



HAL
open science

Propagation de fronts et croissance tumorale

Guillemette Chapuisat

► **To cite this version:**

Guillemette Chapuisat. Propagation de fronts et croissance tumorale. Equations aux dérivées partielles [math.AP]. Aix-Marseille Université, 2019. tel-02961114

HAL Id: tel-02961114

<https://theses.hal.science/tel-02961114>

Submitted on 8 Oct 2020

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.

AIX-MARSEILLE UNIVERSITÉ
ECOLE DOCTORALE 184
UFR SCIENCES
INSTITUT DE MATHÉMATIQUES DE MARSEILLE
Discipline : Mathématiques

Habilitation à diriger des recherches présentée et soutenue publiquement

Guillemette CHAPUISAT

Propagation de fronts et croissance tumorale

Soutenue le 10/07/2019 devant le jury :

| | | |
|------------------|------------------------------|--------------|
| Henri BERESTYCKI | EHESS | Examineur |
| Emmanuel GRENIER | ENS Lyon | Examineur |
| François HAMEL | Aix-Marseille Université | Examineur |
| Raphaèle HERBIN | Aix-Marseille Université | Rapporteuse |
| Florence HUBERT | Aix-Marseille Université | Examinatrice |
| Élisabeth LOGAK | Université de Cergy-Pontoise | Rapporteuse |
| Hasnaa ZIDANI | ENSTA Paris | Examinatrice |



Cette oeuvre est mise à disposition selon les termes de la [Licence Creative Commons Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale - Pas de Modification 3.0 France](#).

Résumé

Ce travail porte sur l'analyse des équations de réaction-diffusion et la modélisation en cancérologie. Dans une première partie, on cherche à comprendre la propagation ou non d'onde de dépolarisation dans le cerveau. Ce problème est issu de la modélisation des dépressions corticales envahissantes et revient à étudier l'influence de la géométrie du domaine sur la propagation d'un front d'onde généralisé pour une équation de réaction-diffusion bistable. On utilise des méthodes de glissement pour prouver le passage d'un front et des méthodes d'énergie pour construire des solutions stationnaires faisant barrage au front. Enfin, on présente une étude numérique d'un cas encore ouvert.

La deuxième partie de ce travail concerne la modélisation en cancérologie et plus précisément l'étude et l'optimisation des protocoles de chimiothérapie pour lutter contre le cancer. On compare en particulier les protocoles "Maximum Dose Tolerated" où l'on donne périodiquement une forte dose de chimiothérapie suivie d'une longue pause, avec les protocoles métronomiques où l'on donne des doses plus faibles mais plus régulièrement pour différents modèles. Enfin, on utilise les outils du contrôle optimal pour obtenir de nouveaux protocoles.

Mots clés : modélisation en médecine, réaction-diffusion, front progressif, optimisation de chimiothérapies anti-cancéreuses.

Abstract

This work deals with the analysis of reaction-diffusion equations and modeling in health science. In a first part, we are interested in understanding the propagation or not of depolarization wave in the brain. This problem arises from the modeling of cortical spreading depressions and amounts to studying the influence of the geometry of the domain on the propagation of a generalized transition front for a bistable reaction-diffusion equation. Sliding methods are used to prove the propagation of a front and energy methods to construct stationary solutions blocking the front. Finally, a numerical study of an open case is presented.

The second part of this work concerns the modeling in cancerology and more precisely the study and the optimization of the chemotherapy protocols to fight cancer. In particular, the “Maximum Tolerated Dose” protocols in which a high dose of chemotherapy followed by a long pause is periodically given, is compared with the metronomic protocols in which lower but more frequent doses are given, using different models. Finally, optimal control tools are used to obtain new protocols.

Keywords : mathematical modeling in oncology, reaction-diffusion, traveling front, chemotherapy optimization.

Remerciements

Tout d'abord, mes remerciements vont au gens sans qui je n'aurais eu le droit de passer cette habilitation. Donc un grand merci à Florence Hubert de s'être gentiment proposée pour être ma tutrice dans cette longue procédure qu'est la demande d'autorisation d'inscription à l'habilitation à diriger des recherches. Merci à Raphaële Herbin, Elisabeth Logak et Victor Perez Garcia d'avoir accepté de rapporter sur ce manuscrit malgré leur emploi du temps bien chargé. Leur analyse détaillée et constructive m'aidera à progresser. Et enfin merci à Henri Berestycki, Emmanuel Grenier, François Hamel et Hasnaa Zidani d'avoir accepté de participer à ce jury.

Maintenant, je tiens à remercier mes collègues et amis de tous les jours (ou presque) en commençant par les débuts : merci à tous les anciens membres d'U3 et du bâtiment Henri Poincaré. Venir travailler au labo est depuis le début et grâce à eux un moment détendu et agréable. Un grand merci en particulier à Nicolas et Sylvie qui sont restés présents même au CMI !

Mon travail de recherche n'aurait jamais avancé sans l'équipe d'Analyse Appliquée et plus précisément toute l'équipe Math-Cancer. Merci pour les séances du groupe de travail toujours aussi sympathique, les collaborations passionnantes et pour tous les conseils prodigués depuis mes débuts. Merci en particulier à Assia et Florence pour les collaborations dans la bonne humeur. Merci à Dominique pour toutes les rencontres qu'il m'a apportées et merci à Yves pour ses traductions de français !

Mais mes projets de recherches ont commencé à se dessiner avant même mon arrivée à Marseille. Je tiens donc aussi à remercier Emmanuel Grenier de m'avoir initié à la recherche appliquée à la médecine avec un sujet de thèse idéal. Merci aussi à Henri Berestycki d'avoir été présent et de m'avoir guider depuis le début dans le monde de la réaction-diffusion. Et merci à la communauté réaction-diffusion en général : François, Violaine, Lionel, Jean-Michel, Romain, Matthieu, Thomas, Juliette et j'en oublie... C'est toujours un plaisir de vous revoir en conférence !

Enfin des remerciements plus personnels... Un grand merci à mes parents de m'avoir fait grandir dans un milieu scientifique, sans cela, je ne suis pas sûre que j'aurais pu faire les études que j'ai faites. Et merci à ma mère et ma grand-mère de m'avoir convaincue par leur raisonnement précis que les femmes y ont toute leur place ! Et pour finir, merci à Nicolas, Théodore et Gaspard d'être là et de m'avoir permis de trouver un peu de temps pour rédiger ce manuscrit.

