méthodologiques, or la distribution de la  $pO_2$  (et sa variation spatio-temporelle) a un effet très important sur la réponse tumorale et surtout lorsque le patient suit un traitement en radiothérapie. Cependant, ces premiers résultats du modèle sont encourageants et nous espérons qu’avec un échantillon plus important de données réelles le modèle pourrait mieux apprendre et ainsi être validé. On peut remarquer par exemple que les valeurs du paramètre  $\sigma$  donnent une information comparative concernant la croissance des tumeurs des patients. Comme exemple, on pourrait dire que la tumeur du patient 5 croît plus vite que celle du patient 12. Les figures 5.6 et 5.9 confirment cette information.



### 5.3.2.3 Analyse comparative entre les résultats de simulation et les données cliniques, analyse de l'agressivité des tumeurs

Nous présentons dans cette sous-section, après estimation des paramètres spécifiques à chaque patient, les comparaisons des volumes cliniques et simulés. Ensuite, nous montrons en utilisant le cas des patients 5 et 12 que le modèle décrit bien l'agressivité de la tumeur. Pour les comparaisons des volumes cliniques et simulés nous calculons une corrélation (en %) donnée par la formule (5.10) :

$$Corr = \left(1 - \frac{|V^s - V^c|}{V^c}\right) \cdot 100 \quad (5.10)$$

Le volume a été calculé par la formule (5.11) suivante :

$$V(t) = \int_{\Omega(t)} \mathbb{1}_{\{\mathbf{x}/\rho(t,\mathbf{x})>0\}} d\mathbf{x} \quad (5.11)$$

Les résultats de la comparaison des volumes cliniques et simulés sont donnés dans le tableau 5.6.

Tableau 5.6 – Résultats des corrélations entre les images SUV cliniques et simulées aux 8<sup>e</sup> et 15<sup>e</sup> jours après le début d'irradiation.

Patient #	Corrélations au 8 <sup>e</sup> jour (%)	Corrélations au 15 <sup>e</sup> jour (%)
1	92.954	51.495
2	94.444	91.270
3	99.324	64.925
4	94.759	61.851
5	97.721	95.584
6	92.366	92.135
7	93.092	98.739
8	98.624	92.661
9	98.361	70.238
10	91.008	92.830
11	95.432	96.388
12	90.074	71.585
13	98.895	96.244
14	90.452	70.435
15	99.214	94
16	91.150	72
17	91.667	90.415

D'après le tableau 5.6, les statistiques pour la prédiction des volumes tumoraux au 15<sup>e</sup> jour depuis le début du traitement en comparant les corrélations entre ces volumes et les volumes cliniques correspondants sont : les résultats de dix des dix-sept patients montrent une corrélation globale supérieure à 90%, pour quatre autres

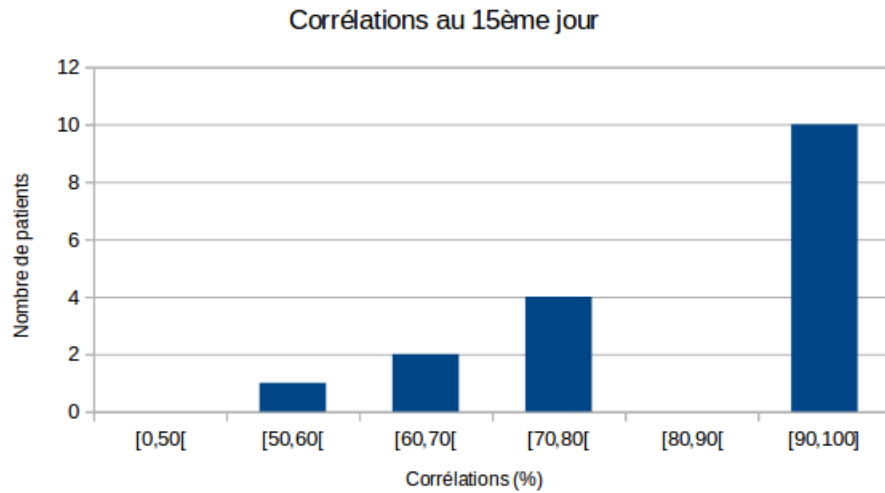


FIGURE 5.5 – Diagramme représentant les corrélations des volumes cliniques et simulés. Cas du modèle hybride avec des distributions de la  $pO_2$  hétérogènes en temps et en espace.

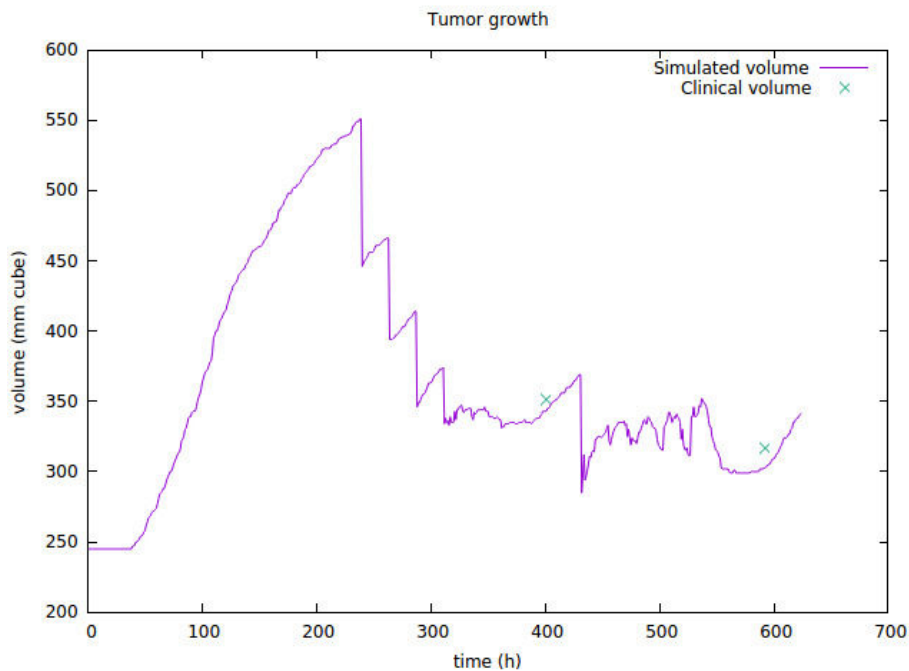


FIGURE 5.6 – Simulation de l'évolution du volume tumoral, cas du patient 5.

patients, la corrélation varie entre 70 et 80%, pour deux patients elle se situe entre 60-70% et enfin un dernier patient est associé à une corrélation inférieure à 60%.

La figure 5.6 donne un exemple d'évolution du volume du tissu tumoral, pour le cas du patient 5. Sur cette figure, entre 0 et 240 heures, on peut remarquer l'aug-

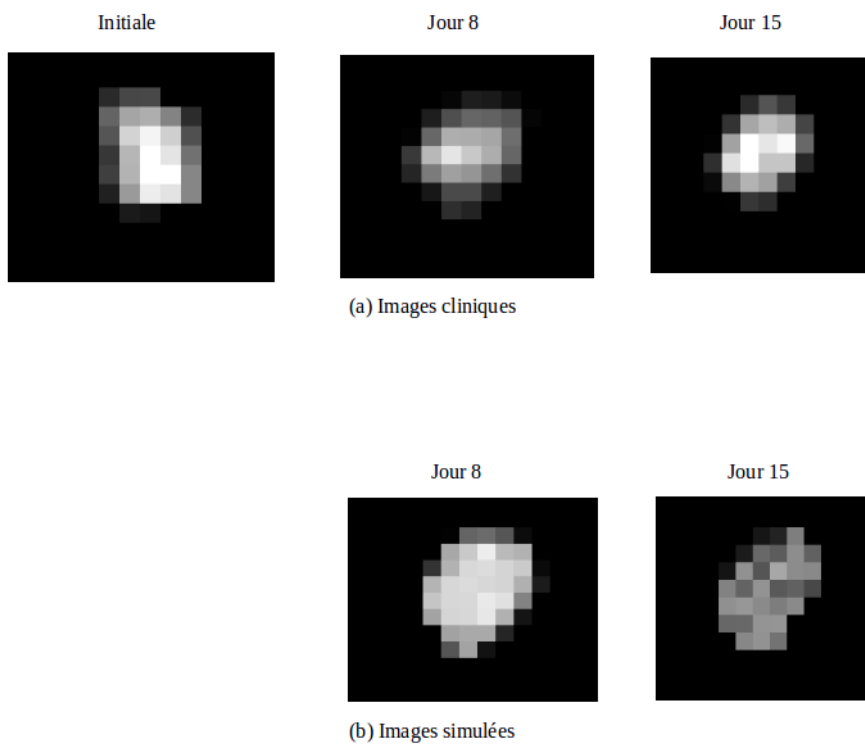


FIGURE 5.7 – Coupes des (a) images SUV cliniques et (b) images SUV simulées. Les voxels sont de taille :  $4.0728 \times 4.0728 \times 3mm^3$ , cas du patient 5.

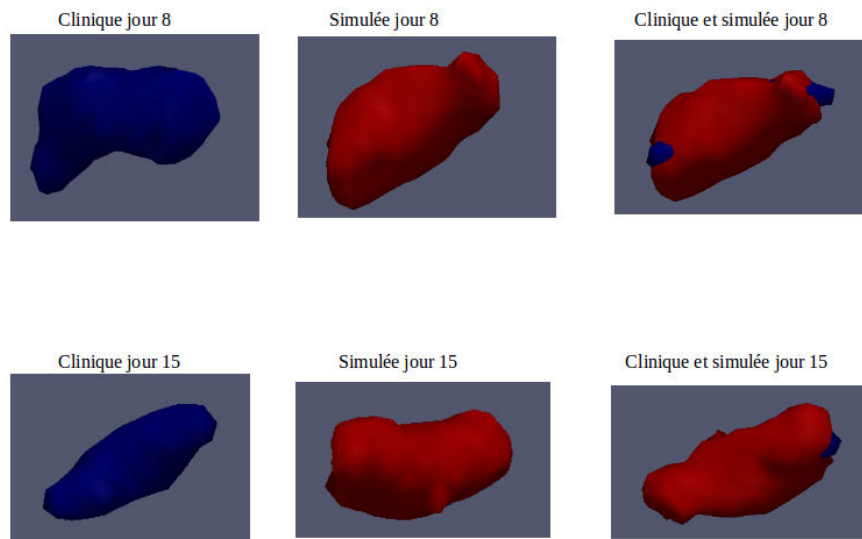


FIGURE 5.8 – Illustration 3D des volumes cliniques et simulés. Cas du patient 5.

mentation du volume, cet intervalle correspond à la période qui précède la première délivrance de la dose de radiothérapie. Ensuite, après cette première phase, entre

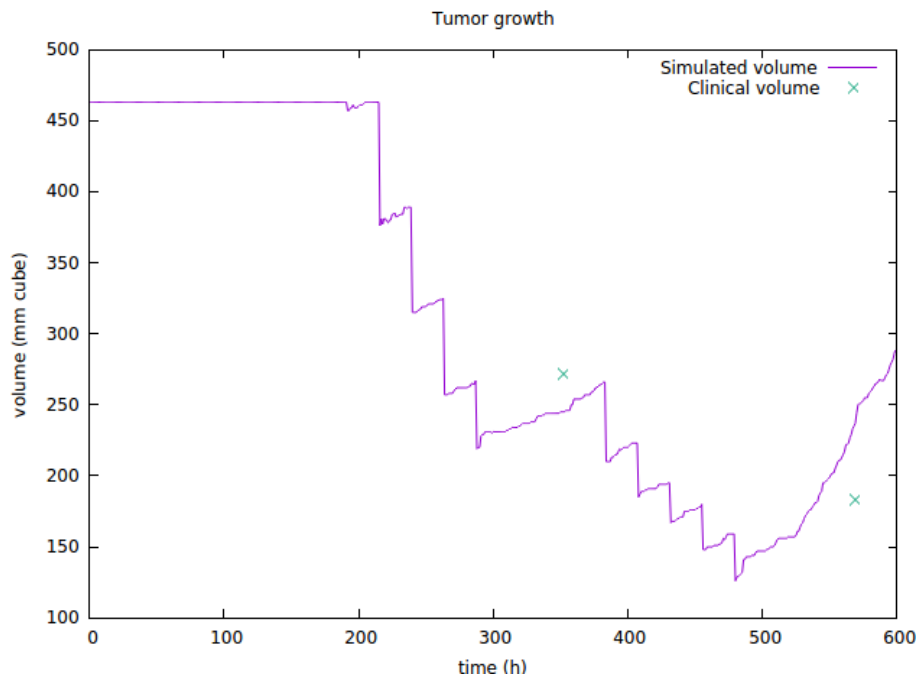


FIGURE 5.9 – Simulation de l'évolution du volume tumoral. Cas du patient 12 .

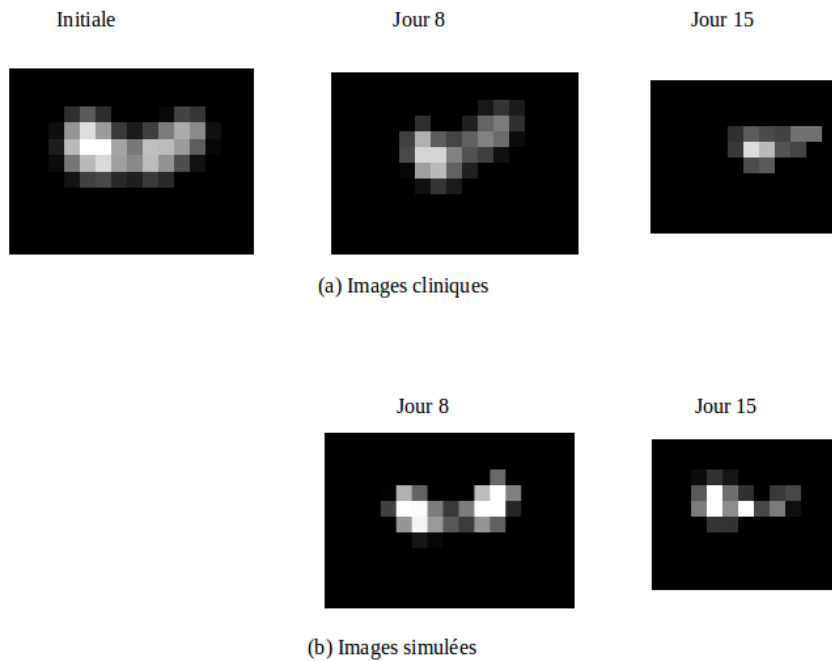


FIGURE 5.10 – Coupes des (a) images SUV cliniques et (b) images SUV simulées. Les voxels sont de taille :  $4.0728 \times 4.0728 \times 3 \text{ mm}^3$ , cas du patient 12 .

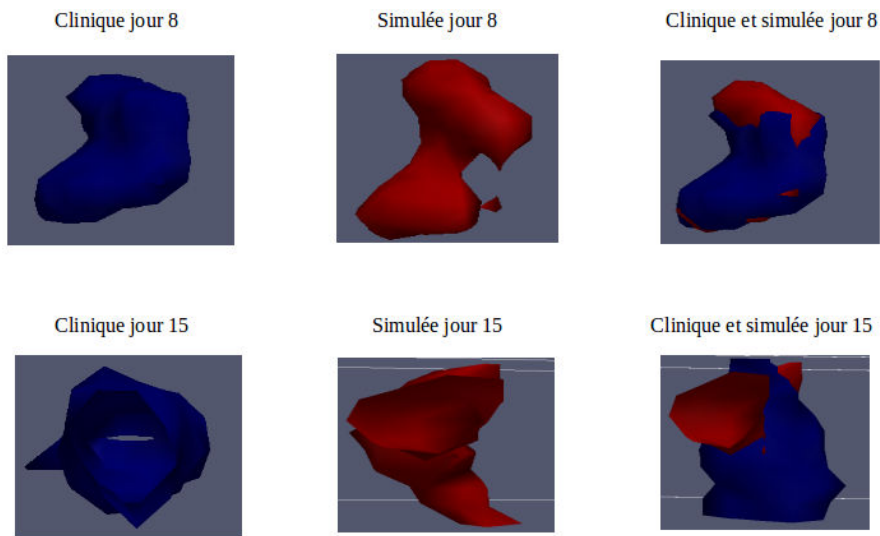


FIGURE 5.11 – Illustration 3D des volumes cliniques et simulés. Cas du patient 12.

240h et 330h, l'effet de la radiothérapie devient visible avec des diminutions quotidiennes du volume tumoral, suivies d'une réaugmentation correspondant à la période de non traitement. On remarque globalement le même comportement que celui des résultats montrés par la figure 4.5 au chapitre 4, et pour le même patient. La différence reste dans les variations de volumes, qui restent plus fortes pour le cas des résultats montrés par la figure 4.5. Cette forte variation s'explique par le fait qu'en entrée du modèle a été utilisée une distribution de la pression partielle d'oxygène constante dans le temps. La figure 5.7 montre les images SUV correspondant aux résultats de la figure 5.6. Sur cette figure on a, (a) une image clinique avant le traitement (Initiale), les images cliniques aux 8<sup>e</sup> (j8) et 15<sup>e</sup> (j15) jours après le début du traitement, et (b) les images simulées aux 8<sup>e</sup> (j8) et 15<sup>e</sup> (j15) jours après le début du traitement.