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| Résumé | 3 |
| Abstract | 4 |
| Remerciements | 5 |
| Liste des figures | 8 |
| Introduction | 10 |
| 1 Propagation d'ondes de dépolarisation dans le cerveau | 16 |
| 1.1 Les dépressions corticales envahissantes | 16 |
| 1.1.1 Le problème médical | 16 |
| 1.1.2 Le modèle mathématique | 17 |
| 1.2 Existence de fronts progressifs en fonction de l'épaisseur de la substance grise | 18 |
| 1.3 Blocage d'un front progressif dans un cylindre dont le diamètre varie | 21 |
| 1.4 Étude numérique du passage des DCE au fond des sillons cérébraux | 25 |
| 1.5 Perspectives | 28 |
| 2 Fronts progressifs périodiques en temps : influence du protocole de traitement sur la croissance tumorale | 29 |
| 2.1 Les modèles de croissance tumorale | 29 |
| 2.1.1 La croissance tumorale | 29 |
| 2.1.2 Les chimiothérapies | 31 |
| 2.1.3 Un modèle spatial de croissance tumorale avec prise en compte de chimiothérapie cytotoxique | 33 |
| 2.2 Vitesse de propagation des fronts pulsatoires périodiques en temps : non influence du protocole | 36 |
| 2.2.1 Influence du temps de repos sur l'efficacité du traitement | 36 |
| 2.2.2 Influence de l'administration du traitement sur son efficacité pour une période fixée | 37 |
| 2.3 Limites et perspectives | 38 |
| 3 Propagation d'une terrasse de fronts : croissance d'une tumeur hétérogène | 39 |
| 3.1 Un modèle de croissance tumorale hétérogène centré sur la résistance à la chimiothérapie | 39 |
| 3.1.1 Des expériences <i>in vitro</i> | 39 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 3.1.2 | Le modèle mathématique : importance de la répression des résistantes | 42 |
| 3.2 | Contrôle de la tumeur en préservant l'hétérogénéité | 46 |
| 3.2.1 | Un premier modèle de chimiothérapie | 46 |
| 3.2.2 | Quelques améliorations du modèle initial | 47 |
| 3.2.3 | Autres approches du problème de contrôle optimal | 49 |
| 3.3 | Existence de terrasses de fronts : influence de l'espace <i>in vivo</i> | 50 |
| 3.3.1 | Les systèmes de réaction-diffusion de type compétition | 50 |
| 3.3.2 | Existence de terrasses de fronts | 51 |
| 3.3.3 | Discussion et perspectives | 52 |
| 4 | Exemples de fronts coopératifs : croissance d'une tumeur avec angiogénèse | 54 |
| 4.1 | Un modèle détaillé de croissance avec angiogénèse | 54 |
| 4.1.1 | L'angiogénèse tumorale | 54 |
| 4.1.2 | Les équations du modèle | 55 |
| 4.1.3 | Comparaison de protocoles de chimiothérapie cytotoxique | 61 |
| 4.2 | Un modèle simplifié pour l'optimisation des thérapies couplées | 62 |
| 4.2.1 | Un modèle global de thérapie cytotoxique et anti-angiogénique | 62 |
| 4.2.2 | Optimisation de thérapie couplée et perspectives | 63 |
| A | Apparition de métastases et imagerie SPECT | 66 |
| A.1 | Un modèle de métastases structuré en taille | 66 |
| A.2 | Reformulation du modèle | 67 |
| A.2.1 | Différentes générations | 67 |
| A.2.2 | Reformulation par des équations de renouvellement | 68 |
| A.3 | Estimation des paramètres | 68 |
| A.4 | Reconstruction des contours d'une tumeur par imagerie SPECT | 69 |
| | Liste de mes travaux | 70 |
| | Thèses co-encadrées | 72 |
| | Bibliographie | 73 |

Liste des figures

| | | |
|-----|---|----|
| 0.1 | Les différents types de nonlinéarité pour les équations de réaction-diffusion. | 12 |
| 1.1 | Coupes de cerveaux. | 17 |
| 1.2 | Exemples de domaines considérés en 2D | 22 |
| 1.3 | Exemple de domaine où il y a propagation selon l'axe x_1 mais pas propagation totale car la "bulle" en haut du domaine ne peut être envahie. | 25 |
| 1.4 | Représentation numérique d'un sillon cérébral | 26 |
| 1.5 | Résultats numériques | 27 |
| 1.6 | Graphes du rayon critique | 27 |
| 3.1 | Évolution <i>in vitro</i> des cellules sensibles (en rouge) et résistantes (en vert) au cours du temps pour différents traitements par épothilone B. | 41 |
| 3.2 | Comparaison des courbes optimales obtenue en minimisant la distance aux données expérimentales pour les moindres carrés dans le cas $\beta = 0$ (i.e. sans répression, courbes pointillées) et dans le cas $\beta > 0$ libre (i.e. avec répression, courbes pleines). | 43 |
| 3.3 | Comparaison du comportement dans différentes situations dans le cas $\beta = 0$ (i.e. sans répression, courbes pointillées) et dans le cas $\beta > 0$ libre (i.e. avec répression, courbes pleines). | 45 |
| 3.4 | Evolution de la taille totale de la tumeur (en rouge, échelle de gauche) et traitement optimal (en noir, échelle de droite) obtenu par optimisation numérique des temps de transition d'une phase à l'autre. | 47 |
| 3.5 | Les cellules sensibles (noir, trait plein) et les cellules résistantes (bleu, trait pointillé) à différents temps. Après un petit temps de convergence, on observe un front reliant $(0, 0)$ à $(0, 1)$ suivi d'un front reliant $(0, 1)$ à $(\alpha_0, 0)$. | 51 |
| 4.1 | Schéma du modèle de croissance avec angiogénèse | 57 |
| 4.2 | Comparaison de la croissance avec (à droite) et sans angiogénèse (à gauche) pour une tumeur non traitée. | 59 |
| 4.3 | Comparaison de la croissance avec (à droite) et sans angiogénèse (à gauche) pour une tumeur non traitée. | 60 |
| 4.4 | Comparaison du volume tumoral en fonction du temps pour une tumeur "vascularisée" et "avascularisée". | 61 |
| 4.5 | Comparaison entre les protocoles MTD et métronomiques (85 mg/m ² /jour pour le métronome classique et 65 mg/m ² /jour pour le métronome bas). | 62 |

- 4.6 Evolution des variables du modèle pour 6 protocoles différents. Without treatment : pas de traitement administré. CT alone : etoposide oral du jour 1 au jour 5 mais pas d'anti-angiogénique. AA alone : bevacizumab le jour 1 mais pas de cytotoxique. AA then CT : bevacizumab le jour 1 puis etoposide oral du jour 8 au jour 13. CT then AA : etoposide oral du jour 1 au jour 5 puis bevacizumab le jour 8. AA and CT : etoposide oral du jour 1 au jour 5 et bevacizumab le jour 1. 64
- 4.7 Optimisation de la thérapie couplée. Le bevacizumab est administré au jour 1 et l'etoposide est administrée pendant 5 jours après un délai de 0 à 17 jours. 65

Introduction

Depuis l'exemple de Bernoulli en 1760 sur la modélisation de la vaccination contre la variole [Bernoulli, 1760], les exemples d'applications des mathématiques à la médecine se multiplient. Mes travaux de recherche se situent dans cette thématique. La première partie de ce rapport se situe dans le cadre de la modélisation mathématique de certaines ondes de dépolarisation du cerveau, la deuxième traite de la modélisation mathématique en cancérologie. La modélisation mathématique en médecine permet de répondre à certaines questions des médecins, pharmacologues et biologistes. Elle permet également d'initier des questions nouvelles et parfois délicates en mathématiques. Mon travail se décompose donc en deux parties qui s'enrichissent l'une et l'autre : d'une part, j'établis des modèles mathématiques pertinents pour répondre aux questions médicales et d'autre part j'étudie les équations découlant de ces modèles qui sont plus spécifiquement des équations de réaction-diffusion. Mon travail peut donc intéresser différents publics : les biologistes et les médecins qui souhaiteraient utiliser des modèles mathématiques pour répondre aux questions qu'ils se posent en particulier dans le domaine de la cancérologie, comme les mathématiciens qui s'intéressent à l'analyse des équations de réaction-diffusion. Dans ce rapport, les numéros entre crochets font références à mes publications dont on trouve la liste page 70. Pour citer les travaux dont je ne suis pas auteure, j'écris le nom de l'auteur et la date de publication entre crochets et la référence complète est donnée dans la bibliographie page 73.

L'étude des équations de réaction-diffusion commence en 1937 avec l'article de Fisher [Fisher, 1937]. Dès cet article initial, les équations de réaction-diffusion sont utilisées pour la modélisation en biologie, à savoir la propagation de gènes dans une population. Par la suite, les exemples d'utilisation des équations de réaction-diffusion en dynamique des populations sont nombreux [Roques, 2013]. Une tumeur pouvant être vue comme une population de cellules cancéreuses, l'utilisation d'équations de réaction-diffusion pour modéliser la croissance cancéreuse a été naturelle. Une des questions les plus importantes est alors de comprendre les propriétés des fronts progressifs solutions de ces équations car ce sont ces solutions et en particulier leur vitesse qui prédise la vitesse de croissance du cancer. Avant de faire l'état des lieux des connaissances sur l'analyse des équations de réaction-diffusion puis sur leur utilisation en cancérologie, il est nécessaire de bien définir les différents outils mathématiques.