La figure 5.9 donne un exemple d'évolution du volume du tissu tumoral, pour le cas du patient 12. Sur cette figure, entre 0 et 225 heures, on remarque que le volume est resté constant, cet intervalle correspond à la période qui précède la première délivrance de la dose de radiothérapie. Ensuite, après cette première phase, entre 225h et environ 290h, l'effet de la radiothérapie devient visible avec des diminutions quotidiennes du volume tumoral, suivies d'une réaugmentation correspondant à la période de non traitement. La figure 5.10 montre les images SUV correspondantes : (a) images cliniques avant le traitement, une et deux semaines après le début du traitement, et (b) les images simulées, une et deux semaines après le début du traitement.

Une comparaison des résultats des patients 5 et 12 montre que la tumeur du patient 5 est plus agressive que celle du patient 12. En effet, le tableau 5.3 montre que

les niveaux de la  $pO_2$  du patient 5 sont plus faibles que ceux du patient 12, mais les variations de volumes sont dans l'ordre inverse ; on peut très facilement remarquer cette différence d'agressivité sur les périodes avant le début du traitement de chacun de ces deux patients (voir figures 5.6 et 5.9). Le tableau 5.5 confirme aussi ce résultat car le taux de croissance du patient 5 est plus grand que celui du patient 12.

Les figures (5.8) et (5.11) donnent une représentation 3D des résultats pour les cas des patients 5 et 12 respectivement. Les images en bleu sont les images SUV cliniques et celles en rouge sont les images SUV simulées. Les images en bleu et rouge sont une fusion des images cliniques et simulées de même date. Rappelons que le modèle proposé ne modélise pas la forme du tissu tumoral (bien que des voxels tumoraux puissent apparaître ou disparaître).

Un des objectifs de notre étude est de connaître l'étendue de la tumeur quelques jours avant l'opération chirurgicale, si elle est prévue dans la stratégie du traitement. Nous appliquons le modèle sur des données de quatre patients dont nous disposons des images SUV avant l'opération chirurgicale. En effet, pour chacun de ces patients, on dispose de quatre images. En plus des trois images comme dans le cas des données des 17 patients utilisées précédemment dans ce travail, une quatrième image est prise au moins 90 jours après le début de la première irradiation. Le tableau 5.7 donne les résultats obtenus. Comme dans tous les autres cas de résultats de cette thèse, ce tableau donne les corrélations entre les volumes cliniques et simulés, respectivement sur les images obtenues aux 8<sup>e</sup>, 15<sup>e</sup> et 90<sup>e</sup> jours après la première irradiation de la tumeur. À part le patient 19 qui a une faible corrélation (inférieure à 50%), les trois autres montrent une corrélation supérieure à 90%.

En effet, les valeurs du paramètre  $\sigma$  pour les patients 18, 19, 20 et 21 sont respectivement 0.00022, 0.03, 0.002 et 0.004. On peut remarquer que seule la valeur du patient 19 est plus éloignée de la valeur moyenne calculée sur l'ensemble des valeurs de ce paramètre pour les 17 précédents patients (0.003, tableau 5.5). Mais cette remarque n'est pas suffisante pour expliquer pourquoi le cas du patient 19 n'a pas bien marché. En effet, d'après le tableau précédent, les résultats du patient 1 ne sont pas bons non plus bien que le paramètre optimal  $\sigma$  associé à ce patient n'est pas loin de la moyenne. Nous ne disposons malheureusement pas assez d'informations pour expliquer le cas du patient 19.

L'application du modèle à des données biologiques réelles (images FMISO par exemple) pourrait apporter plus d'informations qui serviront à bien contrôler le modèle et ainsi à mieux comprendre les cas particulier comme celui du patient 19. D'autres résultats sont présentés par les figures 5.12 et 5.13. Ces résultats montrent des courbes qui présentent tous bien les périodes de traitement et de non traitement. La courbe d'évolution du volume de la tumeur du patient 14 pendant la deuxième semaine de traitement présente une forte variation, la calibration des paramètres de ce patient est moins bonne que celle des autres. La zone tumorale de ce patient est plus importante que celle des autres. Les volumes cliniques aux 8<sup>e</sup> et 15<sup>e</sup> jours après le début du traitement de ce patient sont respectivement  $2486\text{mm}^3$  et  $3107\text{mm}^3$  alors que ceux des autres patients ont des valeurs entre  $100\text{mm}^3$  et

---

1500mm<sup>3</sup>. On pourrait donc se demander si le modèle a plus de difficulté avec des tumeurs solides de tailles importantes? Ceci augmente la liste des interrogations, la première portant sur l'absence des données réelles biologiques pour une estimation efficace de la distribution de la  $pO_2$ . Les résultats présentés montrent que le modèle augmenterait en efficacité s'il apprend sur une base de données réelles importante, nous en discutons plus dans la section suivante.

Tableau 5.7 – Résultats des corrélations entre les images SUV cliniques et simulées aux 8<sup>e</sup> (*j8*), 15<sup>e</sup> (*j15*) et 90<sup>e</sup> (*j90*) jours après le début d'irradiation.

Patient #	<i>j8</i> (%)	<i>j15</i> (%)	<i>j90</i> (%)
18	97.861	86.186	90.698
19	98.540	90.0552	35.112
20	82.031	96.774	97.678
21	88.799	91.242	98.233

### 5.3. Méthodologie et résultats

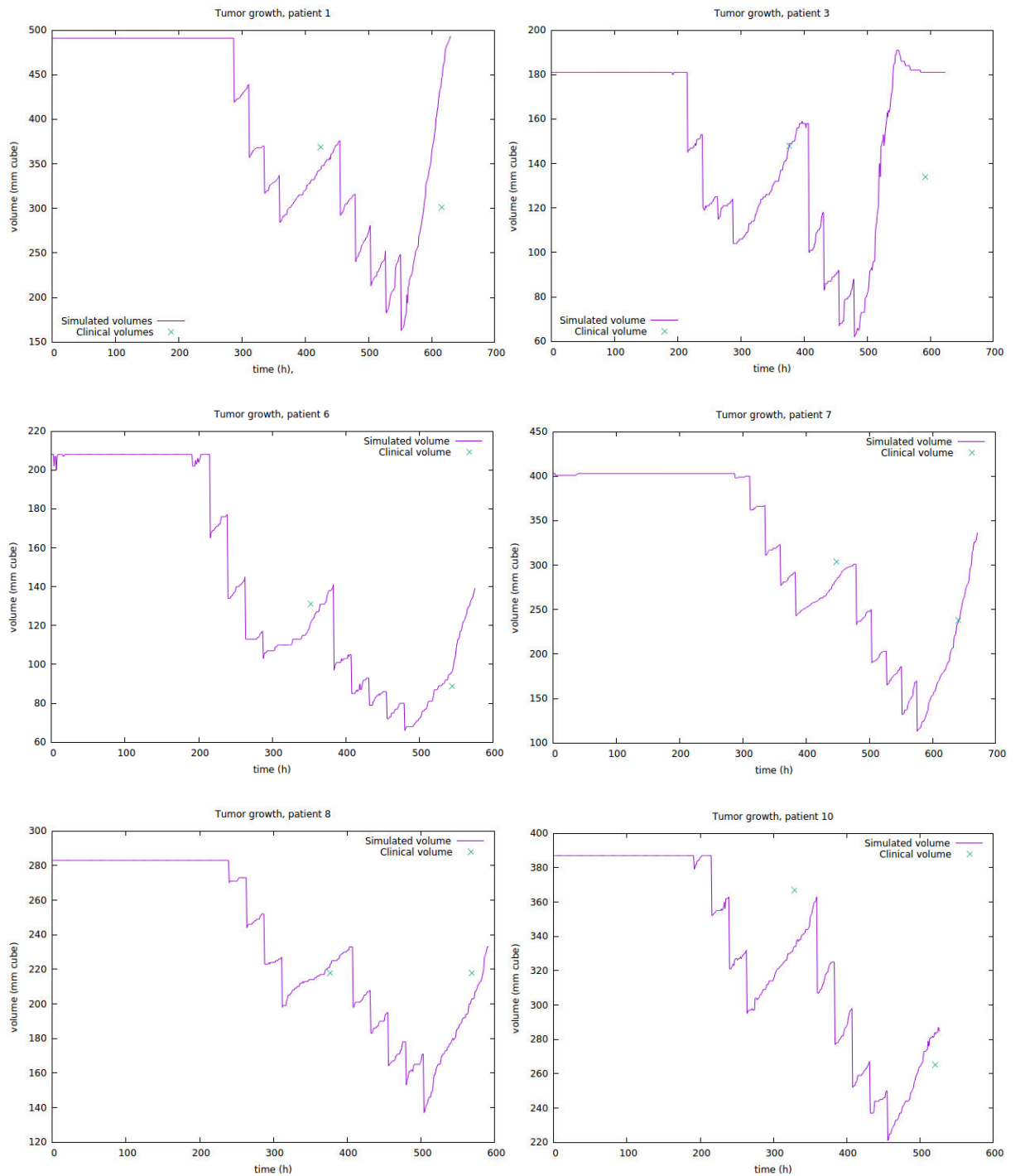


FIGURE 5.12 – Simulation de l'évolution du volume tumoral. Cas des patients 1, 3, 6, 7, 8 et 10.



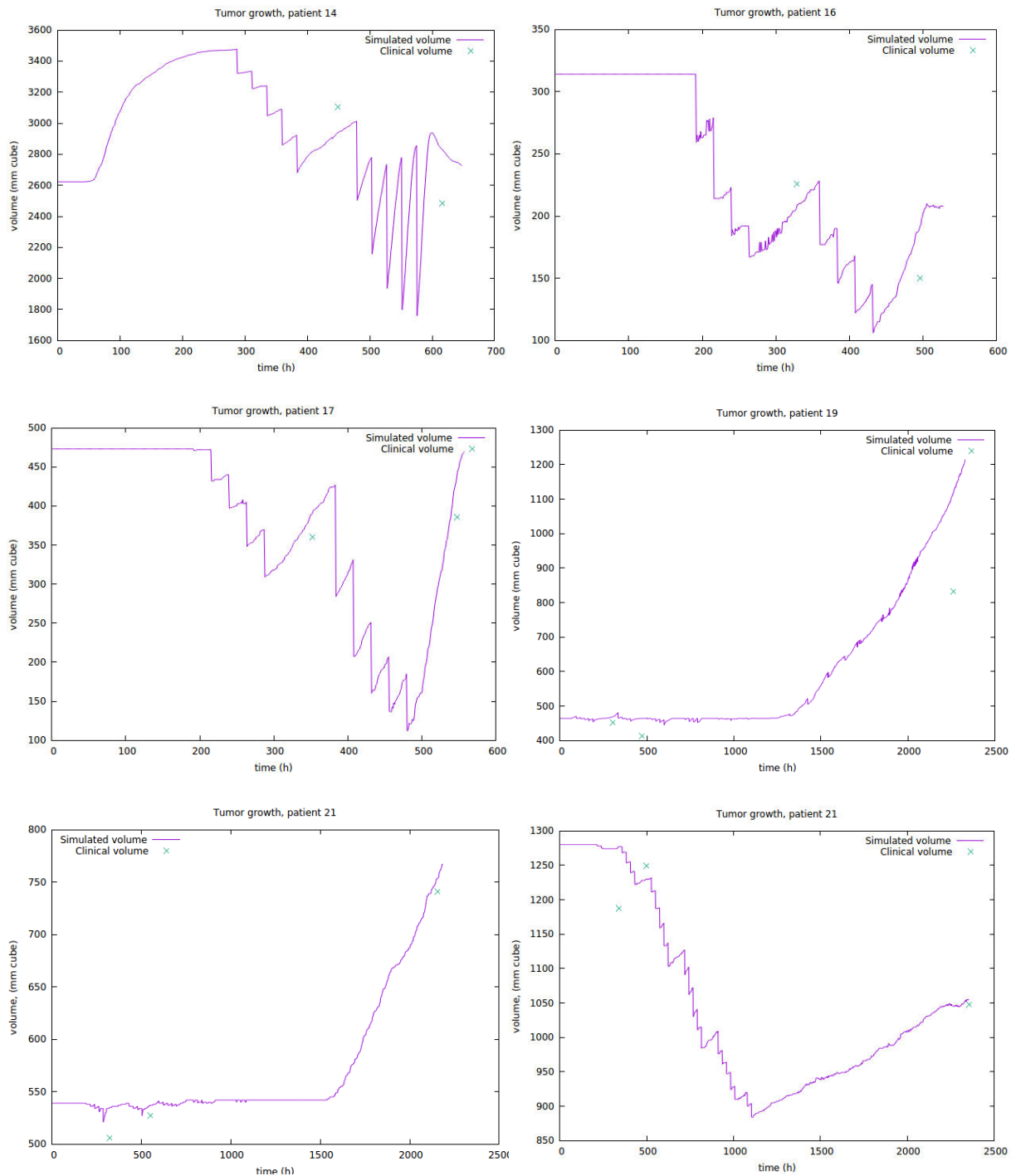


FIGURE 5.13 – Simulation de l'évolution du volume tumoral. Cas des patients 14, 16, 17, 19, 20 et 21 .

## 5.4 Discussion

Le modèle hybride proposé ici montre des résultats encourageants lorsqu'il est appliqué à des données cliniques réelles. Le tableau 5.6 souligne par exemple le caractère prédictif de la méthode quand on compare des données issues de patients réels avec les données issues de simulations. L'approche proposée a été conçue pour être adaptable dans une certaine mesure aux données biologiques disponibles afin de présenter un réel caractère de personnalisation en fonction des caractéristiques individuelles des patients étudiés. L'évolution tumorale et la réponse à la radiothérapie sont des phénomènes évidemment complexes et dépendants de nombreux paramètres dont certains restent méconnus tandis que d'autres demeurent difficile à obtenir. S'il est souvent possible de se référer à la littérature pour certaines valeurs bien établies, la personnalisation ne peut se faire qu'en utilisant des données propres à chaque patient. Dans ce cadre, l'imagerie médicale est un support idéal mais ne répond pas à tous les besoins. Il est donc nécessaire de faire des hypothèses parfois très simplificatrices en attendant la généralisation d'images plus informatives, qu'elles soient anatomiques, fonctionnelles ou métaboliques. Ainsi, la distribution puis l'évolution de la  $pO_2$  sont gérées dans notre système par un modèle multi-échelle mais les données de base sont issues d'image TEP au FDG dont le lien avec le  $pO_2$  reste fragilement établi. Notre modèle gagnerait donc largement en efficacité si des données complémentaires pouvaient être ajoutées en entrée. Cela étant, le fait de posséder une information sur l'évolution temporelle de la tumeur dès les premières séances de radiothérapie semble conduire à une certaine idée de son agressivité. La comparaison des résultats obtenus chez le patient 5 et le patient 12 semble en effet illustrer ce point intéressant et inattendu. Les niveaux de la  $pO_2$  du patient 5 étaient inférieurs à ceux du patient 12, mais les variations de volume suivaient l'ordre inverse. Cette différence d'agressivité peut qualitativement être mise en relation avec les aspects très différents des courbes d'évolution constatées au cours des périodes précédant le début du traitement pour chacun de ces deux patients (voir les figures 5.6 et 5.9). Cette observation est en accord avec le taux de croissance de la tumeur du patient 5 qui est supérieur à celui du patient 12 (tableau 5.5).

Un modèle similaire au notre a été proposé par [Colin *et al.*, 2006], dans lequel un modèle multi-échelle de la croissance du cancer a été utilisé pour prédire la réponse qualitative à la radiothérapie. Le cadre mathématique comprend une description booléenne d'un réseau génétique pertinent pour l'oncogénèse colorectale, un modèle discret du cycle cellulaire et un modèle macroscopique continu de la croissance et de l'invasion tumorales. Dans notre approche, la sensibilité à l'irradiation dépend non seulement des phases du cycle cellulaire comme dans [Colin *et al.*, 2006], mais aussi de la distribution de la  $pO_2$ . Notons enfin que certaines autres méthodes proposent de simuler la synergie entre la chimiothérapie et la radiothérapie [Powathil *et al.*, 2013; Elazab *et al.*, 2017] et que cette approche reste compatible avec notre modèle. De récentes études suggérant le lien entre immunothérapies et

---

radiothérapie pourrait également constituer la base d'une amélioration.

## 5.5 Conclusion

Nous avons simulé dans ce chapitre l'évolution de la distribution spatiale de la pression partielle d'oxygène dans le temps. Les résultats ont montré qu'en moyenne la  $pO_2$  a augmenté pendant les deux premières semaines de traitement. Dans la littérature, cette augmentation pourrait être une conséquence du changement de l'oxygène ( $pO_2$ ) pendant l'irradiation. En effet, ce phénomène expliquerait au moins en partie la prolifération des cellules tumorales durant la radiothérapie (exemple pour le cas des tumeurs du col de l'utérus [Lyng *et al.*, 2000b]). Comme déjà évoqué cependant, il reste difficile d'interpréter nos résultats concernant  $pO_2$  sans données biologiques vraiment fiables, par exemple issues d'images TEP réellement liées à l'hypoxie, obtenues au cours du temps chez chaque patient. Les prédictions volumiques en revanche restent plutôt satisfaisantes comme le montre le tableau 5.6. Pour finir, nous rappelons que le modèle présenté ici peut évidemment être appliqué à d'autres types de tumeurs solides.

---

## Conclusion générale

6.1 Synthèse des contributions . . . . .	148
6.2 Discussion générale et perspectives . . . . .	149

---

Le but des travaux de cette thèse était de proposer un modèle permettant d'analyser et éventuellement de prédire l'évolution d'une tumeur solide sous traitement par la radiothérapie à partir d'images médicales, plus précisément des images TEP FDG. L'ensemble de la démarche a été axé sur les observations cliniques des fonctionnements des cellules tumorales et les habitudes de travail des médecins, afin de s'orienter à terme vers une utilisation des résultats obtenus dans un cadre clinique. C'est essentiellement pour cette raison qu'un modèle continu macroscopique a été proposé en dernier lieu afin d'utiliser et de tirer parti de la richesse des informations disponibles dans les images médicales. La division cellulaire étant un comportement aléatoire et se déroulant à l'échelle cellulaire, nous avons tenté de proposer un modèle discret multiéchelle et stochastique pour la décrire. Ce dernier modèle a aussi permis d'estimer la distribution de la pression partielle d'oxygène dans la tumeur, facteur très important surtout pour le cas d'un traitement par la radiothérapie. Nous présentons ci-dessous une synthèse de nos contributions, une discussion générale et les perspectives.

## 6.1 Synthèse des contributions

Un modèle multiéchelle discret pour la représentation tumorale et la simulation de l'évolution temporelle d'une population de cellules tumorales sous un traitement par radiothérapie a été proposé dans cette thèse. Ce modèle, grâce à une bonne description des données représentées à différentes échelles et à un bon interface entre ces échelles, est utilisé pour construire, d'une part, les données environnementales (la distribution de  $pO_2$ ) qui sont à l'échelle microscopique, et d'autre part les données issues de l'imagerie fonctionnelle (images TEP FDG) qui sont à l'échelle macroscopique. Ainsi, après différents tests, on a pu confirmer comme dans la littérature, en utilisant ce modèle, que la distribution de la pression partielle d'oxygène dans l'environnement tumoral est hétérogène dans l'espace (et dans le temps, cas présenté au chapitre 5). On a ensuite utilisé en entrée du modèle cette distribution pour prédire l'évolution du nombre total de cellules tumorales : ces résultats nous ont permis d'atteindre notre premier objectif.

Un deuxième objectif de cette thèse était la prédiction de l'évolution du volume ou de l'étendue d'un cancer sous traitement par radiothérapie. L'étendue d'un cancer étant fortement liée à la variable espace, il est indispensable d'intégrer dans les modèles mathématiques les variables temps et espace. De plus, pour mesurer l'étendue d'une tumeur, les « critères RECIST [Eisenhauer *et al.*, 2009] » sont actuellement largement utilisés en clinique, or ces critères se basent essentiellement sur des calculs de distances, une notion qui fait évidemment intervenir la variable espace. Aussi avons-nous proposé dans cette thèse un deuxième modèle, cette fois déterministe et basé sur des équations aux dérivées partielles, pour prédire l'évolution du volume d'une tumeur sous traitement par radiothérapie.

Nous avons utilisé les deux modèles proposés pour construire un modèle hy-

bride qui, d'une part, utilise le modèle discret multiéchelle pour estimer les trajectoires optimales des distributions de pressions partielles d'oxygène, et d'autre part, met les résultats des distributions optimales de  $pO_2$  obtenus en entrée du modèle continu (EDP) pour prédire la réponse (le volume) de la tumeur à la radiothérapie.

Une analyse comparative des résultats de corrélation entre les images simulées en utilisant séparément le modèle multiéchelle (Modèle 1 sur la figure 6.1), le modèle continu (Modèle 2 sur la figure 6.1) et le modèle hybride (Modèle 3 sur la figure 6.1) avec une même distribution de la  $pO_2$ , montre clairement que le modèle hybride répond mieux. Ce résultat s'explique par le bon traitement des données physiologiques (la distribution de la  $pO_2$  dans notre cas) représentées à toutes les échelles, séparément aux données macroscopiques disponibles qui sont les images TEP FDG dans le cas de notre étude.

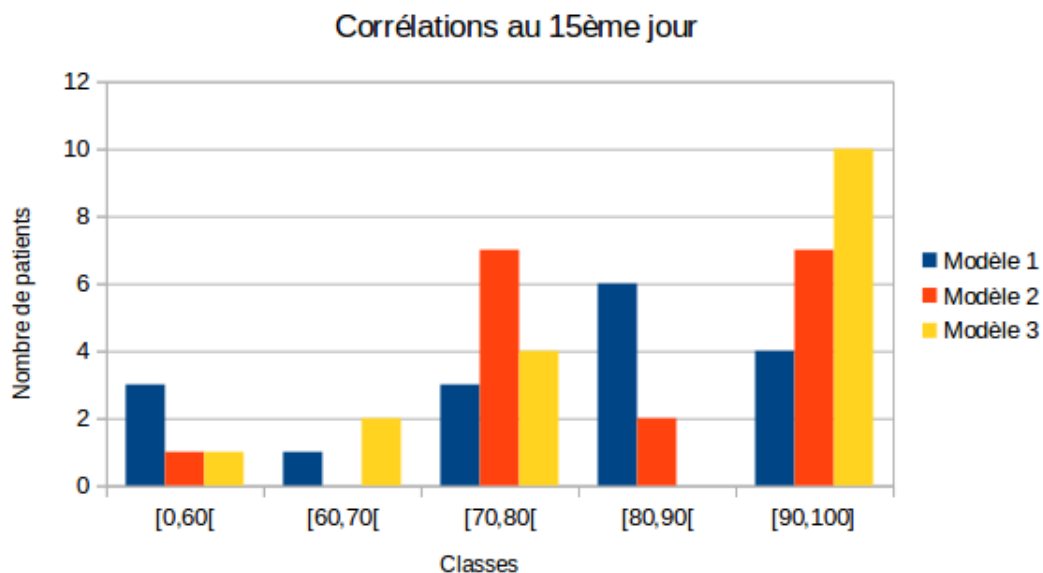


FIGURE 6.1 – Comparaison des résultats de corrélation entre les images cliniques et simulées en utilisant les différents modèles proposés dans cette étude. En abscisse les corrélations (en %) et en ordonnée le nombre de patients appartenant à une classe de corrélation.

Les modèles que nous avons proposés dans cette étude décrivent bien les comportements des cellules tumorales, mais pour aller plus loin, c'est-à-dire vers les réalités cliniques, il est important de tenir compte d'autres aspects. Voici donc quelques discussions et perspectives.

## 6.2 Discussion générale et perspectives

D'une façon globale, les modèles proposés dans cette étude fonctionnent bien et pourraient être, en effet, un bon outil numérique pour diagnostiquer le cancer

---

après une validation clinique rigoureuse. Les critères de mesure utilisés dans cette thèse sont le nombre de cellules tumorales et le volume tumoral.

L'originalité des ces travaux réside dans l'utilisation d'un modèle discret multi-échelle et d'une bonne transition entre les différentes échelles. Ceci permet de partir des informations à l'échelle microscopique et de les reconstruire à l'échelle macroscopique (la  $pO_2$  dans le cadre de cette thèse). À cette échelle, elles sont plus adaptées aux applications sur les images cliniques que nous avons utilisées (images TEP FDG). C'est ainsi que ces informations ont pu être utilisées en entrée d'un modèle continu spatial pour la prédiction de la réponse de la tumeur sous traitement par la radiothérapie.

En termes d'applications, on peut imaginer à long terme que les résultats de cette étude permettraient d'ajuster plus finement la planification et le suivi des examens. De même il peut être pertinent d'utiliser le modèle proposé comme un outil d'alerte. Un exemple concret dans le cas d'un traitement par la radiothérapie serait d'estimer la période optimale d'irradiation en regardant les moments où le nombre total des cellules tumorales est important en phase  $G_2$  et/ou  $M$  (Mitose) car elles sont plus sensibles à l'irradiation lors de ces phases. Un deuxième exemple d'application est la planification efficace de la période d'opération chirurgicale si elle est prévue : en analysant l'évolution du volume de la tumeur et son agressivité, on peut en effet déterminer les moments critiques d'intervention.

Les modèles proposés dans cette étude ne tiennent pas compte de la déformation de la tumeur. Ces déformations sont causées par des phénomènes biologiques et mécaniques difficiles à modéliser. Pour montrer que le modèle hybride proposé ne répond pas à la prédiction de la forme de la tumeur, nous utilisons la métrique « Dice » [Taha et Hanbury, 2015]. Également appelée indice de chevauchement, cette métrique est la plus utilisée pour la validation des données médicales et pour mesurer la reproductibilité des images simulées en les comparant aux images cliniques. Le tableau 6.1 donne des résultats des indices de Dice des images SUV simulées (images obtenues avant la chirurgie) des patients 18, 19, 20 et 21. Tous les résultats sont en moyenne en-dessous de 0.5. Le nombre de cas d'étude est très faible, mais les résultats indiquent cependant que le modèle ne prédit pas l'évolution de la forme de la tumeur.

Tableau 6.1 – Indice de Dice des images simulées au 90<sup>e</sup> jour après le début d'irradiation, exemple des patients 18, 19, 20 et 21.

Patient #	18	19	20	21
Dice	0.2456	0.1583	0.4062	0.5524

Une difficulté dans cette thèse est son aspect pluridisciplinaire qui implique que nous sommes tributaires de données cliniques. En effet, la calibration des modèles d'une part, et le choix d'un meilleur critère de comparaison des résultats d'autre

part, sont très liés à la quantité et à la qualité des données d'étude. Pour arriver à des résultats plus pertinents, il est très important d'avoir :

- une étude clinique biologique plus approfondie des données ;
- une pré-étude des conditions aux bords des tumeurs ;
- une base de données bien exploitable.

Sur les aspects modélisation de la stratégie thérapeutique, on peut intégrer dans le modèle discret multiéchelle et stochastique que nous avons proposé une variable aléatoire qui mesure l'état d'une action au bout d'un certain temps. Par exemple, une variable qui servira à donner des informations sur le temps passé par une cellule en phase de quiescence. Un autre exemple serait de pouvoir mesurer le temps au bout duquel une certaine quantité d'accumulation d'énergie peut tuer une cellule tumorale selon son type (hypoxique, quiescente, proliférante).

Au modèle continu que nous avons proposé, on peut intégrer la migration des cellules pour pouvoir l'appliquer à des tumeurs non solides. On peut aussi intégrer dans le modèle hybride d'autres types de traitements, comme la chimiothérapie. Ainsi, on pourrait, par simple combinaison de la radiothérapie et de la chimiothérapie dans le modèle, savoir s'il est nécessaire d'associer ces deux thérapies ou de n'utiliser qu'une des deux.

Il serait aussi plus pertinent de proposer des critères d'évaluation spécifiques à chaque type de cancer.

Globalement, nous pensons que l'approche multiéchelle et hybride des modèles informatiques serait un atout très utile dans la lutte pour le diagnostic et le traitement des cancers. La recherche dans les secteurs de la santé, et en particulier en oncologie, a énormément évolué ces dernières années. La plupart des pistes proposées dans le cadre du traitement des cancers impliquent plus ou moins directement l'aspect multiéchelle. Les points suivants donnent quelques pistes et atouts des modèles multiéchelles. Pour un meilleur suivi et traitement d'un cancer il faudrait :

- distinguer (différentiation) les cellules saines des cellules cancéreuses. Les cellules saines ont en général un réseau de structures homogènes contrairement aux cellules tumorales. L'utilisation des modèles informatiques multiéchelles serait mieux adaptée pour cette différenciation ;
- déterminer le profil moléculaire du cancer de chaque patient, c'est-à-dire caractériser la composition moléculaire du cancer de chaque patient. Pour ce



---

faire, l'utilisation des modèles informatiques multiéchelles calibrés sur des données cliniques soigneusement traitées serait très importante ;

- chercher à tuer directement les cellules cancéreuses est une bonne stratégie, mais nous pensons que bloquer les processus de prolifération et de métastase de ces cellules serait l'idéal, car cela entraînerait leur mort et protégerait efficacement les cellules saines. Pour y parvenir, la connaissance des processus de mutation des protéines est un point-clé, qui demanderait un bon traitement et une bonne interprétation des données biologiques, physiologiques et pathologiques qui sont toutes représentées à différentes échelles. À cet égard, l'utilisation d'un modèle informatique mutiéchelle semble la plus adaptée.

# Annexes

## A1. Calcul de la loi de répartition initiale dans le cas du modèle stochastique présenté au chapitre 3

Rappelons le modèle stochastique :

$$N_{G_1}^0(n+1) = 2N_M^{27}(n) \quad (6.1)$$

$$N_{G_1}^{j+1}(n+1) = N_{G_1}^j(n), \quad 0 \leq j \leq 13 \quad (6.2)$$

$$N_{G_1}^{15}(n+1) = N_{G_1}^{14}(n) + \underbrace{N_{G_1}^{15}(n) - N_{G_1/S}(n)}_{test=échec} \quad (6.3)$$

$$N_S^{16}(n+1) = N_{G_1/S}(n) \quad (6.4)$$

$$N_S^{j+1}(n+1) = N_S^j(n), \quad 16 \leq j \leq 22 \quad (6.5)$$

$$N_{G_2}^{24}(n+1) = N_S^{23}(n) \quad (6.6)$$

$$N_{G_2}^{25}(n+1) = N_{G_2}^{24}(n) \quad (6.7)$$

$$N_{G_2}^{26}(n+1) = N_{G_2}^{25}(n) + \underbrace{N_{G_2}^{26}(n) - N_{G_2/M}(n)}_{test=échec} \quad (6.8)$$

$$N_M^{27}(n+1) = N_{G_2/M}(n) \quad (6.9)$$

---


$$N_{G_0}(n+1) = N_{G_0}(n) - N_{G_0/G_1}(n) + N_{G_1/G_0}(n) \quad (6.10)$$

Rapelons aussi que :

$$N_{G_1/S}^{15} = \alpha_1 \cdot N_{G_1}^{15}, \quad N_{G_2/M}^{26} = \alpha_2 \cdot N_M^{27}$$

et

$$N_{G_0/G_1} = \gamma \cdot N_{G_0}^{28}, \quad 0 \leq \gamma \leq 1$$

$\lambda = (\lambda_{G_1}^0, \lambda_{G_1}^1, \dots, \lambda_M^{27}, \lambda_{G_0}^{28}) \in \mathbb{M}_{29,1}(\mathbb{R})$  est la distribution stable des proportions de cellules dans les différentes phases de la division cellulaire, on a :

$$\lambda_{G_1}^0(n) = \frac{N_{G_1}^0(n)}{N_{cell}(n)}$$

$$\lambda_{G_1}^1(n) = \frac{N_{G_1}^1(n)}{N_{cell}(n)}$$

.....  
.....

$$\lambda_M^{27}(n) = \frac{N_M(n)}{N_{cell}(n)}$$

$$\lambda_{G_0}^{28}(n) = \frac{N_{G_0}(n)}{N_{cell}(n)}$$

avec  $N_{cell}(n)$ , la population totale de cellules tumorales à l'instant  $n$ .

En utilisant le modèle, on a :

$$\begin{aligned} N_{cell}(n+1) &= N_{G_1}^0(n+1) + N_{G_1}^1(n+1) + \dots + N_{G_1}^{15}(n+1) + N_S^{16}(n+1) + \dots + N_{G_2}^{26}(n+1) + \\ &\quad N_M^{27}(n+1) + N_{G_0}^{28}(n+1) \\ &= N_{cell}(n) \cdot \left[ 2\lambda_M^{27}(n) + \lambda_{G_1}^1(n) + \dots + \lambda_{G_1}^{14}(n) + (1 - \alpha_1)\lambda_{G_1}^{15}(n) + \alpha_1\lambda_{G_1}^{15}(n) + \lambda_S^{16}(n) + \dots + \right] \\ &\quad + N_{cell}(n) \cdot \left[ \lambda_{G_2}^{25}(n) + (1 - \alpha_2)\lambda_{G_2}^{26}(n) + \alpha_2\lambda_{G_2}^{26}(n) + (1 - \gamma)\lambda_{G_0}^{28}(n) + \gamma\lambda_{G_1}^0(n) \right] \\ &= N_{cell}(n) \cdot \left[ 1 + \lambda_M^{27}(n) - \lambda_{G_0}^{28}(n) \right] \end{aligned}$$

car :

$$- \lambda_{G_1}^0(n) + \lambda_{G_1}^1(n) + \dots \lambda_{G_1}^{14}(n) + \lambda_{G_1}^{15}(n) + \lambda_S^{16}(n) + \dots + \lambda_{G_2}^{25}(n) + \lambda_{G_2}^{26}(n) + \lambda_M^{27}(n) + \lambda_{G_0}^{28}(n) = 1$$

- et dans notre cas d'étude  $\gamma = 1$ .