Pour une fonction $u(t, x)$ qui dépend du temps $t \in \mathbb{R}$ et de l'espace $x \in \mathbb{R}^d$, une équation de réaction-diffusion est une équation du type

$$\partial_t u - \Delta u = f(u) \tag{0.1}$$

où le laplacien se rapporte aux variables d'espace et où le terme de réaction

f peut prendre différentes formes. L'étude des équations de réaction-diffusion en dimension 1 d'espace ($d = 1$) débute dans les années 1930. Fisher en 1937 [Fisher, 1937] et Kolmogorov, Petrovsky et Piskunov en 1938 [Kolmogorov et al., 1937] modélisent l'invasion d'un gène mutant dans une population avec l'équation (0.1). La quantité $u(t, x)$ représente la densité de population du gène mutant au temps t et à la position x tandis que le terme de réaction $f(u)$ correspond au taux de croissance de la population. Les auteurs considèrent des nonlinéarités qui portent désormais leurs noms satisfaisant la définition suivante

Définition 0.0.1. On dit que f est *monostable* si f est localement lipschitzienne,

$$f(0) = f(1), \quad f > 0 \text{ sur }]0, 1[, \quad f'(1) < 0.$$

Si de plus $\forall s \in [0, 1] f(s) \leq f'(0)s$, on dit que f est *de type KPP* (pour Kolmogorov-Petrovsky-Piskunov) ou *Fisher-KPP*.

Ces articles s'intéressent à l'existence de fronts progressifs, c'est à dire de solutions de (0.1) vérifiant la définition suivante.

Définition 0.0.2. Un front progressif connectant 0 et 1 pour l'équation (0.1) est une solution $u : \mathbb{R} \times \mathbb{R} \rightarrow [0, 1]$ telle qu'il existe $c \in \mathbb{R}$ et $U : \mathbb{R} \rightarrow [0, 1]$ vérifiant

$$\begin{cases} u(t, x) = U(x - ct) \text{ pour tout } t \in \mathbb{R}, x \in \mathbb{R} \\ \lim_{-\infty} U = 1, \lim_{+\infty} U = 0 \end{cases}$$

La fonction U est appelée profil du front et la constante c est sa vitesse. Ils vérifient l'équation

$$\begin{cases} U'' + cU' + f(U) = 0 \text{ sur } \mathbb{R} \\ \lim_{-\infty} U = 1, \lim_{+\infty} U = 0 \end{cases}$$

Pour f de type KPP, l'article [Kolmogorov et al., 1937] montre qu'il existe un unique (à translation près) front progressif solution de (0.1) de vitesse c si et seulement si $c \geq c^* = 2\sqrt{f'(0)}$. Si f est seulement de type monostable, on a le même résultat mais avec seulement $c^* \geq 2\sqrt{f'(0)}$.

En 1978, Aronson et Weinberger [Aronson and Weinberger, 1978] généralisent le résultat en dimension supérieure et montre le premier résultat sur la propagation : pour une donnée initiale non nulle et à support compact, la solution de (0.1) tend vers 1 en se propageant "à une vitesse c^* " c'est à dire

$$\forall c > c^* \quad \lim_{t \rightarrow +\infty} \sup_{x > ct} u(t, x) = 0 \text{ et } \forall c < c^* \quad \lim_{t \rightarrow +\infty} \inf_{x < ct} u(t, x) = 1.$$

On rappelle que u est à valeurs dans $[0, 1]$.

En 1960, Kanel [Kanel', 1960] introduit deux nouvelles classes de nonlinéarités, les nonlinéarités de type combustion qui valent 0 sur $[0, \theta]$ puis sont monostables sur $[\theta, 1]$ mais ce type de terme de réaction ne sera pas étudié dans

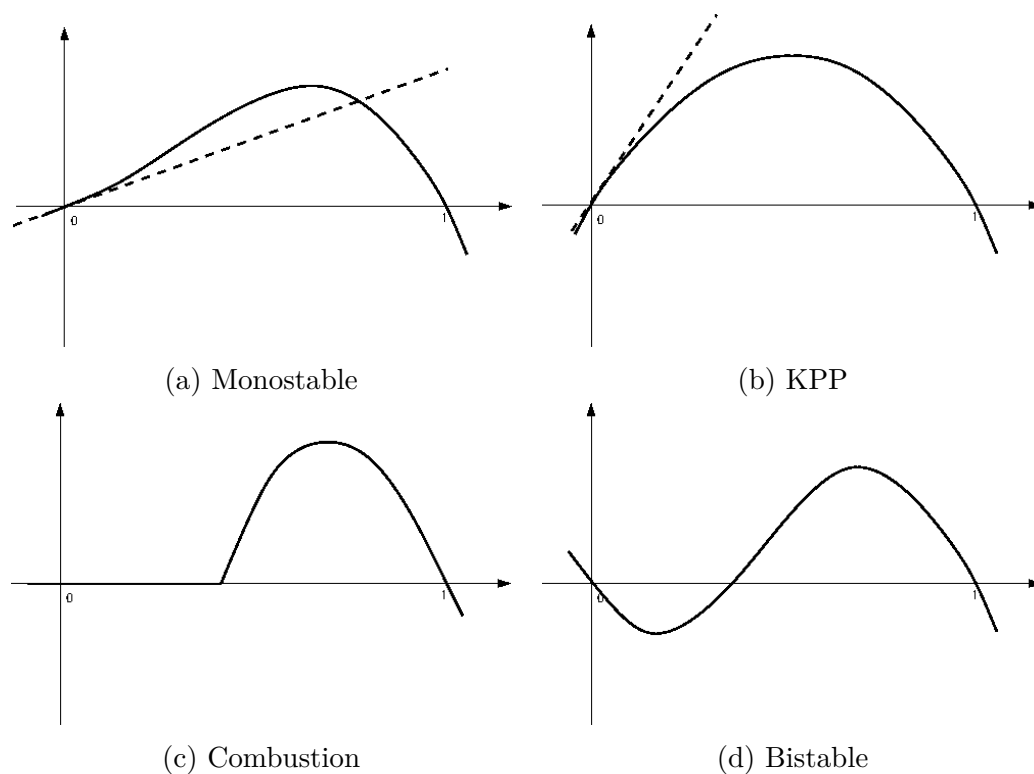


FIGURE 0.1. – Les différents types de nonlinéarité pour les équations de réaction-diffusion.

ce rapport, et les nonlinéarités de type bistable dont la définition est donnée ci-dessous.

Définition 0.0.3. On dit que f est *bistable* si f est localement lipschitzienne et qu'il existe $\theta \in]0, 1[$ tel que

$$f(0) = f(\theta) = f(1), \quad f < 0 \text{ sur }]0, \theta[, \quad f > 0 \text{ sur }]\theta, 1[, \quad f'(0) < 0, \quad f'(1) < 0.$$

Les différentes nonlinéarités sont présentées sur la figure 0.1.

Pour ces deux nonlinéarités, il prouve qu'il existe un unique front (à translation près) de vitesse c unique elle-aussi. En 1977, Fife et McLeod [Fife and McLeod, 1977a] montrent une propriété de stabilité du front. Si la fonction u_0 vérifie $u_0 > \theta + \varepsilon$ quand $x \rightarrow -\infty$ et si $u_0 < \theta - \varepsilon$ quand $x \rightarrow +\infty$ pour un certain $\varepsilon > 0$, alors la solution de l'équation (0.1) associée à la condition initiale u_0 converge vers un front progressif pour $t \rightarrow +\infty$. De plus, cette convergence est exponentielle. Dans cet article, les auteurs montrent également des résultats de convergence vers des terrasses de fronts en cas de nonlinéarités multistables qui seront repris dans la suite de ce rapport.

Cela a été évoqué plus haut, les équations de réaction-diffusion sont très utilisées pour la modélisation en cancérologie. L'article [Roose et al., 2007] donne

une large revue des différents modèles de croissance tumorale dont des modèles de réaction-diffusion. P. Tracqui et J.D. Murray ont dès 1995 mis en avant l'utilisation de systèmes de réaction-diffusion pour la modélisation du cancer [Tracqui, 1995] et les possibilités d'estimer les paramètres à partir d'imagerie médicale [Tracqui et al., 1995].

Un bon exemple de l'utilisation des équations de réaction-diffusion et de ses propriétés qualitatives pour la modélisation du cancer et l'interprétation médicale est donné dans l'article de Gatenby et Gawlinski [Gatenby and Gawlinski, 1996]. Ils y construisent un système de réaction-diffusion simulant la destruction des cellules saines par la production d'acide des cellules cancéreuses. Les différents paramètres sont estimés à partir d'estimations issues de l'analyse du système et ils sont reliés à la vitesse de propagation du front qui représente la vitesse de croissance de la tumeur. En conséquence, ils en déduisent que dans le cas du cancer du sein, plus la séparation entre zone tumorale et zone saine est marquée (ce qui peut se voir à l'imagerie), plus la tumeur est agressive et croît rapidement, ce qui peut paraître tout à fait contre-intuitif. Ce travail a ensuite été poursuivi pour étudier la meilleure stratégie de thérapie en étudiant la stabilité du front en fonction des paramètres du modèle dans l'article [Gatenby et al., 2002]

Un autre exemple d'utilisation des équations de réaction-diffusion pour la modélisation du cancer est donné par le modèle de glioblastome multiforme qu'a développé K. Swanson et son équipe [Swanson, 1999, Harpold et al., 2007]. Il est composé d'une simple équation scalaire de réaction-diffusion de type KPP mais les différents paramètres peuvent être identifiés à partir de différentes séquences IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) ce qui permet de prédire assez précisément la croissance de la tumeur à partir de peu de mesures et donc d'adapter le traitement. Son équipe a ensuite pu comparer différents traitements par chimiothérapie [Swanson et al., 2002] ou par radiothérapie [Rockne et al., 2009] afin d'optimiser l'efficacité sur la tumeur tout en minimisant les toxicités secondaires. Ce principe a également été repris par l'équipe autour de N. Ayache et J. Unkelbach afin de déterminer au mieux la zone à irradier par radiothérapie [Le et al., 2017]. Enfin, l'équipe de Víctor Pérez-García a travaillé sur le même type de modèle mais en différenciant cellules proliférantes et quiescentes pour optimiser temporellement le protocole de radiothérapie pour les gliomes de grade II [Pérez-García and Pérez-Romasanta, 2016].

Cependant, les équations de réaction-diffusion ont un défaut majeur pour la modélisation de la croissance tumorale car pour toute donnée initiale positive et non nulle, la solution devient immédiatement strictement positive en tout point. D'autres types d'équations permettent de remédier à cette difficulté. En particulier, les modèles de croissance découlant de la loi de Darcy [Friedman, 2004, Ribba et al., 2006] ou des équations des milieux poreux [Mascheroni et al., 2017]. Nous y ferons parfois appel dans ce rapport.

Mon travail a donc porté sur l'utilisation et l'analyse des équations de réaction-diffusion pour la modélisation des ondes de dépolarisation (précisément des dé-

pressions corticales envahissantes) dans le cerveau et pour la modélisation de la croissance tumorale. Depuis quelques années, je me suis plus spécifiquement intéressée à la modélisation de la croissance tumorale dans le but d'optimiser ou d'individualiser les traitements par chimiothérapie. En effet, la médecine est capable de traiter un grand nombre de cancers mais le cancer est toujours une des principale cause de mortalité dans les pays industrialisés. Les recherches sur le cancer sont multiples et variées mais les expériences et essais thérapeutiques sont difficiles à mener. Certaines expériences sont impossibles et d'autres nécessitent énormément de temps et de moyens. La modélisation mathématique s'est énormément développée dans ce domaine car elle peut permettre de guider l'intuition des chercheurs voire d'aider à la décision dans l'administration d'un traitement comme l'a montré l'essai clinique du modèle 1 [Henin et al., 2016] issu d'une collaboration entre des mathématiciens de la faculté de pharmacie d'Aix-Marseille et des médecins des Hospices Civils de Lyon-Sud. Mon travail n'est pas d'aider à découvrir de nouveaux traitements mais plutôt d'améliorer l'utilisation de traitements bien connus. En effet, même pour un traitement connu de longue date, il est impossible aux médecins, pharmacologues et biologistes de tester les différents dosages et combinaisons, car chaque essai implique de nombreux patients et prend énormément de temps. La modélisation a une place essentielle pour faire avancer la recherche bien plus rapidement dans ce domaine. De plus, ces questions amènent à considérer des problèmes délicats de contrôle optimal pour des équations différentielles ou des équations aux dérivées partielles. C'est donc un bel exemple de collaboration interdisciplinaire où les problèmes stimulent à la fois les biologistes, les médecins et les mathématiciens.

Le premier chapitre de ce rapport concerne les propriétés d'existence ou non de front progressif généralisés pour des équations de réaction-diffusion modélisant la propagation de certaines ondes de dépolarisation dans le cerveau. Ces problèmes sont apparus au cours de ma thèse sous la direction d'Emmanuel Grenier où la modélisation de certaines ondes de dépolarisation dans le cerveau a amené à s'interroger sur la propagation des fronts progressifs en fonction de la géométrie d'un domaine. Après ma thèse, j'ai mené une étude numérique détaillée en collaboration avec Florence Hubert puis l'étude théorique de ces problèmes a été le sujet d'une collaboration avec Henri Berestycki. Ce premier chapitre reprend principalement les résultats de [9, 5, 2]. Les chapitres suivants sont consacrés à la modélisation du cancer à l'aide d'équations de réaction-diffusion et plus spécifiquement à l'optimisation de chimiothérapie via l'étude des fronts progressifs solutions de ces équations. C'est le sujet de mes recherches depuis mon arrivée au LATP (Laboratoire d'Analyse, Topologie, Probabilités) devenu l'I2M (Institut de Mathématiques de Marseille) entre temps. Le chapitre 2 s'intéresse à l'influence de la périodicité du traitement par chimiothérapie sur la croissance tumorale en étudiant les propriétés des fronts pulsatoires solutions d'une équation de réaction-diffusion périodique en temps. Le chapitre porte sur les ré-

sultats de la thèse de Benjamin Contri que j'ai co-encadré avec François Hamel [20]. Le chapitre 3 porte sur l'optimisation d'une chimiothérapie pour minimiser la taille d'une tumeur in vitro tout en empêchant l'apparition de résistance au traitement. Cela amène à étudier l'apparition de terrasse de front (i.e. plusieurs fronts progressifs qui "s'enchaînent") pour un système de diffusion-compétition. Ces résultats proviennent de la thèse de Cécile Carrère que j'ai co-encadré avec Assia Benabdallah [19]. Et pour finir avec l'utilisation des équations de réaction-diffusion en cancérologie, le chapitre 4 porte sur l'optimisation de thérapies anti-angiogéniques. Ce chapitre reprend principalement les articles [4, 6]. Enfin on trouvera dans une dernière partie, un résumé de mes travaux portant sur l'apparition des métastases et l'utilisation de l'imagerie SPECT issus de la thèse de Niklas Hartung que j'ai co-encadrée avec Florence Hubert. Ces travaux se placent dans le cadre de la modélisation en cancérologie mais n'utilisent pas les équations de réaction-diffusion qui sont le fil conducteurs des chapitres précédents.

1. Propagation d'ondes de dépolarisation dans le cerveau

Ce chapitre reprend les résultats des articles [5, 2, 9].