Posons :

$$\begin{aligned} \lambda_{G_1}^0(n+1) &= \frac{N_{G_1}^0(n+1)}{N_{cell}(n+1)} \\ &= \frac{2N_{cell}(n) \cdot \lambda_M^{27}(n)}{N_{cell}(n) \cdot [1 + \lambda_M^{27}(n) - \lambda_{G_0}^{28}(n)]} \\ &= \frac{2\lambda_M^{27}(n)}{[1 + \lambda_M^{27}(n) - \lambda_{G_0}^{28}(n)]} \end{aligned}$$

Pour la distribution stable,  $\lambda_X^j(n+1) = \lambda_X^j(n) = \lambda_X^j$  ( $X \in \{G_0, G_1, S, G_2, M\}$ ,  $0 \leq j \leq 27$ ) et  $\lambda_{G_0}^{28} = 0$ , d'où :

$$\lambda_{G_1}^0 = \frac{2\lambda_M^{27}}{1 + \lambda_M^{27}}$$

Par analogie, on trouve les autres composantes de la distribution stable  $\lambda$ .

$$\lambda_{G_1}^1 = \frac{\lambda_{G_1}^0}{1 + \lambda_M^{27}}$$

.....  
.....

$$\lambda_{G_1}^{15} = \frac{\lambda_{G_1}^{14}}{\alpha_1 + \lambda_M^{27}}$$

$$\lambda_S^{16} = \frac{\alpha_1 \cdot \lambda_{G_1}^{15}}{1 + \lambda_M^{27}}$$

$$\lambda_S^{17} = \frac{\lambda_S^{16}}{1 + \lambda_M^{27}}$$

.....  
.....

$$\lambda_{G_2}^{26} = \frac{\lambda_{G_2}^{25}}{\alpha_2 + \lambda_M^{27}}$$

$$\lambda_M^{27} = \frac{\alpha_2 \cdot \lambda_{G_2}^{26}}{1 + \lambda_M^{27}}$$

En exprimant toutes les proportions en fonction de  $\lambda_M^{27}$  et en utilisant :

$$\lambda_{G_1}^0 + \lambda_{G_1}^1 + \dots + \lambda_{G_1}^{14} + \lambda_{G_1}^{15} + \lambda_S^{16} + \dots + \lambda_{G_2}^{25} + \lambda_{G_2}^{26} + \lambda_M^{27} + \lambda_{G_0}^{28} = 1$$

On a :

$$2\lambda_M^{27} \left( \frac{1}{1 + \lambda_M^{27}} + \frac{1}{(1 + \lambda_M^{27})^2} + \dots + \frac{1}{(1 + \lambda_M^{27})^{15}} + \frac{\alpha_1}{(\alpha_1 + \lambda_M^{27})(1 + \lambda_M^{27})^{16}} + \dots + \frac{\alpha_1}{(\alpha_1 + \lambda_M^{27})(1 + \lambda_M^{27})^{25}} \right) +$$

$$2\lambda_M^{27} \left( \frac{\alpha_1}{(\alpha_1 + \lambda_M^{27})(\alpha_2 + \lambda_M^{27})(1 + \lambda_M^{27})^{25}} + \frac{\alpha_1 \alpha_2}{(\alpha_1 + \lambda_M^{27})(\alpha_2 + \lambda_M^{27})(1 + \lambda_M^{27})^{25}} \right) - 1 = 0 \quad (***)$$

$\lambda_M^{27}$  vérifie une équation sous la forme :  $f(\lambda_M^{27}) = 0$ , où  $f$  est l'expression à gauche de l'égalité (\*\*).

La connaissance de  $\lambda_M^{27}$  permet ensuite de calculer les autres composantes de la distribution  $\lambda$ .

## A2. Calcul de la probabilité d'explosion en fonction du $pO_2$

Considérons qu'à l'instant initial nous avons dans un voxel de l'image TEP FDG  $N_{cell}^v$  cellules. On l'appelle génération 0 et notée  $g^0$  (figure 6.2). Le nombre de descendants de chaque cellule  $x_i$  de la génération  $g^0$  est assimilé à une variable aléatoire à valeur dans  $\mathbb{N}$ , que nous désignons par  $X_i = X$  en supposant que toutes les cellules suivent la même loi de division  $X$ . Notons ensuite par  $\Theta_X$  la fonction génératrice associée à  $X$ , par  $\mu$  son espérance et par  $\sigma^2$  sa variance :

$$\Theta_X(\epsilon) = \sum_{n \geq 0} \epsilon^n P(X = n) = E(e^{\epsilon X})$$

Autres notations :

- $N_{i,n}$  le nombre de cellules à la génération  $n$ , d'ancêtre  $x_i$

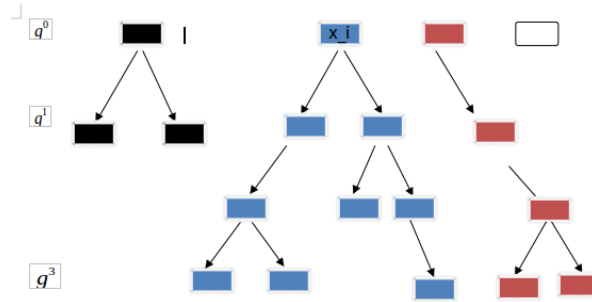


FIGURE 6.2 – Arbre généalogique des cellules dans un voxel

- $\forall j \in \llbracket 1; N_{i,n} \rrbracket$ , on note  $X_j^n$  le nombre d'enfants à la génération  $g^n$  de la  $j$ ème cellule de la génération  $g^{n-1}$ .

On a :

$$N_{i,n} = \sum_{j=1}^{N_{i,(n-1)}} X_j^n$$

Dans notre cas d'application, une cellule peut donner naissance à  $n_e$  enfant(s), avec  $n_e \in \{0, 1, 2\}$ ; 0 pour l'apoptose, 1 si elle est en quiescence et 2 lorsqu'il y a eu mitose. Nous pouvons donc choisir la loi binomiale comme loi de division.

$$X \hookrightarrow \mathcal{B}(2, p)$$

où  $p$  est la probabilité pour qu'une cellule se divise (3.1). Cette probabilité dépend de la disponibilité en oxygène dans l'environnement. La moyenne de  $X$  est  $\mu = 2p$  et sa fonction génératrice est,  $\Theta_X(\epsilon) = (1 - p + \epsilon p)^2$

La lignée d'une cellule tumorale  $x_i$  de la génération  $g^0$  s'éteint lorsqu'il existe une génération  $g^{n_0}$  telle que  $N_{i,n_0} = 0$ . On définit par  $p^{ext}$  la probabilité d'extinction de la lignée de la cellule  $x_i$  [Konukoglu *et al.*, 2010; Haccou *et al.*, 2005] :

$$p_i^{ext} = \mathbb{P}(N_{i,n} \xrightarrow{n \rightarrow +\infty} 0) = \lim_{n \rightarrow \infty} \nearrow \mathbb{P}_i(N_{i,n} = 0)$$

L'expression à droite de l'égalité au-dessus qui représente la limite supérieur de la famille  $(N_{i,n} = 0)_{n \geq 0}$  se justifie par le fait que cette famille est croissante au sens de l'inclusion; il suffira de la traduire en termes d'événements :

$$\left( N_{i,n} \xrightarrow{n \rightarrow +\infty} 0 \right) = \cup_{n \geq 0} (N_{i,n} = 0)$$

et conclure grâce à :  $(N_{i,n} = 0) \subset (N_{i,n+1} = 0)$ , car une probabilité est une mesure positive.

En utilisant la proposition suivante [Konukoglu *et al.*, 2010; Haccou *et al.*, 2005] :

**Prop** : La probabilité d'extinction est le plus petit point fixe de la fonction génératrice  $\Theta_X$ , c'est-à-dire solution de l'équation :

$$\Theta_X(\epsilon) = \epsilon$$

On trouve :

$$p_i^{ext} = \begin{cases} 1 & \text{si } p \leq \frac{1}{2} \\ \left(\frac{1-p}{p}\right)^2 & \text{si } p > \frac{1}{2} \end{cases}$$

En notant  $q_i^{exp}$ , la probabilité pour que la lignée de la cellule  $x_i$  explose, on obtient :

$$q_i^{exp} = 1 - p_i^{ext} = \begin{cases} 0 & \text{si } p \leq \frac{1}{2} \\ \frac{1}{p^2}(2p-1) & \text{si } p > \frac{1}{2} \end{cases}$$

Autrement dit, en fonction de la disponibilité d'oxygène, si  $p \leq \frac{1}{2}$ , la population de la lignée de la cellule  $x_i$  à la génération  $n$  restera toujours faible, par contre si  $p > \frac{1}{2}$ , cette lignée a une probabilité  $\frac{1}{p^2}(2p-1)$  d'exploser à la génération  $n$ .

Le calcul précédent concerne le cas d'une cellule  $x_i$  quelconque de la première génération. Notons  $N_n = \sum_{i=1}^{N_{cell}^v} N_{i,n}$  le nombre total de cellule à la génération  $n$ , appelons aussi par  $N_n$  la variable aléatoire associée à ce nombre. Si nous notons  $E_i$  l'événement «  $N_{i,n} \xrightarrow{n \rightarrow +\infty} 0$  », comme les  $N_{i,n}$  sont indépendantes pour tout  $i$ , la probabilité d'extinction générale est :

$$p_{ext} = \mathbb{P}(\cap_{1 \leq i \leq N_{cell}^v} E_i) = \prod_{i=1}^{N_{cell}^v} \mathbb{P}(E_i) = \prod_{i=1}^{N_{cell}^v} p_i^{ext}$$

La probabilité d'explosion ou de récurrence dans un voxel est :

$$q_{exp} = 1 - p_{ext} = \begin{cases} 0 & \text{si } p \leq \frac{1}{2} \\ 1 - \left(\frac{1-p}{p}\right)^{2N_{cell}^v} & \text{si } p > \frac{1}{2} \end{cases}$$

### A3. La dynamique des sphères dures

Une théorie très utilisée en physique des particules est celle des sphères dites « dures », c'est-à-dire qui ne subissent aucune déformation, ni perte d'énergie lors de leurs collisions. Une fois lancées, les sphères continuent de bouger sans fin, comme sur un billard sans frottement. Il s'agit d'un modèle extrêmement simple (au sens conception) où tout est fait « d'atomes » de sphères, ou de disques, qui ne peuvent pas s'inter-pénétrer et qui se meuvent avec une dynamique newtonienne. Pour les sphères dures, la vitesse des particules ne change qu'au moment des collisions. Entre deux collisions, les particules suivent une trajectoire rectiligne. De plus, comme la collision est instantanée, la probabilité que trois sphères subissent ensemble une collision au même instant est nulle. La dynamique se ramène donc à une suite de collisions dites « binaires ».

En 1872, L. Boltzmann développe les travaux de J.C. Maxwell (1866) et établit une équation permettant de décrire l'évolution d'un gaz raréfié en l'absence de forces extérieures sous les hypothèses suivantes :

- (1) Interactions locales : les particules interagissent via des collisions binaires. Une collision est le résultat de l'interaction microscopique de deux particules qui passent très près l'une de l'autre, ce qui entraîne une forte déviation de leurs trajectoires en un temps très court. On suppose de plus que ce processus ne met en jeu que deux particules à la fois, c'est-à-dire que l'hypothèse de raréfaction permet de négliger les collisions faisant intervenir plus de deux particules.
- (2) les collisions sont instantanées en temps et localisées en espace : elles se déroulent sur des échelles de temps et d'espace très inférieures aux échelles typiques de description.
- (3) les collisions sont élastiques : la quantité de mouvement et l'énergie cinétique sont préservées dans le processus de collision. Par conséquent, si  $v$  et  $v_*$  désignent les vitesses de deux particules entrant en collision et si  $v'$  et  $v'_*$  désignent leurs vitesses juste après la collision, alors on a :

$$v' + v'_* = v + v_*, \quad (6.11a)$$

$$|v'|^2 + |v'_*|^2 = |v|^2 + |v_*|^2. \quad (6.11b)$$

Les égalités (6.11a)-(6.11b) expriment la conservation de l'impulsion et de l'énergie cinétique lors de la collision.



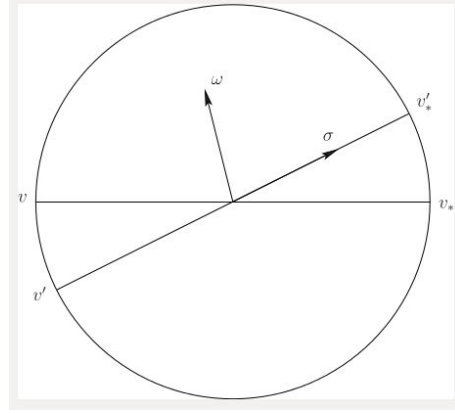


FIGURE 6.3 – Mécanisme de collision dans la conception de l'équation de Boltzmann

Ces relations sont résolues sous la forme

$$v' = \frac{v + v'_*}{2} + \frac{|v - v_*|}{2} \sigma \quad (6.12a)$$

$$v'_* = \frac{v + v'_*}{2} - \frac{|v - v_*|}{2} \sigma \quad (6.12b)$$

L'angle  $\theta \in [0, \pi]$  est l'angle de déviation défini par

$$\cos \theta = (k | \sigma) \quad (6.13)$$

où  $\sigma$ ,  $k$  sont des vecteurs unitaires et  $(\cdot | \cdot)$  le produit scalaire canonique.

$$\sigma = \frac{v' - v'_*}{|v' - v'_*|}$$

$$k = \frac{v - v_*}{|v - v_*|} \quad (6.14)$$

- (4) les collisions sont microréversibles : d'un point de vue probabiliste, la probabilité que les vitesses  $(v', v'_*)$  soient changées en  $(v, v_*)$  dans une collision est égale à la probabilité que les vitesses  $(v, v_*)$  soient changées en  $(v', v'_*)$ .
- (5) Hypothèse du chaos de Boltzmann : les collisions satisfont l'hypothèse de chaos moléculaire : les vitesses de deux particules qui vont entrer en collision ne sont pas corrélées.

Sous ces cinq hypothèses, L. Boltzmann montre en 1872 que l'équation de transport vérifie (2.9) avec la modélisation de l'opérateur  $Q(f, f)$  sous la forme (6.15) :

$$Q(f, f)(t, x, v) = \iint_{\mathbb{R}^3 \times S^{d-1}} (f' f'_* - f f_*) B(v - v_*, \omega) d\omega dv_* \quad (6.15)$$

où  $d \in \{2, 3\}$ , et les notations  $f, f_*, f', f'_*$  désignent respectivement les valeurs de

$$f(t, x, v), \quad f(t, x, v_*), \quad f(t, x, v') \quad \text{et} \quad f(t, x, v'_*).$$

L'intégrale de collision peut être décomposée comme suit :

$$Q(f, f)(t, x, v) = Q^+(f, f)(t, x, v) - Q^-(f, f)(t, x, v) \quad (6.16)$$

où

$$Q^+(f, f) = \int_{\mathbb{R}^d \times \mathbb{S}^{d-1}} B(|v - v_*|, \omega) f' f'_* dv_* \quad (6.17a)$$

$$Q^-(f, f) = \int_{\mathbb{R}^d \times \mathbb{S}^{d-1}} B(|v - v_*|, \omega) f f_* d\omega dv_*, \quad (6.17b)$$

appelé respectivement le terme de gain et le terme de perte dans l'opérateur de collision  $Q(f, f)$  ;  $B$  modélise le noyau de collision. La signification physique de ces termes peut être expliquée de la manière suivante :

- $Q^-(f, f)(t, x, v)dv$  est le nombre de particules situées à la position  $x$  à l'instant  $t$  qui sortent de l'élément de volume  $dv$  centré en  $v$  dans l'espace de vitesse entrant en collision avec une autre particule avec une vitesse arbitraire  $v_*$  située à la même position  $x$  et au même temps  $t$  ;
- $Q^+(f, f)(t, x, v)dv$  est le nombre de particules situées à la position  $x$  et à l'instant  $t$  qui pénètrent dans l'élément de volume  $dv$  centré en  $v$  dans l'espace de vitesse résultant d'une collision entre deux particules avec des vitesses pré-collisionnelles  $v$  et  $v_*$  au même temps  $t$  et à la même position  $x$ .