1.1. Les dépressions corticales envahissantes

1.1.1. Le problème médical

Les dépressions corticales envahissantes (DCE) ont été observées pour la première fois en 1944 par Leão [Leão, 1944] sur le cortex cérébral d'un rongeur. Ce sont des dépolarisations temporaires de grande ampleur de la membrane des neurones qui se propagent dans le cortex cérébral. Au passage d'une DCE, les neurones ne peuvent plus fonctionner et ils ont besoin de beaucoup d'énergie pour pouvoir repolariser leur membrane et ainsi revenir à un état fonctionnel. Ces DCE sont étudiées depuis de nombreuses années chez les rongeurs et chez différents autres animaux mais leur étude dans le cerveau humain est extrêmement difficile car les méthodes d'imagerie actuelles ne donnent que des suspicions d'existence et seules des mesures plus invasives permettent de conclure définitivement à l'existence d'une DCE. Les DCE sont pourtant suspectées d'être responsables de l'aura (ensemble d'hallucinations visuelles et sensitives) dans les crises de migraine avec aura [Ducros et al., 2002]. Elles apparaîtraient durant certaines crises d'épilepsie [Somjen, 2004]. Enfin, elles auraient une grande importance dans la propagation des dommages lors d'un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique (c.à.d. lorsqu'une artère du cerveau est bouchée) [Strong et al., 2002]. Il est donc essentiel de comprendre quand et comment ces ondes se propagent. Médicalement, ces dépolarisations se propagent dans la substance grise du cerveau (zone où sont situés les corps neuronaux) et diffusent simplement dans la substance blanche (zone où ne se trouvent que les axones des neurones). Dans le cerveau du rongeur, quasiment intégralement constitué de substance grise (figure 1.1), ces ondes se propagent à travers tout le cerveau. Chez l'homme, où la substance grise ne forme qu'une fine couche à la périphérie du cerveau, la situation semble beaucoup plus complexe. Les ondes ne se propagent pas toujours et quand elles se propagent, elles stoppent au fond des larges sillons séparant les différentes aires du cerveau. La modélisation mathématique a permis de mieux comprendre la propagation de ces DCE dans le cerveau humain.

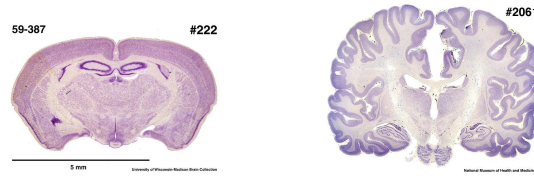


FIGURE 1.1. – Coupe de cerveaux. La substance grise apparaît en violet plus foncé. A gauche, un cerveau de rongeur. A droite, un cerveau humain.

1.1.2. Le modèle mathématique

Les DCE sont la conséquence d'un fonctionnement perturbé des pompes ioniques au niveau des corps neuronaux qui font basculer la membrane d'un état polarisé stable à un état dépolarisé également stable. Cette dépolarisation se propage car les espèces ioniques responsables de la dépolarisation diffusent dans l'espace extracellulaire. Par la suite, un ensemble de mécanismes se met en place pour rétablir la polarisation de la membrane (dilatation des vaisseaux sanguins, activation de transporteur membranaire, etc). Cette repolarisation démarre après quelques minutes et n'est possible que si la cellule dispose de suffisamment d'énergie. Dans ces travaux, je me suis intéressée à la propagation des DCE et on peut donc se contenter de modéliser la dépolarisation. Le modèle le plus simple de DCE dans la substance grise est alors donné par une équation de réaction-diffusion de type bistable

$$\partial_t u - \nu \Delta u = f(u) \quad (1.1)$$

où $u(t, x)$ représente la dépolarisation de la cellule au temps t et point x , $u = 0$ correspond à une membrane polarisée et $u = 1$ représente une membrane complètement dépolarisée. Le second membre est de type bistable, c'est à dire que $f : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ est localement lipschitzienne et qu'il existe $\theta \in]0, 1[$ tel que

$$f(0) = f(\theta) = f(1), \quad f < 0 \text{ sur }]0, \theta[, \quad f > 0 \text{ sur }]\theta, 1[, \quad f'(0) < 0, \quad f'(1) < 0. \quad (1.2)$$

Typiquement, $f(u) = \lambda u(u - \theta)(1 - u)$ avec $\lambda \in]0, +\infty[$.

En dimension 1 d'espace, l'équation (1.1) admet une unique vitesse c et un unique front progressif U (à translation près) de vitesse c , c'est à dire une solution de la forme $U(x - ct)$, et cette solution est stable. Ce comportement correspond au niveau biologique à la création et la propagation d'une DCE. Pour étudier la propagation des DCE, je me suis donc intéressée à la propagation des fronts progressifs solution de (1.1) dans des domaines complexes représentant la substance grise. Durant ma thèse, j'avais étudié l'existence de fronts progressifs dans une couche de substance grise entourée de substance blanche où la dépolarisation peut diffuser mais où la réaction n'a pas lieu. En particulier, j'ai

démontré à l'aide d'une méthode basée sur le suivi d'une énergie locale qu'il n'existe pas de front progressif si la substance grise est trop fine [17]. Ce résultat permettait de comprendre pourquoi les DCE peuvent être difficiles à déclencher dans le cerveau humain mais il ne permet pas de comprendre pourquoi les DCE quand elles se propagent s'arrêtent au fond des sillons cérébraux comme observé dans le cadre des migraines avec aura. En effet, la substance grise au fond de ces sillons est plutôt épaisse. En revanche, au fond des sillons la substance grise est très courbée et la DCE se "dirige" donc vers la substance blanche qui a un effet absorbant sur les espèces ioniques en jeu durant les DCE. De plus, la substance grise est soumise à de grosses variations d'épaisseur. Ici, je présente les résultats qui ont suivi ma thèse sur l'existence de front progressifs dans des domaines complexes représentant le cortex cérébral.

1.2. Existence de fronts progressifs en fonction de l'épaisseur de la substance grise

Cette partie résume les travaux de l'article [5] issus d'une collaboration avec Henri Berestycki et qui ont permis entre autre de redémontrer l'importance de l'épaisseur de la substance grise pour l'existence de DCE. Cet article s'intéresse à l'existence de fronts progressifs pour une équation de réaction-diffusion hétérogène en espace :

$$\partial_t u - \Delta u = h(y, u) \quad t \in \mathbb{R}, x = (x_1, y) \in \mathbb{R}^N. \quad (1.3)$$

Dans cette équation, la direction de propagation du front progressif est x_1 mais la nonlinéarité dépend de la variable transverse y . La fonction h peut prendre deux formes distinctes. Soit $h(y, u) = f(y) - \alpha g(y)u$ avec $g : \mathbb{R}^{N-1} \rightarrow \mathbb{R}$ continue, $g(0) = 0$ et $\lim_{|y| \rightarrow \infty} g(y) = +\infty$, f est de type monostable ou bistable et on s'intéresse à l'existence de front progressif dans la direction x_1 en fonction du paramètre $\alpha > 0$. Soit $h(y, u) = f(u)$ pour $|y| \leq L_1$ et $h(y, u) \leq -mu$ pour $|y| > L_2$ avec $\lim_{|y| \rightarrow \infty} h(y, u) + mu = 0$ uniformément en $u \in [0, 1]$ où $0 < L_1 \leq L_2 < +\infty$ et f est de type bistable et on s'intéresse à l'existence de front progressif en fonction de L_1 et L_2 .

Le premier cas est motivé par un problème de dynamique des populations où la population dépend du temps, de l'espace x_1 et d'un trait quantitatif y , la population pouvant diffuser dans l'espace et le trait pouvant évoluer par mutation que l'on modélise par une diffusion également. On s'intéresse ici à une situation où en chaque point de l'espace un trait y_{opt} est le plus adapté (on se ramène à $y_{opt} = 0$ dans notre cas) et où l'inadaptation du trait augmente quand le trait s'éloigne du trait optimal. Ici, pour des raisons techniques, on considère que la compétition entre individus ne se fait que localement entre individus ayant le même trait. En réalité, la compétition se fait localement en x mais globalement

en y ce qui donne lieu à une équation de réaction-diffusion non locale. L'existence de front pour l'équation non locale a par la suite été étudiée par Alfaro, Coville et Raoul [Alfaro et al., 2013].

Le second cas étudié dans [5] est motivé par l'étude des DCE dans le cerveau humain la zone $|y| < L_1$ correspondant à la substance grise et la zone $|y| > L_2$ correspondant à la substance blanche (un cerveau réel correspondrait davantage à un demi-espace $y > 0$ avec une donnée au bord de type Neumann mais on peut se ramener à l'espace entier par symétrisation). Le but est de démontrer qu'un front progressif (et donc une DCE) ne peut se propager si la substance grise est trop fine ce qui expliquerait la difficulté à déclencher et observer des DCE dans le cerveau humain où la substance grise est très fine comparée aux cerveaux des différents animaux de laboratoire.

L'étude des fronts progressifs se propageant dans un domaine hétérogène dans la direction transverse remonte à 1992 avec l'article de H. Berestycki et L. Nirenberg [Berestycki and Nirenberg, 1992] sur la propagation des fronts progressifs dans un cylindre avec des conditions de Neumann homogène aux bords. Cet article traite de l'existence et l'unicité de front progressifs courbes dans des cylindres ainsi que leur comportement asymptotique pour tous les types de non-linéarités : bistable, combustion, monostable. Néanmoins le problème est posé sur un cylindre dont la section est bornée et avec des conditions de Neumann aux bords ce qui fait, par principe du maximum fort, que les solutions non identiquement nulles sont strictement positives et même supérieures à $\varepsilon > 0$ si l'on borne la direction de propagation. Cela permet de glisser facilement différentes sous-solutions sous la solution. D'autre part, dans cet article, l'existence de fronts progressifs pour une non-linéarité monostable passe nécessairement par l'approximation de cette non-linéarité par des non-linéarités bistables et demande une connaissance précise du comportement asymptotique des fronts bistables. Le problème des fronts courbes dans un cylindre avec des conditions aux bords de Dirichlet homogène avait également été étudié par J.M. Vega [Vega, 1993] et semblait plus facile à adapter mais la preuve contient une erreur que nous ne sommes pas parvenus à corriger (la continuité de la fonction ϕ à la page 515 n'est pas établie et l'utilisation du théorème de Dini pour obtenir le lemme 3.2 n'est donc pas justifiée).

Dans l'équation (1.3), le problème est posé sur \mathbb{R}^N mais le signe de la non-linéarité est le bon si $|y|$ est suffisamment grand ce qui permet d'invoquer un principe de comparaison pour $|y| \geq L$ avec L suffisamment grand et donc de se ramener à un problème borné. Nous avons donc réutilisé les méthodes de [Berestycki and Nirenberg, 1992] en résolvant le problème sur un domaine borné dans la direction de propagation $[-a, a] \times \mathbb{R}^{N-1}$ puis en sélectionnant et bornant la vitesse de propagation en renormalisant le front en $x_1 = 0$, et en passant finalement à la limite sur a . La nouveauté réside dans le fait que nous avons directement traité le cas monostable par le choix de sous-solutions adaptées sans passer par une approximation bistable de la non-linéarité et le comportement

asymptotique. Voici donc les résultats obtenus.

Concernant le premier cas pour la nonlinéarité h où la population dépend de l'espace et d'un trait phénotypique, nous avons démontré le résultat suivant :

Théorème 1.2.1. *On considère l'équation*

$$\begin{cases} \frac{\partial u}{\partial t} - \Delta u = f(u) - \alpha g(y)u, & x = (x_1, y) \in \mathbb{R}^N, t \in \mathbb{R} \\ u \geq 0, & u \text{ borné,} \end{cases} \quad (1.4)$$

avec f de type Fisher-KPP c'est à dire que

$$f(0) = f(1) = 0, f > 0 \text{ on } (0, 1) \text{ and } f'(0) > 0.$$

Alors, il existe $\alpha_0 > 0$ tel que :

- Pour $\alpha \geq \alpha_0$, il n'existe pas de front progressif solution de (1.4),
- Pour $0 < \alpha < \alpha_0$, il existe un seuil $c_* > 0$ tel qu'il existe un front progressif de vitesse c de l'équation (1.4) si et seulement si $c \geq c_*$.

Grâce à un principe du maximum pour les solutions de (1.4) sur les domaines du type $\{(x_1, y) \in [-a, a] \times \mathbb{R}^{N-1} \mid |y| \geq L\}$ avec L suffisamment grand, ce résultat suit le schéma de la preuve de [Berestycki and Nirenberg, 1992]. On commence donc par étudier le signe de la valeur propre principale de l'opérateur linéarisé en 0 et dans le cas où cette dernière est positive ou nulle, à l'aide d'une intégration par partie, on aboutit à la non-existence de solution non nulle pour le problème stationnaire pour $\alpha \geq \alpha_0$. Il ne peut donc pas y avoir de front progressif dans ce cas. Dans le cas $0 < \alpha < \alpha_0$, la valeur propre est strictement négative et on peut alors utiliser les fonctions propres associées pour construire une sous-solution et aboutir à l'existence d'une solution strictement positive au problème stationnaire. A partir de là, on peut résoudre l'équation du front progressif sur un domaine borné dans la direction de propagation du type $[-a, a] \times \mathbb{R}^{N-1}$. Il existe alors une unique solution pour toute vitesse du front $c \in \mathbb{R}$. L'étape finale consiste à faire tendre a vers $+\infty$ et à passer à la limite dans l'équation, mais pour ne pas tendre vers une solution triviale, il faut imposer une condition supplémentaire à la solution. Dans notre cas, on impose une valeur en 0 mais toute la difficulté est de choisir la valeur de façon à pouvoir encadrer la solution par des sur- et sous-solutions qui permettront de prouver que la solution n'a pas convergé vers une solution triviale. C'est cette étape qui posait problème pour les nonlinéarités monostables, problème qui a été levé dans ce papier.

Dans le cas de la propagation des DCE, nous avons démontré le résultat suivant avec le même type de démonstration :

Théorème 1.2.2. *On considère le problème*

$$\begin{cases} \frac{\partial u}{\partial t} - \Delta u = f(u) - \alpha g(y)u, & x = (x_1, y) \in \mathbb{R}^N, t \in \mathbb{R} \\ u \geq 0, & u \text{ bornée.} \end{cases} \quad (1.5)$$

Si f est de type bistable, il existe $\alpha^ \geq \alpha_* > 0$ tel que*

- *Pour $\alpha \geq \alpha^*$, il n'existe pas de front progressif solution of (1.5),*
- *Pour $0 < \alpha < \alpha_*$, sous condition d'unicité du profil asymptotique positif stable, il existe un front progressif u de vitesse $c > 0$ solution de (1.5).*

La démonstration de ce résultat suit les mêmes étapes que le résultat précédent.

Cet article traite également, mais par des méthodes relativement classiques dans la mesure où on dispose du principe du maximum pour $|y|$ grand, des résultats d'unicité et de propagation pour des données initiales à support compact.

Cet article a confirmé l'importance de l'épaisseur de la substance grise comparée à la substance blanche pour permettre la propagation d'une DCE mais les simulations numériques ont montré que la propagation des DCE n'est pas simplement arrêtée quand elles passent par une zone fine de substance grise mais plus souvent quand elles débouchent dans un élargissement brutal de la substance grise, c'est ce qui a motivé la suite de nos travaux.

1.3. Blocage d'un front progressif dans un cylindre dont le diamètre varie

Cette partie reprend les travaux publiés dans l'article [2] issu de la thèse de Juliette Bouhours sous la direction de Henri Berestycki. On s'intéresse à l'influence des variations de diamètre du domaine sur la propagation ou non des fronts progressifs solution d'une équation de réaction-diffusion bistable. Ces travaux ont été motivés par l'observation numérique de l'arrêt de la propagation des DCE suite à un élargissement brutal de la substance grise.

La première difficulté vient du fait que le domaine est très général, ce qui ne permet pas la définition à proprement parlé de front progressif. On s'intéresse donc ici à des fronts de transition généralisés, définis par H. Berestycki et F. Hamel dans [Berestycki and Hamel, 2007]. Le premier travail consste à prouver l'existence de solutions entières "ressemblant" à des fronts généralisés.