---

## Liste des abréviations

**ARDE** Advection Reaction Diffusion Equations.

**ATP** Adénosine Triphosphate.

**FDG** FluoroDésoxyGlucose.

**HIF** Hypoxia Inducible Factors.

**LOR** Ligne de réponse (Line Of Response).

**OAR** Organes À Risque.

**OMS** Organisation Mondiale de la Santé.

**SPECT** Single Photon Emission Compute Tomography.

**SUV** Standardized Uptake Value.

**TEMP** Tomographie par Émission MonoPhotonique.

**TEP** Tomographie par Émission de Positons.

## Liste des figures

1.1	Les dix caractéristiques des tumeurs selon [Hanahan et Weinberg, 2011]	9
1.2	Grandes étapes du métabolisme du glucose par les cellules cancéreuses [Hsu et Sabatini, 2008]	10
1.3	Modèle à trois compartiments pour la fixation du glucose par les cellules. $K_1$ et $k_2$ représentent respectivement les proportions de FDG transportées des artères aux tissus et inversement, $k_3$ et $k_4$ représentent respectivement la phosphorylation et déphosphorylation du $^{18}F - FDG$ [Huglo, 2002].	10
1.4	Récapitulatif sur l'imagerie nucléaire	11
1.5	Production de radioisotopes par un cyclotron, inventé au début des années 1930 par le physicien américain Ernest Lawrence ( <a href="http://www.memoireonline.com/11/11/4954/Dosimetrie-des-photons-de-haute-energie.html">http://www.memoireonline.com/11/11/4954/Dosimetrie-des-photons-de-haute-energie.html</a> )	14
1.6	Courbe de désintégration radioactive du Fluor 18 ( <a href="http://slideplayer.fr/slide/3220405/">http://slideplayer.fr/slide/3220405/</a> )	15
1.7	Exemple de boîte blindée utilisée sur le site d'imagerie médicale de Brest pour le transport du $^{18}F - FDG$	16
1.8	Pénétration de particules alpha [Millar <i>et al.</i> , 1990].	18
1.9	Pénétration de particules bêta [Millar <i>et al.</i> , 1990].	18
1.10	Pénétration des rayons gamma [Millar <i>et al.</i> , 1990].	19
1.11	Effet des particules alpha, bêta et des rayons gamma sur différentes matières et un corps humain [Millar <i>et al.</i> , 1990].	19
1.12	Annihilation positon-électron et production de deux rayons gamma	20
1.13	Étapes d'obtention d'une image TEP.	20
1.14	Coïncidence des deux photons gamma et représentation de la ligne de réponse (LOR) [Duet <i>et al.</i> , 2007]	21
1.15	Représentation d'une molécule d'acide désoxyribonucléique (ADN) [Bio-Web 2.0, 2015]	26

---

1.16	Illustration des lésions causées par effets indirects et directs par des radiations sur l'ADN ( <a href="http://slideplayer.fr/slide/3220405/">http://slideplayer.fr/slide/3220405/</a> ) . . . . .	27
1.17	Action des rayonnements ionisants sur la matière vivante [Tubiana <i>et al.</i> , 1986] . . . . .	28
1.18	Courbe de survie cellulaire typique pour des cellules irradiées <i>in vitro</i> , tracée (a) sur une échelle de survie linéaire. (b) les mêmes données tracées sur une échelle logarithmique [Michael et van der Kogel, 2009]. . . . .	28
1.19	Courbe de survie aux rayonnements de cellules tumorales : modèle linéaire quadratique [Michael et van der Kogel, 2009]. . . . .	29
1.20	Accélérateur linéaire de particules. 1. Statif; 2. Bras; 3. Tête; 4. Collimateur; 5. Socle de la table; 6. Fût de la table; 7. Plateau de la table (Site d'imagerie médicale de Brest). . . . .	32
1.21	Niveau de l'oxygène de l'air ambiant jusqu'au sang chez un humain [Bertout <i>et al.</i> , 2008] . . . . .	37
1.22	Caractérisation des tumeurs solides hypoxiques en fonction de leur distance aux vaisseaux sanguins [Pelletier, 2014] . . . . .	40
2.1	Exemple de simulation avec les règles de l'automate cellulaire d'Hervé Lehning [Vanbergue et Drogoul, 2002]. . . . .	44
2.2	Illustration schématique du cycle cellulaire proposé dans [Titz et Jeraj, 2008]. . . . .	62
3.1	Différentes phases du cycle cellulaire, $t_c$ est la période du cycle cellulaire ( $t_c = 28h$ ). . . . .	81
3.2	Diagramme présentant tous les processus impliqués dans la dynamique du modèle mésoscopique dans chaque voxel, $[t_0, t_f]$ est l'intervalle de temps entre le début et la fin d'un cycle cellulaire. . . . .	88
3.3	Diagramme illustrant les étapes du modèle à l'échelle microscopique. $F_0$ est une fonction qui fait la répartition des cellules dans les différentes phases du cycle cellulaire, $F_1$ est la fonction qui gère la division des cellules, $F_2$ est la fonction qui contrôle le temps passé par une cellule en $G_0$ et appelle la fonction $F_3$ , cette fonction supprime une cellule en $G_0$ si le temps qu'elle y passe dépasse un seuil de temps fixé, sinon la cellule reprend le processus de division cellulaire (réoxygénation). $F_4$ retourne le nombre de cellules après irradiation, et $F_5$ met à jour le nombre de cellules dans un voxel et retourne le nombre total de cellules tumorales au temps $t$ dans tout le tissu tumoral (ROI : Region Of Interest). . . . .	89
3.4	Courbes présentant les temps d'exécution des modèles microscopique et mésoscopique en fonction du nombre initial de cellules tumorales dans un voxel. . . . .	90
3.5	(a) Rectum normal et (b) Rectum cancéreux ( <a href="http://www.colorectal-cancer.ca/fr/traitement-cancer/options-traitement/">http://www.colorectal-cancer.ca/fr/traitement-cancer/options-traitement/</a> ). . . . .	91

## Liste des figures

---

3.6	Données cliniques : images TEP FDG non segmentées (en 3D). Exemple du patient 1. . . . .	93
3.7	Données cliniques : images TEP FDG segmentées, taille des voxels : $4.0728 \times 4.0728 \times 3mm^3$ . Exemple du patient 1, une coupe en 2D. . . . .	93
3.8	Probabilité d'explosion d'une population de cellules en fonction de la $pO_2$ . . . . .	95
3.9	Diagramme des résultats de corrélations entre les images simulées et cliniques des 17 patients, au 15 <sup>e</sup> jour depuis le début du traitement pour une distribution uniforme de $pO_2$ . . . . .	97
3.10	Diagramme des résultats de corrélations entre les images simulées et cliniques des 17 patients, au 15 <sup>e</sup> jour depuis le début du traitement pour une distribution hétérogène de $pO_2$ . . . . .	104
3.11	Images (a) cliniques et (b) simulées pour le cas du patient 11. Les images simulées ont été représentées à partir des intensités simulées, elles-mêmes calculées à partir des nombres de cellules simulées via la formule (3.25). Toutes les images ont une résolution de $4.0728 \times 4.0728 \times 3mm^3$ par voxel. . . . .	105
3.12	L'évolution du nombre de cellules tumorales au cours du traitement selon la distribution optimale de $pO_2$ pour le patient 11; (a) global et (b) dans chaque phase du cycle cellulaire . . . . .	106
4.1	Les images d'un patient : a) avant le début du traitement $A_0$ , b) après une semaine de traitement $A_8$ et c) après deux semaines de traitement $A_{15}$ . En bleu, les zones tumorales correspondantes (resp. $\Omega(t_0)$ , $\Omega(t_8)$ , $\Omega(t_{15})$ ) . Cas du patient 5. . . . .	111
4.2	Coupe frontale de l'image de la figure 4.1 , les voxels sont de taille : $4.0728 \times 4.0728 \times 3mm^3$ . . . . .	111
4.3	Maillage du domaine d'étude. . . . .	115
4.4	Diagramme des résultats de corrélations entre les images simulées et cliniques des 17 patients présentés au chapitre précédent, en utilisant le modèle continu. Cas $pO_2$ hétérogène dans l'espace mais constant dans le temps. . . . .	120
4.5	Simulation de l'évolution du volume tumoral, cas de la $pO_2$ hétérogène dans l'espace mais constant dans le temps. Cas du patient 5 . . . . .	121
4.6	Coupes des (a) images SUV cliniques et (b) images SUV simulées. Cas $pO_2$ hétérogène dans l'espace mais constant dans le temps. . Les voxels sont de taille : $4.0728 \times 4.0728 \times 3mm^3$ , cas du patient 5. . . . .	122
5.1	Anatomie du rectum. ( <a href="http://slideplayer.fr/slide/520534/">http://slideplayer.fr/slide/520534/</a> ) . . . . .	127
5.2	Illustration des stades du cancer du rectum ( <a href="http://www.colorectal-cancer.ca/fr/les-faits-detour/cancer-quoi/">http://www.colorectal-cancer.ca/fr/les-faits-detour/cancer-quoi/</a> ). . . . .	127
5.3	(a) et (c) Coupes des images de distributions de la $pO_2$ aux 8 <sup>e</sup> et 15 <sup>e</sup> jours, (b) et (d) les histogrammes sur ces images, exemple du patient 5. . . . .	131

---

5.4	(a) et (c) Coupes des images de distributions de la $pO_2$ aux 8 <sup>e</sup> et 15 <sup>e</sup> jours, (b) et (d) les histogrammes sur ces images, exemple du patient 12. . . . .	131
5.5	Diagramme représentant les corrélations des volumes cliniques et simulés. Cas du modèle hybride avec des distributions de la $pO_2$ hétérogènes en temps et en espace. . . . .	137
5.6	Simulation de l'évolution du volume tumoral, cas du patient 5. . . . .	137
5.7	Coupes des (a) images SUV cliniques et (b) images SUV simulées. Les voxels sont de taille : $4.0728 \times 4.0728 \times 3mm^3$ , cas du patient 5. . . . .	138
5.8	Illustration 3D des volumes cliniques et simulés. Cas du patient 5. . . . .	138
5.9	Simulation de l'évolution du volume tumoral. Cas du patient 12. . . . .	139
5.10	Coupes des (a) images SUV cliniques et (b) images SUV simulées. Les voxels sont de taille : $4.0728 \times 4.0728 \times 3mm^3$ , cas du patient 12. . . . .	139
5.11	Illustration 3D des volumes cliniques et simulés. Cas du patient 12. . . . .	140
5.12	Simulation de l'évolution du volume tumoral. Cas des patients 1, 3, 6, 7, 8 et 10. . . . .	143
5.13	Simulation de l'évolution du volume tumoral. Cas des patients 14, 16, 17, 19, 20 et 21. . . . .	144
6.1	Comparaison des résultats de corrélation entre les images cliniques et simulées en utilisant les différents modèles proposés dans cette étude. En abscisse les corrélations (en %) et en ordonnée le nombre de patients appartenant à une classe de corrélation. . . . .	149
6.2	Arbre généalogique des cellules dans un voxel . . . . .	157
6.3	Mécanisme de collision dans la conception de l'équation de Boltzmann . . . . .	160







---

## Liste des tableaux

1.1	Propriétés de certains nucléides émettant des positons [Bailey <i>et al.</i> , 2005]	16
1.2	Masse volumique et coefficients d'atténuation pour des niveaux d'énergies de 511 keV [Bailey <i>et al.</i> , 2005]	22
1.3	Principaux cristaux utilisés en TEP et leurs propriétés (T.R : Temps de Réponse, C.A Coefficient d'Atténuation)	23
1.4	Dose de tolérance par rapport à quelques organes sains. La relation $V_T < Z\%$ signifie que la dose T Gy ne doit pas être délivrée dans plus de Z% du volume des OAR (voir catalogue des publications sur le site de l'institut national du cancer)	33
1.5	Valeurs de la $pO_2$ dans différents tissus humains et le pourcentage dans le micro-environnement [Bertout <i>et al.</i> , 2008]	37
1.6	Niveaux médians de $pO_2$ des tumeurs d'organes humains	39
3.1	Liste des paramètres	86
3.2	Tableau montrant, d'après les valeurs optimales de la pression partielle d'oxygène, la corrélation entre le nombre global de cellules tumorales dans les images FDG prédites et cliniques aux 8 <sup>e</sup> et 15 <sup>e</sup> jours après le début de l'irradiation.	98
3.3	Indices de sensibilité totaux et de premier ordre des paramètres $u_i$ .	101
3.4	Tableau montrant, d'après la distribution optimale de la pression partielle d'oxygène trouvée, la corrélation entre le nombre global de cellules tumorales dans les images FDG prédites et cliniques au 8 <sup>e</sup> et 15 <sup>e</sup> jours après le début d'irradiation (Corr8 est la corrélation au 8 <sup>e</sup> jour et Corre15 celle au 15 <sup>e</sup> ). Les $u_i$ sont en mmHg.	107
4.1	Résultats des corrélations entre les images SUV cliniques et simulées aux 8 <sup>e</sup> et 15 <sup>e</sup> jours après le début d'irradiation, en utilisant le modèle continu.	120
5.1	Classification TNM du cancer du rectum (Institut National du Cancer)	128

## Liste des tableaux

---

5.2	Paramètres optimaux pour l'estimation de la distribution de la $pO_2$ . . . .	130
5.3	Résultats des distributions optimales de la $pO_2$ (en mmHg) aux 8 <sup>e</sup> (j8) et 15 <sup>e</sup> jours (j15) après le début des traitements. Moyen $j8$ et Moyen $j15$ sont les valeurs moyennes de la $pO_2$ respectivement aux 8 <sup>e</sup> et 15 <sup>e</sup> jours. .	132
5.4	Indices de sensibilité totaux des paramètres du modèle continu. . . . .	134
5.5	Résultats des paramètres optimaux d'ajustement. . . . .	135
5.6	Résultats des corrélations entre les images SUV cliniques et simulées aux 8 <sup>e</sup> et 15 <sup>e</sup> jours après le début d'irradiation. . . . .	136
5.7	Résultats des corrélations entre les images SUV cliniques et simulées aux 8 <sup>e</sup> (j8), 15 <sup>e</sup> (j15) et 90 <sup>e</sup> (j90) jours après le début d'irradiation. . . . .	142
6.1	Indice de Dice des images simulées au 90 <sup>e</sup> jour après le début d'irradiation, exemple des patients 18, 19, 20 et 21. . . . .	150



---

## Références

- ADAM, J. A. et BELLOMO, N. (2012). A survey of models for tumor-immune system dynamics. *Springer Science & Business Media*. (page [52](#))
- ADAM, J. A. et MAGGELAKIS, S. (1989). Mathematical models of tumor growth. iv. effects of a necrotic core. *Mathematical biosciences*, 97(1):121–136. (page [73](#))
- ADIMY, M., BERNARD, S., CLAIRAMBAULT, J., CRAUSTE, F., GÉNIEYS, S. et PUJOMENJOUET, L. (2008). Modélisation de la dynamique de l'hématopoïèse normale et pathologique. *Hématologie*, 14(5):339–350. (page [2](#))
- ALBERTS, B., JOHNSON, A., LEWIS, J., RAFF, M., ROBERTS, K. et WALTER, P. (2002). The extracellular matrix of animals. (page [72](#))
- BAILEY, D. L., TOWNSEND, D. W., VALK, P. E. et MAISEY, M. N. (2005). *Positron Emission Tomography : Basic Sciences*. Springer London. (page [16](#), [17](#), [22](#), [80](#), [169](#))
- BARATCHART, E., BENZEKRY, S., BIKFALVI, A., COLIN, T., COOLEY, L. S., PINEAU, R., RIBOT, E. J., SAUT, O. et SOULEYREAU, W. (2015). Computational modelling of metastasis development in renal cell carcinoma. *PLoS computational biology*, 11(11):e1004626. (page [69](#))
- BARBOLOSI, D., BENABDALLAH, A., HUBERT, F. et VERGA, F. (2009). Mathematical and numerical analysis for a model of growing metastatic tumors. *Mathematical biosciences*, 218(1):1–14. (page [66](#), [110](#))
- BEARER, E. L., LOWENGRUB, J. S., FRIEBOES, H. B., CHUANG, Y.-L., JIN, F., WISE, S. M., FERRARI, M., AGUS, D. B. et CRISTINI, V. (2009). Multiparameter computational modeling of tumor invasion. *Cancer research*, 69(10):4493–4501. (page [108](#))
- BEEN, L. B., SUURMEIJER, A. J., COBBEN, D. C., JAGER, P. L., HOEKSTRA, H. J. et EL-SINGA, P. H. (2004). [18F] FLT-PET in oncology : current status and opportunities.