On considère un domaine

$$\Omega = \{(x_1, x'), x_1 \in \mathbb{R}, x' \in \omega(x_1) \subset \mathbb{R}^{N-1}\},$$

tel que $\omega(x_1)$ est un ouvert et pour $x_1 < 0$, $\omega(x_1) = \omega$ ne dépend pas de x_1 . Autrement dit, Ω est un cylindre droit dans la partie $x_1 < 0$. On supposera de

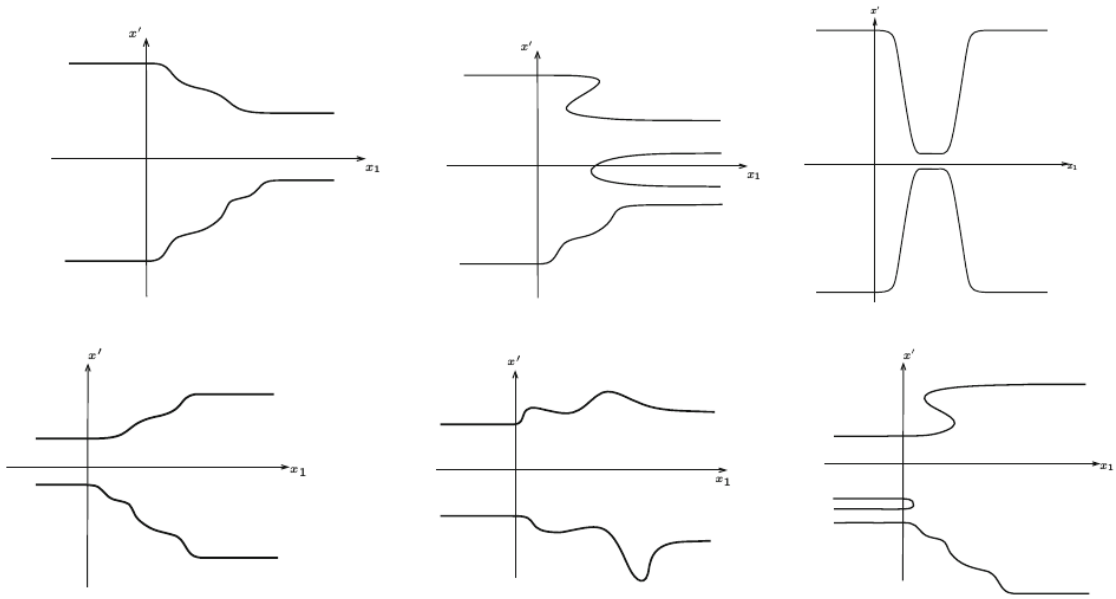


FIGURE 1.2. – Exemples de domaines considérés en 2D

plus que Ω est un domaine uniformément $C^{2,\alpha}$ de \mathbb{R}^N . La figure 1.2 donne des exemples des domaines considérés en 2D.

On s'intéresse alors au problème parabolique

$$\begin{cases} \partial_t u(t, x) - \Delta u(t, x) = f(u(t, x)), & \text{pour } t \in \mathbb{R}, \quad x \in \Omega, \\ \partial_\nu u(t, x) = 0, & \text{pour } t \in \mathbb{R}, \quad x \in \partial\Omega, \end{cases} \quad (1.6)$$

où f est une nonlinéarité bistable. Pour ce type de nonlinéarité, il existe un unique front progressif plan solution de

$$\begin{cases} \phi'' + c\phi' + f(\phi) = 0 & \text{in } \mathbb{R}, \\ \phi(-\infty) = 1, \phi(+\infty) = 0, \phi(0) = \theta. \end{cases} \quad (1.7)$$

Nous avons alors démontré le théorème suivant. Pour la suite de ce chapitre, nous nous placerons toujours dans le cadre et avec les notations de ce théorème.

Théorème 1.3.1. *Il existe une unique solution entière u de (1.6) telle que*

$$u(t, x) - \phi(x_1 - ct) \rightarrow 0 \text{ quand } t \rightarrow -\infty \text{ uniformément dans } \bar{\Omega} \quad (1.8)$$

De plus, $u_t(t, x) > 0$, $0 < u(t, x) < 1$ pour tout $(t, x) \in \mathbb{R} \times \bar{\Omega}$ et $\lim_{t \rightarrow +\infty} u(t, \cdot) = u_\infty$

dans $C_{loc}^2(\Omega)$ où u_∞ vérifie

$$\begin{cases} \Delta u_\infty + f(u_\infty) = 0 & x \in \Omega, \\ \partial_\nu u_\infty = 0 & x \in \partial\Omega. \end{cases} \quad (1.9)$$

La preuve de ce résultat s'inspire très largement de la preuve d'existence de fronts de transition généralisés dans des domaines extérieurs [Berestycki et al., 2009]. Depuis ce résultat a été amélioré par A. Pauthier [Pauthier, 2016] qui a montré l'existence et l'unicité d'une solution entière dans un domaine qui tend vers un cylindre droit en $x_1 \rightarrow -\infty$.

C'est à partir de la solution stationnaire u_∞ que l'on peut définir si le front de transition a franchi ou non les variations de diamètre du cylindre. Si $u_\infty(x_1, x') \rightarrow 0$ pour $x_1 \rightarrow +\infty$, on dit que le front est bloqué. Si $u_\infty \equiv 1$, on parle de propagation complète. Dans les autres cas, on dit qu'il y a propagation partielle avec le cas particulier où $\inf_{\mathbb{R} \times B'_R} u_\infty > 0$ pour un certain $R > 0$ (B'_R désigne la boule de rayon R et de centre 0 dans \mathbb{R}^{N-1}) où on parle de propagation axiale partielle.

Le premier cas où nous avons prouvé la propagation complète concerne les cylindres dont le diamètre diminue avec x_1 .

Théorème 1.3.2. *On suppose que pour tout $x \in \partial\Omega$ $\nu_1(x) \geq 0$, où $\nu_1(x)$ est la première composante de la normale extérieure à Ω en x . Alors la solution u de (1.6) satisfaisant (1.8) tend vers 1 sur Ω , i.e $u_\infty \equiv 1$ sur Ω . De plus, si*

$$\Omega \cap \{x \in \mathbb{R}^N, x_1 > l\} = (l, +\infty) \times \omega_r,$$

pour $l > 0$ et $\omega_r \subset \mathbb{R}^{N-1}$, alors c est la vitesse de propagation, i.e

$$\begin{aligned} \forall \hat{c} > c, \quad \lim_{t \rightarrow +\infty} \sup_{x_1 > \hat{c}t} u(t, x) &= 0, \\ \forall \hat{c} < c, \quad \lim_{t \rightarrow +\infty} \inf_{x_1 < \hat{c}t} u(t, x) &= 1. \end{aligned}$$

Ce théorème découle rapidement du fait que le front en dimension 1 est une sous-solution de (1.6).

Le théorème suivant montre le blocage du front dans le cas d'un fin cylindre débouchant dans une zone large, situation qui correspond au blocage d'une DCE lorsqu'elle atteint une zone plus large de la substance grise.

Théorème 1.3.3. *Soient a et b fixés tels que $-\infty < a < b < +\infty$. Il existe $\varepsilon > 0$ dépendant de $b - a$ et de $\{x \in \Omega, b < x < b + 1\}$ tel que si*

$$|\{x \in \Omega, a < x < b\}| < \varepsilon,$$

alors la solution de (1.6) satisfaisant (1.8) est bloquée, c'est à dire $\lim_{x_1 \rightarrow +\infty} u_\infty(x) = 0$.

Ce résultat est une avancée difficile qui apporte une réponse complète à un problème ancien. H. Matano a été le premier à étudier les solutions du problème elliptique stationnaire et à montrer que la géométrie de certaines parties du domaine pouvait créer des états stationnaires intermédiaires [Matano, 1979]. Ce travail a été poursuivi dans [Berestycki et al., 2009] où les auteurs ont exhibé des domaines où le front ne pouvait pas pénétrer. Personnellement, j’avais au début de ma thèse avec Emmanuel Grenier, obtenu un résultat similaire mais dans le cas particulier d’une transition instantanée entre deux cylindres carrés de diamètre différent [18].