- European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 31(12):1659–1672. (page 62)
- BELFATTO, A., RIBOLDI, M., CIARDO, D., CECCONI, A., LAZZARI, R., JERECZEK-FOSSA, B. A., ORECCHIA, R., BARONI, G. et CERVERI, P. (2016). Adaptive mathematical model of tumor response to radiotherapy based on CBCT data. *IEEE journal of biomedical and health informatics*, 20(3):802–809. (page 55, 56)
- BELLOMO, N., PICCOLI, B. et TOSIN, A. (2012). Modeling crowd dynamics from a complex system viewpoint. *Mathematical models and methods in applied sciences*, 22(supp02):1230004. (page 45)
- BENZEKRY, S., LAMONT, C., BEHESHTI, A., TRACZ, A., EBOS, J. M. L., HLATKY, L. et HAHNFELDT, P. (2014). Classical mathematical models for description and prediction of experimental tumor growth. *PLoS Comput Biol*, 10(8):e1003800. (page 55, 82)
- BENZEKRY, S., TRACZ, A., MASTRI, M., CORBELLI, R., BARBOLOSI, D. et EBOS, J. M. (2016). Modeling spontaneous metastasis following surgery : an in vivo-in silico approach. *Cancer research*, 76(3):535–547. (page 70)
- BERGERS, G. et BENJAMIN, L. E. (2003). Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nature reviews. Cancer*, 3(6):401. (page 72)
- BERTOUT, J. A., PATEL, S. A. et SIMON, M. C. (2008). The impact of  $O_2$  availability on human cancer. *Nature Reviews Cancer*, 8(12):967–975. (page 36, 37, 130, 165, 169)
- BIO-WEB 2.0, . (2015). Cours de biologie en ligne. <http://www.jpboseret.eu/biologie/index.php/cellules/5-adn>. (page 26, 164)
- BRAHIMI-HORN, C., MAZURE, N. et POUYSSÉGUR, J. (2005). Signalling via the hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  requires multiple posttranslational modifications. *Cellular signalling*, 17(1):1–9. (page 39)
- BRASS, W. (1981). The use of the Gompertz relational model to estimate fertility. *International Population Conference, Manila*, 3:345–362. (page 53)
- BREKKE, R. A. et THORPE, P. E. (2001). Vascular endothelial growth factor and vascular targeting of solid tumors. *Anticancer research*, 21(6B):4221–4229. (page 74)
- BRENNER, D. J., HLATKY, L. R., HAHNFELDT, P. J., HUANG, Y. et SACHS, R. K. (1998). The linear-quadratic model and most other common radiobiological models result in similar predictions of time-dose relationships. *Radiation research*, 150(1): 83–91. (page 133)
- BRESCH, D., COLIN, T., GRENIER, E., RIBBA, B. et SAUT, O. (2010). Computational modeling of solid tumor growth : the avascular stage. *SIAM Journal on Scientific Computing*, 32(4):2321–2344. (page 66)

- 
- BRESCH, D., COLIN, T., GRENIER, E., RIBBA, B., SAUT, O., SINGH, O. et VERDIER, C. (2007). Quelques méthodes de paramètre d'ordre avec applications à la modélisation de processus cancéreux. In *ESAIM: Proceedings*, volume 18, pages 163–180. EDP Sciences. (page 66)
- BRIZEL, D. M., SCULLY, S. P., HARRELSON, J. M., LAYFIELD, L. J., BEAN, J. M., PROSNITZ, L. R. et DEWHIRST, M. W. (1996). Tumor oxygenation predicts for the likelihood of distant metastases in human soft tissue sarcoma. *Cancer research*, 56(5):941–943. (page 39)
- BRIZEL, D. M., SIBLEY, G. S., PROSNITZ, L. R., SCHER, R. L. et DEWHIRST, M. W. (1997). Tumor hypoxia adversely affects the prognosis of carcinoma of the head and neck. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 38(2):285–289. (page 39)
- BUCKLEY, D. L., ROBERTS, C., PARKER, G. J., LOGUE, J. P. et HUTCHINSON, C. E. (2004). Prostate cancer : Evaluation of vascular characteristics with dynamic contrast-enhanced T1-weighted MR Imaging—Initial Experience. *Radiology*, 233(3):709–715. (page 39)
- BUDZIKIEWICZ, H. et GRIGSBY, R. D. (2006). Mass spectrometry and isotopes : a century of research and discussion. *Mass spectrometry reviews*, 25(1):146–157. (page 15)
- BUSHBERG, J. T., SEIBERT, J. A., LEIDHOLDT, E. M. et BOONE, J. M. (2010). *The essential physics of medical imaging*. Lippincott Williams & Wilkins. (page 25)
- BUVAT, I. (2007). Understanding the limitations of SUV. *Médecine Nucléaire*, 31(4): 165–172. (page 24)
- BYRNE, H. et CHAPLAIN, M. A. (1997). Free boundary value problems associated with the growth and development of multicellular spheroids. *European Journal of Applied Mathematics*, 8(6):639–658. (page 73)
- BYRNE, H. et DRASDO, D. (2009). Individual-based and continuum models of growing cell populations : a comparison. *Journal of mathematical biology*, 58(4):657–687. (page 45)
- CAILLOL, H., PIECZYNSKI, W. et HILLION, A. (1997). Estimation of fuzzy gaussian mixture and unsupervised statistical image segmentation. *IEEE Transactions on Image Processing*, 6(3):425–440. (page 92)
- CAMPBELL, A., SIVAKUMARAN, T., DAVIDSON, M., LOCK, M. et WONG, E. (2008). Mathematical modeling of liver metastases tumour growth and control with radiotherapy. *Physics in medicine and biology*, 53(24):7225. (page 57, 59)

## Références

---

- CARMELIET, P. (2003). Angiogenesis in health and disease. *Nature medicine*, 9(6): 653–660. (page [72](#))
- CARREAU, A., EL HAFNY-RAHBI, B., MATEJUK, A., GRILLON, C. et KIEDA, C. (2011). Why is the partial oxygen pressure of human tissues a crucial parameter? small molecules and hypoxia. *Journal of cellular and molecular medicine*, 15(6):1239–1253. (page [37](#))
- CASCIARI, J., SOTIRCHOS, S. et SUTHERLAND, R. (1992). Mathematical modelling of microenvironment and growth in emt6/ro multicellular tumour spheroids. *Cell proliferation*, 25(1):1–22. (page [74](#))
- CASTELLA, F., CHARTIER, P., DESCOMBES, S. et VILMART, G. (2009). Splitting methods with complex times for parabolic equations. *BIT Numerical Mathematics*, 49(3): 487–508. (page [114](#))
- CHAFFER, C. L. et WEINBERG, R. A. (2011). A perspective on cancer cell metastasis. *Science*, 331(6024):1559–1564. (page [69](#), [70](#))
- CHAMBERS, A. F., GROOM, A. C. et MACDONALD, I. C. (2002). Metastasis : dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nature Reviews Cancer*, 2(8):563–572. (page [69](#))
- CHEN, X., SUMMERS, R. M. et YAO, J. (2013). Kidney tumor growth prediction by coupling reaction–diffusion and biomechanical model. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 60(1):169–173. (page [67](#))
- CHERRY, S. R. et DAHLBOM, M. (2006). PET : physics, instrumentation, and scanners. *In PET*, pages 1–117. Springer. (page [19](#))
- CLELLAND, E. et PENG, C. (2009). Endocrine/paracrine control of zebrafish ovarian development. *Molecular and cellular endocrinology*, 312(1):42–52. (page [57](#))
- COLIN, T., CORNELIS, F., JOUGANOUS, J., PALUSSIÈRE, J. et SAUT, O. (2015). Patient-specific simulation of tumor growth, response to the treatment, and relapse of a lung metastasis : a clinical case. *Journal of Computational Surgery*, 2(1):1. (page [69](#), [70](#))
- COLIN, T., RIBBA, B. et SCHNELL, S. (2006). A multiscale mathematical model of cancer growth and radiotherapy efficacy : The role of cell cycle regulation in response to irradiation. *Theoretical Biology and Medical Modelling*, page 3. (page [145](#))
- COLLINGRIDGE, D. R., PIEPMEIER, J. M., ROCKWELL, S. et KNISELY, J. P. S. (1999). Polarographic measurements of oxygen tension in human glioma and surrounding peritumoural brain tissue. *Radiotherapy and oncology*, 53(2):127–131. (page [39](#))

- 
- COLOMB, J. (2013). *Synthèse et radiomarquage de ligands des récepteurs sérotoninergiques 5-HT6 et 5-HT7 pour la tomographie par émission de positons*. Thèse de doctorat, Université Claude Bernard-Lyon I. (page [16](#))
- CORNELIS, F., SAUT, O., CUMSILL, P., LOMBARDI, D., IOLLO, A., PALUSSIÈRE, J. et COLLIN, T. (2013). La modélisation mathématique in vivo de la croissance tumorale sur les données de l'imagerie : un avenir proche? *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle*, 94(6):610–617. (page [112](#))
- DE BECO, V., LE BARS, D. et SCHERRMANN, J. M. (2008). Le fluor 18 en radiopharmacie. 66(1):60–65. (page [16](#))
- DE PILLIS, L. G., RADUNSKAYA, A. E. et WISEMAN, C. L. (2005). A validated mathematical model of cell-mediated immune response to tumor growth. *Cancer research*, 65(17):7950–7958. (page [54](#))
- DENIS, F. et LETELLIER, C. (2012). Théorie du chaos en radiothérapie : la mésange et le papillon. *Cancer/Radiothérapie*, 16(5-6):404–409. (page [2](#))
- DIEDERICH, E. R., BEHNKE, B. J., MCDONOUGH, P., KINDIG, C. A., BARSTOW, T. J., POOLE, D. C. et MUSCH, T. I. (2002). Dynamics of microvascular oxygen partial pressure in contracting skeletal muscle of rats with chronic heart failure. *Cardiovascular research*, 56(3):479–486. (page [86](#))
- DING, H. (2014). *Effet de la radiothérapie sur la libération de microvésicules tumorales par des cellules de glioblastome*. Thèse de doctorat, Université de Lorraine. (page [25](#))
- DORR, W. (1997). Three A's of repopulation during fractionated irradiation of squamous epithelia : asymmetry loss, acceleration of stem-cell divisions and abortive divisions. *International journal of radiation biology*, 72(6):635–643. (page [35](#), [36](#))
- DUBOIS-DAUPHIN, M. (2003). Contrôle moléculaire de l'apoptose. *Journal Français d'Ophthalmologie*, 26(3):293–298. (page [27](#))
- DÜCHTING, W. et DEHL, G. (1980). Simulation of two-dimensional cell growth with application to tumor kinetics. *Mathematics and Computers in Simulation*, 22(2): 81–90. (page [43](#))
- DUET, M., POUCHOT, J., LIOTÉ, F. et FARAGGI, M. (2007). Tomographie par émission de positons. Quelle place en pathologie ostéoarticulaire? *Revue du rhumatisme*, 74(1):17–26. (page [21](#), [164](#))
- EBOS, J. M., LEE, C. R., CRUZ-MUNOZ, W., BJARNASON, G. A., CHRISTENSEN, J. G. et KERBEL, R. S. (2009). Accelerated metastasis after short-term treatment with a potent inhibitor of tumor angiogenesis. *Cancer cell*, 15(3):232–239. (page [69](#))



- EISENHAUER, E. A., THERASSE, P., BOGAERTS, J., SCHWARTZ, L. H., SARGENT, D., FORD, R., DANCEY, J., ARBUCK, S., GWYTHYER, S., MOONEY, M. *et al.* (2009). New response evaluation criteria in solid tumours : revised RECIST guideline (version 1.1). *European journal of cancer*, 45(2):228–247. (page [148](#))
- ELAZAB, A., BAI, H., ZHANG, X. et HU, Q. (2017). Low grade glioma growth modeling considering chemotherapy and radiotherapy effects from magnetic resonance images. *In Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2017 39th Annual International Conference of the IEEE*, pages 3077–3080. IEEE. (page [54](#), [67](#), [145](#))
- ELAZAB, A., HU, Q., JIA, F. et ZHANG, X. (2014). Content based modified reaction-diffusion equation for modeling tumor growth of low grade glioma. *In Biomedical Engineering Conference (CIBEC), 2014 Cairo International*, pages 107–110. IEEE. (page [67](#))
- ELLIS, L. M., LIU, W., AHMAD, S. A., FAN, F., DO JUNG, Y., SHAHEEN, R. M. et REINMUTH, N. (2001). Overview of angiogenesis : biologic implications for antiangiogenic therapy. *In Seminars in oncology*, volume 28, pages 94–104. Elsevier. (page [72](#))
- ESPINOZA, I., PESCHKE, P. et KARGER, C. P. (2015). A voxel-based multiscale model to simulate the radiation response of hypoxic tumors. *Medical physics*, 42(1):90–102. (page [82](#), [86](#), [93](#), [110](#))
- ETCHEGARAY, C., MAURY, B., MEUNIER, N. et VOITURIEZ, R. (2016). Un modele minimal de migration cellulaire. (page [66](#))
- FENWICK, J. D. (2006). Delay differential equations and the dose-time dependence of early radiotherapy reactions. *Medical physics*, 33(9):3526–3540. (page [58](#))
- FIDLER, I. J. (2003). The pathogenesis of cancer metastasis : the 'seed and soil' hypothesis revisited. *Nature Reviews Cancer*, 3(6):453–458. (page [70](#))
- FINLAY, I. G., MEEK, D., BRUNTONT, F. et MCARDLE, C. S. (1988). Growth rate of hepatic metastases in colorectal carcinoma. *British journal of surgery*, 75(7):641–644. (page [86](#))
- FOLKMAN, J. (1976). The vascularization of tumors. *Scientific American*, 234(5):58–73. (page [73](#))
- FOLKMAN, J. (1995). Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nature medicine*, 1(1):27–30. (page [39](#))
- GALLE, J. et PREZIOSI, L. (2009). Multiphase and individual cell-based models of tumour growth. *Contemporary Mathematics*, 492:103. (page [66](#))

- 
- GERISCH, A. et CHAPLAIN, M. A. J. (2008). Mathematical modelling of cancer cell invasion of tissue : local and non-local models and the effect of adhesion. *Journal of Theoretical Biology*, 250(4):684–704. (page 78)
- GEVERTZ, J. L. et TORQUATO, S. (2006). Modeling the effects of vasculature evolution on early brain tumor growth. *Journal of Theoretical Biology*, 243(4):517–531. (page 74, 75)
- GIANNINI, E. G., TESTA, R. et SAVARINO, V. (2005). Liver enzyme alteration : a guide for clinicians. *Canadian medical association journal*, 172(3):367–379. (page 59)
- GLOWINSKI, R. et LE TALLEC, P. (1989). Augmented lagrangian and operator-splitting methods in nonlinear mechanics. *Studies in Applied and Numerical Mathematics, SiAM*. (page 114)
- GREENSPAN, H. (1976). On the growth and stability of cell cultures and solid tumors. *Journal of theoretical biology*, 56(1):229–242. (page 73)
- GRIFFIOEN, A. W. et MOLEMA, G. (2000). Angiogenesis : potentials for pharmacologic intervention in the treatment of cancer, cardiovascular diseases, and chronic inflammation. *Pharmacological reviews*, 52(2):237–268. (page 72)
- GRIGNON, C. (2008). *Étude et développement d'un télescope Compton au xénon liquide dédié à l'imagerie médicale fonctionnelle*. Thèse de doctorat, Ecole des Mines de Nantes. (page 13)
- GU, S., CHAKRABORTY, G., CHAMPLEY, K., ALESSIO, A. M., CLARIDGE, J., ROCKNE, R., MUZI, M., KROHN, K. A., SPENCE, A. M., ALVORD JR, E. C. *et al.* (2012). Applying a patient-specific bio-mathematical model of glioma growth to develop virtual [18f]-fmiso-pet images. *Mathematical medicine and biology : a journal of the IMA*, 29(1):31–48. (page 76)
- GUERRERO, M. et LI, X. A. (2004). Extending the linear–quadratic model for large fraction doses pertinent to stereotactic radiotherapy. *Physics in medicine and biology*, 49(20):4825–4835. (page 82)
- GUPTA, G. P. et MASSAGUÉ, J. (2006). Cancer metastasis : building a framework. *Cell*, 127(4):679–695. (page 69)
- HACCOU, P., JAGERS, P. et VATUTIN, V. A. (2005). *Branching processes : variation, growth, and extinction of populations*, volume 5. Cambridge University Press. (page 157, 158)
- HAGEN, T., TAYLOR, C. T., LAM, F. et MONCADA, S. (2003). Redistribution of intracellular oxygen in hypoxia by nitric oxide : effect on HIF1 $\alpha$ . *Science*, 302(5652):1975–1978. (page 38)

## Références

---

- HALLAC, R. R., ZHOU, H., PIDIKITI, R., SONG, K., SOLBERG, T., KODIBAGKAR, V. D., PESCHKE, P. et MASON, R. P. (2016). A role for dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in predicting tumour radiation response. *British journal of cancer*, 114(11):1206–1211. (page 54)
- HAN, W. et YU, K. N. (2009). Response of cells to ionizing radiation. pages 204–220. (page 68)
- HANAHAH, D. et WEINBERG, R. A. (2011). Hallmarks of cancer : the next generation. *cell*, 144(5):646–674. (page 8, 9, 164)
- HARRIS, A. L. (2002). Hypoxia—a key regulatory factor in tumour growth. *Nature Reviews Cancer*, 2(1):38–47. (page 79)
- HARTUNG, N., MOLLARD, S., BARBOLOSI, D., BENABDALLAH, A., CHAPUISAT, G., HENRY, G., GIACOMETTI, S., ILIADIS, A., CICCOLINI, J., FAIVRE, C. *et al.* (2014). Mathematical modeling of tumor growth and metastatic spreading : validation in tumor-bearing mice. *Cancer research*, 74(22):6397–6407. (page 70)
- HATHOUT, L., PATEL, V. et WEN, P. (2016). A 3-dimensional DTI MRI-based model of GBM growth and response to radiation therapy. *International journal of oncology*, 49(3):1081–1087. (page 54, 67, 68)
- HATT, M., CHEZE LE REST, C., DESCOURT, P., DEKKER, A., DE RUYSSCHER, D., OELLERS, M., LAMBIN, P., PRADIER, O. et VISVIKIS, D. (2010). Accurate automatic delineation of heterogeneous functional volumes in positron emission tomography for oncology applications. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 77(1):301–308. (page 92)
- HATT, M., CHEZE LE REST, C., TURZO, A., ROUX, C. et VISVIKIS, D. (2009). A fuzzy locally adaptive bayesian segmentation approach for volume determination in PET. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 28(6):881–893. (page 92)
- HOFMANN, M., STEINKE, F., SCHEEL, V., CHARPIAT, G., FARQUHAR, J., ASCHOFF, P., BRADY, M., SCHÖLKOPF, B. et PICHLER, B. J. (2008). MRI-based attenuation correction for PET/MRI : a novel approach combining pattern recognition and atlas registration. *Journal of Nuclear Medicine*, 49(11):1875–1883. (page 22)
- HSU, P. P. et SABATINI, D. M. (2008). Cancer cell metabolism : Warburg and beyond. *Cell*, 134(5):703–707. (page 10, 164)
- HUBBERT, M. K. *et al.* (1957). Darcy's law and the field equations of the flow of underground fluids. *International Association of Scientific Hydrology Bulletin*, 2(1):23–59. (page 113)
- HUGLO, D. (2002). Quantification de la fixation tumorale du fluoro-déoxyglucose. *Médecine nucléaire*, 26(4):175–188. (page 10, 164)

- 
- IWATA, K., KAWASAKI, K. et SHIGESADA, N. (2000). A dynamical model for the growth and size distribution of multiple metastatic tumors. *Journal of theoretical biology*, 203(2):177–186. (page [66](#), [70](#), [110](#))
- JACQUES, J. (2011). Pratique de l'analyse de sensibilité : comment évaluer l'impact des entrées aléatoires sur la sortie d'un modèle mathématique. *IRMA, Lille*, 71(III). (page [100](#), [101](#), [133](#), [134](#))
- JACQUES, R. (2010). *Signalisation cellulaire et cancer*. Springer-Verlag Paris. (page [36](#))
- JBABDI, S., MANDONNET, E., DUFFAU, H., CAPELLE, L., SWANSON, K. R., PÉLÉGRINI-ISSAC, M., GUILLEVIN, R. et BENALI, H. (2005). Simulation of anisotropic growth of low-grade gliomas using diffusion tensor imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 54(3):616–624. (page [67](#), [68](#))
- JIANG, G.-S. et WU, C.-c. (1999). A high-order WENO finite difference scheme for the equations of ideal magnetohydrodynamics. *Journal of Computational Physics*, 150(2):561–594. (page [117](#), [118](#))
- JIANG, Y., PJESIVAC-GRBOVIC, J., CANTRELL, C. et FREYER, J. P. (2005). A multiscale model for avascular tumor growth. *Biophysical journal*, 89(6):3884–3894. (page [61](#))
- KANSAL, A. R., TORQUATO, S., HARSH IV, G. R., CHIOCCA, E. A. et DEISBOECK, T. S. (2000a). Cellular automaton of idealized brain tumor growth dynamics. *Biosystems*, 55(1-3):119–127. (page [44](#))
- KANSAL, A. R., TORQUATO, S., HARSH IV, G. R., CHIOCCA, E. A. et DEISBOECK, T. S. (2000b). Simulated brain tumor growth dynamics using a three-dimensional cellular automaton. *Journal of Theoretical Biology*, 203(4):367–382. (page [110](#))
- KAPLAN, R. N., RIBA, R. D., ZACHAROULIS, S., BRAMLEY, A. H., VINCENT, L., COSTA, C., MACDONALD, D. D., JIN, D. K., SHIDO, K., KERNS, S. A. *et al.* (2005). Vegfr1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche. *Nature*, 438(7069):820–827. (page [69](#))
- KEINJ, R. (2012). Modélisation de la croissance d'une tumeur après traitement par radiothérapie. *Thèse de doctorat. Université Henri Poincaré - Nancy I*, pages 160–165. (page [65](#))
- KEINJ, R., BASTOGNE, T. et VALLOIS, P. (2011). Multinomial model-based formulations of TCP and NTCP for radiotherapy treatment planning. *Journal of theoretical biology*, 279(1):55–62. (page [64](#))
- KHALILI-FRANÇON, E. (1973). Processus de Galton-Watson. *Séminaire de probabilités de Strasbourg*, 7:122–135. (page [95](#))

## Références

---

- KINAHAN, P. E., TOWNSEND, D. W., BEYER, T. et SASHIN, D. (1998). Attenuation correction for a combined 3D PET/CT scanner. *Medical physics*, 25(10):2046–2053. (page [22](#))
- KIRKPATRICK, J. P., MEYER, J. J. et MARKS, L. B. (2008). The linear-quadratic model is inappropriate to model high dose per fraction effects in radiosurgery. 18(4):240–243. (page [82](#))
- KIRKPATRICK, S., GELATT, C. D. et VECCHI, M. P. (1983a). Optimization by simulated annealing. *science*, 220(4598):671–680. (page [102](#))
- KIRKPATRICK, S., GELATT, C. D. et VECCHI, M. P. (1983b). Optimization by simulated annealing. *science*, 220(4598):671–680. (page [130](#), [134](#))
- KNIGHT, J. K. et WOOD, W. B. (2005). Teaching more by lecturing less. *Cell biology education*, 4(4):298–310. (page [59](#))
- KOHANDEL, M., KARDAR, M., MILOSEVIC, M. et SIVALOGANATHAN, S. (2007). Dynamics of tumor growth and combination of anti-angiogenic and cytotoxic therapies. *Physics in Medicine and Biology*, 52(13):3665. (page [61](#))
- KONUKOGLU, E., CLATZ, O., MENZE, B. H., STIELTJES, B., WEBER, M.-A., MANDONNET, E., DELINGETTE, H. et AYACHE, N. (2010). Image guided personalization of reaction-diffusion type tumor growth models using modified anisotropic eikonal equations. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 29(1):77–95. (page [157](#), [158](#))
- KONUKOGLU, E., SERMESANT, M., CLATZ, O., PEYRAT, J.-M., DELINGETTE, H. et AYACHE, N. (2007). A recursive anisotropic fast marching approach to reaction diffusion equation : Application to tumor growth modeling. *In Information processing in medical imaging*, pages 687–699. Springer. (page [78](#))
- KOONG, A. C., MEHTA, V. K., LE, Q. T., FISHER, G. A., TERRIS, D. J., BROWN, J. M., BASTIDAS, A. J. et VIERRA, M. (2000). Pancreatic tumors show high levels of hypoxia. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 48(4):919–922. (page [39](#))
- KRÖNER, D. (1997). Numerical schemes for conservation laws, volume 22. *Wiley-Teubner*. (page [118](#))
- KUMAR, R., YONEDA, J., BUCANA, C. D. et FIDLER, I. J. (1998). Regulation of distinct steps of angiogenesis by different angiogenic molecules. *International journal of oncology*, 12(4):749–806. (page [73](#))
- KUWANO, M., FUKUSHI, J.-i., OKAMOTO, M., NISHIE, A., GOTO, H., ISHIBASHI, T. et ONO, M. (2001). Angiogenesis factors. *Internal medicine*, 40(7):565–572. (page [72](#))

- 
- LAGAERT, J.-B. et COLIN, T. (2011). *Modélisation de la croissance tumorale : estimation de paramètres d'un modèle de croissance et introduction d'un modèle spécifique aux gliomes de tout grade*. Thèse de doctorat, Université Sciences et Technologies-Bordeaux I. (page 112)
- LE BARS, D. (1998). Production du FDG. *Revue de l'ACOMEN*, 4(1):27–33. (page 13)
- LESART, A.-C. (2013). *Modélisation théorique du développement tumoral sous fenêtre dorsale ; Vers un outil clinique d'individualisation et d'optimisation de la thérapie*. Thèse de doctorat, Grenoble. (page 44)
- LI, W., ZHAO, X., DU, B., LI, X., LIU, S., YANG, X.-Y., DING, H., YANG, W., PAN, F., WU, X. *et al.* (2016). Gold nanoparticle-mediated targeted delivery of recombinant human endostatin normalizes tumour vasculature and improves cancer therapy. *Scientific reports*, 6:30619. (page 73)
- LISEI, H. et JULITZ, D. (2008). A stochastic model for the growth of cancer tumors. *Studia Univ. "Babes-Bolyai", Mathematica*, 53(4):39–56. (page 78)
- LIU, Y., SADOWSKI, S. M., WEISBROD, A. B., KEBEBEW, E., SUMMERS, R. M. et YAO, J. (2013). Tumor growth modeling based on dual phase ct and fdg-pet. *In Biomedical Imaging (ISBI), 2013 IEEE 10th International Symposium on*, pages 394–397. IEEE. (page 67)
- LO, C. F. (2007). Stochastic Gompertz model of tumour cell growth. *Journal of Theoretical Biology*, 248(2):317–321. (page 78)
- LODISH, H., BERK, A., ZIPURSKY, S. L., MATSUDAIRA, P., BALTIMORE, D. et DARNELL, J. (2000). Overview of the cell cycle and its control. (page 80)
- LYNG, H., SUNDFØR, K. et ROFSTAD, E. K. (2000a). Changes in tumor oxygen tension during radiotherapy of uterine cervical cancer : relationships to changes in vascular density, cell density, and frequency of mitosis and apoptosis. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 46(4):935–946. (page 132)
- LYNG, H., SUNDFØR, K. et ROFSTAD, E. K. (2000b). Changes in tumor oxygen tension during radiotherapy of uterine cervical cancer : relationships to changes in vascular density, cell density, and frequency of mitosis and apoptosis. *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics*, 46(4):935–946. (page 146)
- MAGNI, P., SIMEONI, M., POGGESI, I., ROCCHETTI, M. et DE NICOLAO, G. (2006). A mathematical model to study the effects of drugs administration on tumor growth dynamics. *Mathematical biosciences*, 200(2):127–151. (page 45, 47)
- MALEK, A. (2013). *Experimental Metastasis : Modeling and Analysis*. Springer Science & Business Media. (page 70)



## Références

---

- MALTHIÈRY, Y. et SAVAGNER, F. (2006). Métabolisme énergétique de la cellule cancéreuse : exemple des tumeurs endocrines riches en mitochondries. *Annales d'Endocrinologie*, 67(3):205–213. (page [9](#))
- MANTZARIS, N. V., WEBB, S. et OTHMER, H. G. (2004). Mathematical modeling of tumor-induced angiogenesis. *Journal of mathematical biology*, 49(2):111–187. (page [72](#))
- MARCHETTI, P. (2005). L'apoptose : bases fondamentales et applications médicales. *Gynécologie obstétrique & fertilité*, 33(9):632–641. (page [27](#))
- MATSUMOTO, S., YASUI, H., MITCHELL, J. B. et KRISHNA, M. C. (2010). Imaging cycling tumor hypoxia. *Cancer research*, 70(24):10019–10023. (page [38](#))
- MCKEOWN, S. R. (2014). Defining normoxia, physoxia and hypoxia in tumours-implications for treatment response. *The British journal of radiology*, 87(1035):20130676. (page [86](#))
- MCVEIGH, P. Z., SYED, A. M., MILOSEVIC, M., FYLES, A. et HAIDER, M. A. (2008). Diffusion-weighted MRI in cervical cancer. *European radiology*, 18(5):1058–1064. (page [39](#))
- MELLAL, L., FOLIO, D., BELHARET, K. et FERREIRA, A. (2016). Modeling of optimal targeted therapies using drug-loaded magnetic nanoparticles for liver cancer. *IEEE transactions on nanobioscience*, 15(3):265–274. (page [55](#))
- MEYNELL, G. G. et SUBBAIAH, T. V. (1963). Antibacterial mechanisms of the mouse gut : I. kinetics of infection by salmonella typhi-murium in normal and streptomycin-treated mice studied with abortive transductants. *British journal of experimental pathology*, 44(2):197–208. (page [36](#))
- MI, H., PETITJEAN, C., DUBRAY, B., VERA, P. et RUAN, S. (2014). Prediction of lung tumor evolution during radiotherapy in individual patients with PET. *IEEE transactions on medical imaging*, 33(4):995–1003. (page [49](#), [69](#), [82](#), [92](#), [110](#), [112](#), [122](#), [123](#))
- MICHAEL, J. C. et van der KOGEL, A. (2009). *Basic Clinical Radiobiology*. CRC Press. (page [27](#), [28](#), [29](#), [34](#), [35](#), [36](#), [39](#), [165](#))
- MILLAR, R., KLAASSEN, K. et EIJKELHOF, H. (1990). Teaching about radioactivity and ionising radiation : an alternative approach. *Physics Education*, 25(6):338–342. (page [18](#), [19](#), [164](#))
- MIYAKE, H., HARA, I., GOHJI, K., YAMANAKA, K., HARA, S., ARAKAWA, S., NAKAJIMA, M. et KAMIDONO, S. (1999). Relative expression of matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in mouse renal cell carcinoma cells regulates their metastatic potential. *Clinical cancer research*, 5(10):2824–2829. (page [71](#))

- 
- MULLER, N., PIEL, M., CALVEZ, V., VOITURIEZ, R., GONÇALVES-SÁ, J., GUO, C.-L., JIANG, X., MURRAY, A. et MEUNIER, N. (2016). A predictive model for yeast cell polarization in pheromone gradients. *PLoS computational biology*, 12(4):e1004795. (page 66)
- MURRAY, J. D. (2003). Mathematical biology ii : Spatial models and biomedical applications. *Interdisciplinary Applied Mathematics*. Springer New York, 18. (page 2, 49, 58)
- NGUYEN, M. (1997). Angiogenic factors as tumor markers. *Investigational new drugs*, 15(1):29–37. (page 72)
- NICOLAU, C. (1984). Oxygen transport in red blood cells. *Proceedings of the 12th Aharon Katzir Katchalsky Conference, Tours, France. Advances in the biosciences, volume 54, Pergamon, 204 pages*. (page 15)
- NOUGIER, J. P. (1985). *Méthodes de calcul numérique*, volume 3. Masson Paris. (page 116)
- OLSEN, L., SHERRATT, J. A., MAINI, P. K. et ARNOLD, F. (1997). A mathematical model for the capillary endothelial cell-extracellular matrix interactions in wound-healing angiogenesis. *Mathematical Medicine and Biology : A Journal of the IMA*, 14(4):261–281. (page 73)
- OSMAN, M. M., COHADE, C., NAKAMOTO, Y. et WAHL, R. L. (2003). Respiratory motion artifacts on PET emission images obtained using CT attenuation correction on PET-CT. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 30(4): 603–606. (page 22)
- PALCIC, B. et SKARSGARD, L. (1984). Reduced oxygen enhancement ratio at low doses of ionizing radiation. *Radiation research*, 100(2):328–339. (page 62)
- PAN, T., MAWLAWI, O., NEHMEH, S. A., ERDI, Y. E., LUO, D., LIU, H. H., CASTILLO, R., MOHAN, R., LIAO, Z. et MACAPINLAC, H. A. (2005). Attenuation correction of PET images with respiration-averaged CT images in PET/CT. *Journal of Nuclear Medicine*, 46(9):1481–1487. (page 22)
- PATHMANATHAN, P., GAVAGHAN, D., WHITELEY, J., BRADY, M., NASH, M., NIELSEN, P. et RAJAGOPAL, V. (2004). Predicting tumour location by simulating large deformations of the breast using a 3d finite element model and nonlinear elasticity. *In International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, pages 217–224. Springer. (page 66)
- PATIL, S. D., RHODES, D. G. et BURGESS, D. J. (2005). DNA-based therapeutics and DNA delivery systems : a comprehensive review. *The AAPS journal*, 7(1):E61–E77. (page 23)



## Références

---

- PAWLIK, T. M. et KEYOMARSI, K. (2004). Role of cell cycle in mediating sensitivity to radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 59(4):928–942. (page [106](#))
- PELLETIER, J. (2014). *AMPK, signalisation hypoxique et métabolisme tumoral*. Thèse de doctorat, Université Nice Sophia Antipolis. (page [40](#), [165](#))
- PETTET, G., PLEASE, C., TINDALL, M. et MCELWAIN, D. (2001). The migration of cells in multicell tumor spheroids. *Bulletin of mathematical biology*, 63(2):231–257. (page [73](#), [74](#))
- PEZ, E., GAUCHEZ, A.-S., PAYAN, R. et MOUSSEAU, M. (2007). Recherche des métastases cérébrales dans les cancers du sein métastatiques traités par Herceptin® : une place pour la biologie ? *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 22(3):151–155. (page [2](#))
- PHAN, D. D. et LOWENGRUB, J. S. (2009). A discrete cellular automaton model demonstrates cell motility increases fitness in solid tumors. *The UCI Undergraduate Research Journal*, XII:55–66. (page [44](#))
- PLANK, M., SLEEMAN, B. et JONES, P. (2004). A mathematical model of tumour angiogenesis, regulated by vascular endothelial growth factor and the angiopoietins. *Journal of theoretical biology*, 229(4):435–454. (page [73](#))
- POGUE, B. W., O'HARA, J. A., WILMOT, C. M., PAULSEN, K. D. et SWARTZ, H. M. (2001). Estimation of oxygen distribution in RIF-1 tumors by diffusion model-based interpretation of pimonidazole hypoxia and eppendorf measurements. *Radiation research*, 155(1):15–25. (page [61](#))
- POWATHIL, G., KOHANDEL, M., SIVALOGANATHAN, S., OZA, A. et MILOSEVIC, M. (2007). Mathematical modeling of brain tumors : effects of radiotherapy and chemotherapy. *Physics in medicine and biology*, 52(11):3291. (page [61](#))
- POWATHIL, G. G., ADAMSON, D. J. et CHAPLAIN, M. A. (2013). Towards predicting the response of a solid tumour to chemotherapy and radiotherapy treatments : clinical insights from a computational model. *PLoS computational biology*, 9(7): e1003120. (page [55](#), [145](#))
- REILHAC, A., TOMEĚ, S., BUVAT, I., MICHEL, C., KEHEREN, F. et COSTES, N. (2008). Simulation-based evaluation of OSEM iterative reconstruction methods in dynamic brain PET studies. *Neuroimage*, 39(1):359–368. (page [63](#))
- RIBBA, B., SAUT, O., COLIN, T., BRESCH, D., GRENIER, E. et BOISSEL, J.-P. (2006). A multiscale mathematical model of avascular tumor growth to investigate the therapeutic benefit of anti-invasive agents. *Journal of theoretical biology*, 243(4):532–541. (page [55](#), [61](#), [78](#))

- 
- RICHARD-FIARDO, P., FRANKEN, P. R., LAMIT, A., MARSAULT, R., GUGLIELMI, J., CAMBIEN, B., GRASLIN, E., LINDENTHAL, S., DARCOURT, J., POURCHER, T. *et al.* (2012). Normalisation to blood activity is required for the accurate quantification of Na/I symporter ectopic expression by SPECT/CT in individual subjects. *PloS one*, 7(3):e34086. (page 54)
- ROCKNE, R., ALVORD, E., ROCKHILL, J. et SWANSON, K. (2009). A mathematical model for brain tumor response to radiation therapy. *Journal of mathematical biology*, 58(4-5):561. (page 54)
- ROCKNE, R., ROCKHILL, J., MRUGALA, M., SPENCE, A., KALET, I., HENDRICKSON, K., LAI, A., CLOUGHESY, T., ALVORD JR, E. et SWANSON, K. (2010). Predicting the efficacy of radiotherapy in individual glioblastoma patients in vivo : a mathematical modeling approach. *Physics in medicine and biology*, 55(12):3271. (page 68)
- ROCKNE, R. C., TRISTER, A. D., JACOBS, J., HAWKINS-DAARUD, A. J., NEAL, M. L., HENDRICKSON, K., MRUGALA, M. M., ROCKHILL, J. K., KINAHAN, P., KROHN, K. A. *et al.* (2015). A patient-specific computational model of hypoxia-modulated radiation resistance in glioblastoma using 18 f-fmiso-pet. *Journal of the Royal Society Interface*, 12(103):20141174. (page 68, 76)
- RYAN, H. E., POLONI, M., MCNULTY, W., ELSON, D., GASSMANN, M., ARBEIT, J. M. et JOHNSON, R. S. (2000). Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  is a positive factor in solid tumor growth. *Cancer research*, 60(15):4010–4015. (page 79)
- SACHS, R. K., HLATKY, L. R. et HAHNFELDT, P. (2001). Simple ODE models of tumor growth and anti-angiogenic or radiation treatment. *Mathematical and Computer Modelling*, 33(12-13):1297–1305. (page 110)
- SALTELLI, A., CHAN, K., SCOTT, E. M. *et al.* (2000). *Sensitivity analysis*, volume 1. Wiley New York. (page 98, 99)
- SANSONE, B. C., DELSANTO, P. P., MAGNANO, M. et SCALERANDI, M. (2001). Effects of anatomical constraints on tumor growth. *Physical Review E*, 64(2):021903. (page 61)
- SAUT, O., LAGAERT, J.-B., COLIN, T. et FATHALLAH-SHAYKH, H. M. (2014). A multi-layer grow-or-go model for GBM : effects of invasive cells and anti-angiogenesis on growth. *Bulletin of mathematical biology*, 76(9):2306–2333. (page 49)
- SEMPAU, J., WILDERMAN, S. J. et BIELAJEW, A. F. (2000). DPM, a fast, accurate monte carlo code optimized for photon and electron radiotherapy treatment planning dose calculations. *Physics in medicine and biology*, 45(8):2263–2291. (page 48)
- SHERRATT, J. A. et CHAPLAIN, M. A. (2001). A new mathematical model for avascular tumour growth. *Journal of mathematical biology*, 43(4):291–312. (page 73)

## Références

---

- SHYMKO, R. et GLASS, L. (1976). Cellular and geometric control of tissue growth and mitotic instability. *Journal of Theoretical biology*, 63(2):355–374. (page 73)
- SIMEONI, M., MAGNI, P., CAMMIA, C., DE NICOLAO, G., CROCI, V., PESENTI, E., GERMANI, M., POGGESI, I. et ROCCHETTI, M. (2004). Predictive pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of tumor growth kinetics in xenograft models after administration of anticancer agents. *Cancer research*, 64(3):1094–1101. (page 110)
- SOBOL, I. M. (1993). Sensitivity estimates for nonlinear mathematical models. *Mathematical Modelling and Computational Experiments*, 1(4):407–414. (page 99, 101)
- SOKOLOFF, L., REIVICH, M., KENNEDY, C., DES ROSIERS, M. H., PATLAK, C. S., PETTIGREW, K. D., SAKURADA, O. et SHINOHARA, M. (1977). The [ $^{14}C$ ] deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization : theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *Journal of neurochemistry*, 28(5):897–916. (page 10)
- STEEL, G. G., ADAMS, G. E. et PECKHAM, M. J. (1983). The biological basis of radiotherapy. *Elsevier Biomedical Press*. (page 30)
- STEIN, A. M., DEMUTH, T., MOBLEY, D., BERENS, M. et SANDER, L. M. (2007). A mathematical model of glioblastoma tumor spheroid invasion in a three-dimensional in vitro experiment. *Biophysical journal*, 92(1):356–365. (page 66)
- STÉPHANOU, A., MCDUGALL, S. R., ANDERSON, A. R. et CHAPLAIN, M. A. (2006). Mathematical modelling of the influence of blood rheological properties upon adaptative tumour-induced angiogenesis. *Mathematical and Computer Modelling*, 44(1-2):96–123. (page 73)
- SWANSON, K. R., ALVORD, E. et MURRAY, J. (2000). A quantitative model for differential motility of gliomas in grey and white matter. *Cell proliferation*, 33(5):317–329. (page 68)
- SWANSON, K. R., ROCKNE, R. C., CLARIDGE, J., CHAPLAIN, M. A., ALVORD, E. C. et ANDERSON, A. R. (2011). Quantifying the role of angiogenesis in malignant progression of gliomas : in silico modeling integrates imaging and histology. *Cancer research*, 71(24):7366–7375. (page 75)
- TAHA, A. A. et HANBURY, A. (2015). Metrics for evaluating 3D medical image segmentation : analysis, selection, and tool. *BMC medical imaging*, 15:29. (page 150)
- TAN, W.-Y., KE, W. et WEBB, G. (2009). A stochastic and state space model for tumour growth and applications. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 10(2):117–138. (page 78)

- 
- TANZEEM, S., REDDICK, W. E. et IFTEKHARUDDIN, K. M. (2014). 3d quantitative brain tumor growth model based on cell proliferation and diffusion. *In Electrical and Computer Engineering (ICECE), 2014 International Conference on*, pages 9–12. IEEE. (page [67](#))
- THOMLINSON, R. H. et GRAY, L. H. (1955). The histological structure of some human lung cancers and the possible implications for radiotherapy. *British journal of cancer*, 9(4):539–549. (page [38](#))
- TITZ, B. et JERAJ, R. (2008). An imaging-based tumour growth and treatment response model : investigating the effect of tumour oxygenation on radiation therapy response. *Physics in Medicine and Biology*, 53(17):4471–4488. (page [60](#), [61](#), [62](#), [63](#), [79](#), [80](#), [82](#), [83](#), [86](#), [87](#), [92](#), [108](#), [122](#), [165](#))
- TITZ, B., KOZAK, K. R. et JERAJ, R. (2012). Computational modelling of anti-angiogenic therapies based on multiparametric molecular imaging data. *Physics in medicine and biology*, 57(19):6079–6101. (page [78](#), [80](#), [83](#))
- TIXIER, F., HATT, M., LE REST, C. C., LE POGAM, A., CORCOS, L. et VISVIKIS, D. (2012). Reproducibility of tumor uptake heterogeneity characterization through textural feature analysis in 18f-fdg pet. *Journal of Nuclear Medicine*, 53(5):693–700. (page [12](#))
- TOMA-DASU, I. et DASU, A. (2013). Modelling tumour oxygenation, reoxygenation and implications on treatment outcome. *Computational and mathematical methods in medicine*, 2013:141087. (page [129](#))
- TUBIANA, M., DUTREIX, J. et WAMBERSIE, A. (1986). *Radiobiologie*. Hermann, Paris. (page [28](#), [165](#))
- VALASTYAN, S. et WEINBERG, R. A. (2011). Tumor metastasis : molecular insights and evolving paradigms. *Cell*, 147(2):275–292. (page [70](#))
- VANBERGUE, D. et DROGOUL, A. (2002). Approche multi-agent pour la simulation urbaine. *Actes des Journées CASSINI 2002*, pages 95–112. (page [44](#), [165](#))
- VANSELOW, B., EBLE, M. J., RUDAT, V., WOLLENSACK, P., CONRADT, C. et DIETZ, A. (2000). Oxygenation of advanced head and neck cancer : prognostic marker for the response to primary radiochemotherapy. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 122(6):856–862. (page [39](#))
- VASSILIEV, O. N., WAREING, T. A., MCGHEE, J., FAILLA, G., SALEHPOUR, M. R. et MOURTADA, F. (2010). Validation of a new grid-based Boltzmann equation solver for dose calculation in radiotherapy with photon beams. *Physics in medicine and biology*, 55(3):581–598. (page [48](#))

## Références

---

- VATANDOOST, N., GHANBARI, J., MOJAVER, M., AVAN, A., GHAYOUR-MOBARHAN, M., NEDAEINIA, R. et SALEHI, R. (2016). Early detection of colorectal cancer : from conventional methods to novel biomarkers. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 142(2):341–351. (page 2)
- VAUPEL, P., BRIEST, S. et HÖCKEL, M. (2002). Hypoxia in breast cancer : pathogenesis, characterization and biological/therapeutic implications. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 152(13-14):334–342. (page 38)
- VAUPEL, P. et MAYER, A. (2007). Hypoxia in cancer : significance and impact on clinical outcome. *Cancer and Metastasis Reviews*, 26(2):225–239. (page 39)
- VAUPEL, P., SCHLENGER, K., KNOOP, C. et HÖCKEL, M. (1991). Oxygenation of human tumors : evaluation of tissue oxygen distribution in breast cancers by computerized  $O_2$  tension measurements. *Cancer research*, 51(12):3316–3322. (page 38)
- VAUPEL, P., THEWS, O. et HOECKEL, M. (2001). Treatment resistance of solid tumors : role of hypoxia and anemia. *Medical oncology*, 18(4):243–259. (page 38)
- VÄVERE, A. L. et LEWIS, J. S. (2007). Cu-ATSM : A radiopharmaceutical for the PET imaging of hypoxia. *Dalton Transactions*, (43):4893–4902. (page 62)
- VOGELS, M., ZOECKLER, R., STASIW, D. M. et CERNY, L. C. (1975). P.F. verhulst's "notice sur la loi que la populations suit dans son accroissement" from correspondence mathématique et physique. Ghent, vol. x, 1838. *Journal of Biological Physics*, 3(4):183–192. (page 52)
- WANG, C. H., ROCKHILL, J. K., MRUGALA, M., PEACOCK, D. L., LAI, A., JUSENIUS, K., WARDLAW, J. M., CLOUGHESY, T., SPENCE, A. M., ROCKNE, R. *et al.* (2009). Prognostic significance of growth kinetics in newly diagnosed glioblastomas revealed by combining serial imaging with a novel biomathematical model. *Cancer research*, 69(23):9133–9140. (page 110)
- WARBURG, O., WIND, F. et NEGELEIN, E. (1927). The metabolism of tumors in the body. *The Journal of general physiology*, 8(6):519–530. (page 9)
- WARD, J. P. et KING, J. (1997). Mathematical modelling of avascular-tumour growth. *Mathematical Medicine and Biology : A Journal of the IMA*, 14(1):39–69. (page 73)
- WERNICK, M. N. et AARSVOLD, J. N. (2004). *Emission tomography : the fundamentals of PET and SPECT*. Academic Press. (page 19)
- WHITEHEAD, K. A., LANGER, R. et ANDERSON, D. G. (2009). Knocking down barriers : advances in siRNA delivery. *Nature reviews Drug discovery*, 8(2):129–138. (page 23)
- WHITLEY, D. (1994). A genetic algorithm tutorial. *Statistics and computing*, 4(2):65–85. (page 56)

- 
- WILLE, J. J., PITTELKOW, M. R., SHIPLEY, G. D. et SCOTT, R. E. (1984). Integrated control of growth and differentiation of normal human prokeratinocytes cultured in serum-free medium : Clonal analyses, growth kinetics, and cell cycle studies. *Journal of Cellular Physiology*, 121(1):31–44. (page [80](#))
- YANCOPOULOS, G. D., DAVIS, S., GALE, N. W., RUDGE, J. S., WIEGAND, S. J. et HOLASH, J. (2000). Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. *Nature*, 407(6801):242–248. (page [72](#))





**Titre :** Modélisation ubiquiste pour l'interaction d'échelles. Application à la prédiction de la réponse d'une tumeur sous traitement en radiothérapie.

**Mots clés :** Modèle, tumeur, traitement, FDG-TEP, simulation,  $pO_2$ .

**Résumé :** Les travaux présentés dans le cadre de cette thèse ont porté sur la modélisation mathématique de la réponse d'une tumeur en traitement par la radiothérapie. Le but étant de fournir aux médecins un outil numérique d'aide pour diagnostiquer le cancer. Comme par exemple, suivre l'évolution du volume de la tumeur pendant et après le traitement, réadapter les stratégies thérapeutiques, etc. Dans un premier temps, nous avons proposé un modèle discret stochastique basé sur une approche multiéchelle. Dans ce contexte, nous nous sommes concentrés sur trois différentes échelles de modélisation tumorale : l'échelle microscopique (les cellules dans un voxel), l'échelle mésoscopique (population de cellules dans un voxel) et l'échelle macroscopique (tissu tumoral), avec des interfaces de transition entre ces trois échelles. Au niveau cellulaire, la description est basée sur des probabilités de transfert de phase dans le cycle cellulaire. À l'échelle mésoscopique, nous représentons les populations de cellules selon les différentes étapes d'un cycle cellulaire. Enfin, à l'échelle macroscopique, la description tumorale est basée sur l'utilisation des images médicales PET FDG.

Ces trois échelles existent naturellement : les données biologiques sont collectées au niveau macroscopique mais le comportement pathologique de la tumeur est basé sur un cycle cellulaire anormal à l'échelle microscopique. L'introduction d'une échelle mésoscopique a été essentielle pour réduire l'écart entre les deux extrêmes, en termes de transition entre eux. Nous utilisons le modèle multiéchelle discret pour prédire l'évolution temporelle du nombre de cellules tumorales. Par contre, ce modèle n'est pas bien adapté pour prédire l'évolution du volume de la tumeur. Aussi, avons-nous proposé dans un second temps, un deuxième modèle qui est biomécanique et basé sur une équation d'advection réaction. Enfin, les modèles discret multiéchelle et biomécanique ont été associés pour former un modèle hybride. En effet, le modèle discret est utilisé pour estimer les trajectoires des pressions partielles d'oxygène dans l'environnement tumoral, ces pressions sont ensuite mises en entrée du modèle continu (biomécanique) pour la prédiction de l'évolution du volume tumoral

**Title :** Ubiquitous modeling for scales interaction. Application for tumor response prediction during radiotherapy

**Keywords :** Model, tumor, treatment, FDG-PET, simulation,  $pO_2$ .

**Abstract :** The work presented in this thesis focused on the mathematical modeling of tumor response during treatment by radiotherapy. The goal was to provide for doctors a digital tool to help cancer diagnose. For example, monitoring tumor volume during and after treatment, rehabilitating therapeutic strategies, etc. In a first step, we proposed a discrete stochastic model based on a multiscale approach. In this context, we focused on three different scales of tumor modeling :microscopic scale (cells in a voxel), mesoscopic scale (cell population in a voxel) and macroscopic scale (tumor tissue), with transitional interfaces between these three scales. At the cellular level, the description was based on probabilities of phase transfer in the cellular cycle. At the mesoscopic scale, we represented cell populations according to the different stages of a cell cycle. Finally, on a macroscopic scale, tumor description was based on the use of FDG PET medical images.

These three scales naturally exist : the biological data were collected at the macroscopic level but the pathological behavior of the tumor is based on an abnormal cell cycle at the microscopic scale. Introduction of a mesoscopic scale was essential to reduce the gap between the two extremes, in terms of transition between them. We used the discrete multiscale model to predict the temporal evolution of the tumor cells number. On the other hand, this model was not well adapted to predict the tumor volume evolution. Thus, we had proposed a second model which was biomechanical and based on an advection reaction equation. Finally, the discrete multiscale and the biomechanical models had been combined to form a hybrid model. Indeed, the discrete model was used to estimate the oxygen partial pressures trajectories, in the tumor environment. These pressures were then input to the continuous (biomechanical) model for the tumor volume evolution prediction