La démonstration de ce théorème est inspirée des méthodes de [Berestycki et al., 2009]. Après s’être restreint à un domaine borné $\{x \in \Omega, a < x_1 < R\}$, on minimise une énergie pour prouver l’existence d’une solution. La difficulté vient du fait que le minimum n’est que local. On se restreint donc aux fonctions proches d’une fonction continue indépendante de x' et affine par morceaux en x_1 , valant 0 au delà de $x_1 = b$ et 1 en $x_1 = a$. Grâce aux estimations d’énergie, on peut passer à la limite $R \rightarrow \infty$ pour obtenir une solution de

$$\begin{cases} \Delta w + f(w) = 0 & x \in \Omega, x_1 > a, \\ \partial_\nu w = 0 & x \in \partial\Omega, x_1 > a, \\ w \equiv 1 & x \in \bar{\Omega}, x_1 = a, \end{cases}$$

qui vérifie de plus $w \rightarrow 0$ pour $x_1 \rightarrow +\infty$. Pour conclure, il suffit d’utiliser le principe du maximum pour justifier que la solution de (1.6) satisfaisant (1.8) vérifie $u(t, x) \leq w(x)$ pour tout $t \in \mathbb{R}$ et donc $u_\infty \leq w$ d’où le blocage du front.

Ce phénomène de blocage du front par un élargissement brutal n’apparaît que si le front est passé par un rétrécissement important avant. En effet, le théorème suivant montre que s’il n’y a pas de rétrécissement important, il y a propagation du front dans la direction $x_1 \rightarrow +\infty$.

Théorème 1.3.4. *Il existe $R_0 > 0$ tel que si $\mathbb{R} \times B'_R \subset \Omega$ pour un $R > R_0$, alors la solution u de (1.6) satisfaisant (1.8) se propage dans la direction $x_1 \rightarrow +\infty$, i.e $\inf_{\mathbb{R} \times B'_R} u_\infty > 0$.*

La propagation totale ne peut être garantie car des sous-domaines pourraient à nouveau bloquer le front dans une “autre direction” que $x_1 \rightarrow +\infty$ (cf figure 1.3). Le seuil R_0 correspond au seuil d’existence d’une solution positive pour le problème

$$\begin{cases} -\Delta z = f(z) & \text{sur } B_R \\ z = 0 & \text{sur } \partial B_R \end{cases} \quad (1.10)$$

où B_R désigne la boule de centre 0 et de rayon R dans \mathbb{R}^N [Berestycki and Lions, 1980]. Dès qu’une telle solution existe, on peut la prolonger par 0 en dehors de B_R . Comme $z < 1$ et u vérifie (1.8), il existe a suffisamment grand tel que $u(x_1 -$

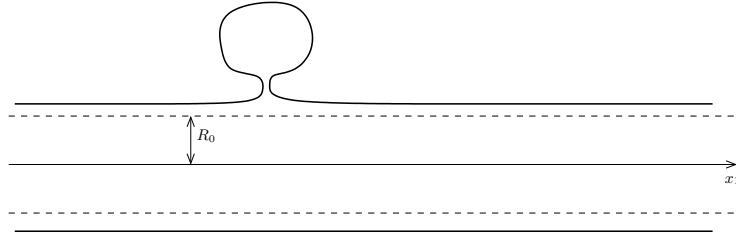


FIGURE 1.3. – Exemple de domaine où il y a propagation selon l’axe x_1 mais pas propagation totale car la “bulle” en haut du domaine ne peut être envahie.

$a, x') \geq z(x)$ et par une méthode de glissement, on prouve que u_∞ ne peut pas tendre vers 0 en $x_1 \rightarrow +\infty$. D’où le résultat du théorème par principe du maximum fort.

À nouveau, la propagation de la solution dans le théorème précédent peut être partielle si le domaine présente des sous-domaines avec des rétrécissements importants “loin” de l’axe de propagation. Dans l’article [2], nous avons donc également donné deux conditions sur les domaines Ω vérifiant le théorème précédent pour qu’il y ait propagation totale. En particulier, si le domaine est étoilé par rapport à l’axe x_1 , c’est à dire si $\nu' \cdot x' \geq 0$ pour tout $(x_1, x') \in \partial\Omega$, ou si le cylindre est décroissant, c’est à dire si $\nu_1 \leq 0$ où $\nu(x) = (\nu_1, \nu')$ est la normale extérieure au domaine pour $x \in \partial\Omega$. Nous renvoyons à [2] pour des énoncés complets. Le principe de ces deux théorèmes repose sur la méthode de glissement. Pour le cas étoilé par rapport à l’axe x_1 , on place le front 1D sous la solution avant de le translater dans les directions perpendiculaires à l’axe. Pour le cas du cylindre décroissant, on fait glisser la solution positive de (1.10) mais où l’équation est considérée sur $\mathbb{R}^N - 1$.

Une combinaison de ces méthodes originales permet de répondre à la question de la propagation partielle ou totale ou du blocage du front généralisé dans à peu près toutes les situations.

H. Ninomiya et H. Matano travaillent également actuellement sur le blocage d’un front pulsatoire par des obstacles périodiques avec le même type de méthode.

1.4. Étude numérique du passage des DCE au fond des sillons cérébraux

Dans le cadre d’un projet que j’ai co-encadré lors du CEMRACS 2009 avec Florence Hubert et qui regroupait Cristina Poggi et Ayman Moussa, nous avons étudié numériquement le passage des DCE dans un sillon cérébral et en particu-

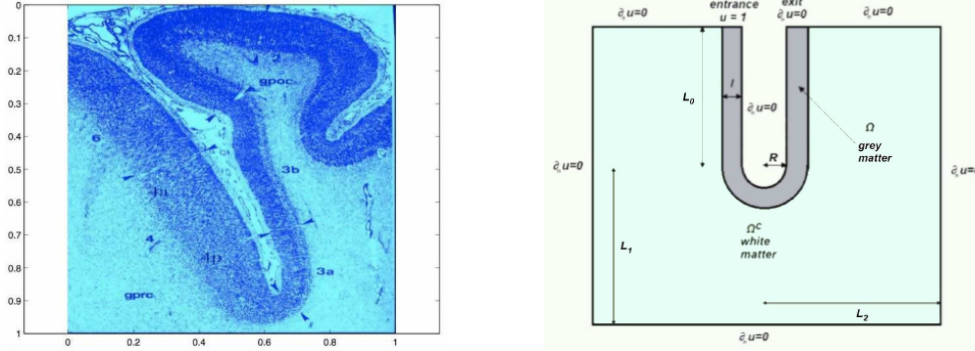


FIGURE 1.4. – À gauche, zoom sur un sillon dans une coupe de cerveau humain. À droite, le domaine de calcul représentant un sillon cérébral.

lier le rayon critique en dessous duquel la DCE ne peut plus franchir le sillon [9]. À cette époque des études numériques avaient montré qu'un élargissement brutal de la substance grise bloquait la propagation des DCE [Dronne et al., 2009] et à l'aide d'un modèle plus développé de DCE, j'avais montré que la courbure de la substance grise ralentissait voire bloquait la propagation des DCE [16]. Nous souhaitons donc connaître plus en détails l'influence de la courbure de la substance grise sur le blocage des DCE mais à l'aide d'un modèle simplifié.

Nous nous sommes donc intéressés à l'équation

$$\partial_t u - \nu \Delta u = f(x, u) := bu(u - \theta)(1 - u)\mathbb{1}_\Omega - \alpha u \mathbb{1}_{\Omega^c} \quad (1.11)$$

où Ω représente la substance grise et Ω^c la substance blanche. Ici, nous nous sommes placés dans \mathbb{R}^2 . La substance grise forme un U et la substance blanche est placée à l'extérieur du U (l'intérieur du U étant hors du domaine). Chaque branche du U est une bande de largeur l et de longueur L_0 . La largeur l est prise suffisamment grande pour qu'il y ait existence de front progressif pour l'équation 1.11 comme démontré dans [17]. La longueur L_0 est fixée suffisamment grande pour que la solution numérique ait le temps de converger vers le front progressif avant d'atteindre le fond du U. Enfin le fond du U est un demi-disque de rayon intérieur R et de rayon extérieur $R + l$ et la boîte de calcul est choisie suffisamment large pour ne pas perturber la propagation du front. Le domaine est présenté dans la figure 1.4. Sur l'extérieur du domaine, on impose une condition de Neumann homogène sauf sur "l'entrée du U" où on impose une condition de Dirichlet $u = 1$ pour forcer le déclenchement du front. Pour toutes les simulations, on suppose $\nu = 0, 1$ et $l = 0, 2$.

L'équation est discrétisée avec un schéma d'Euler explicite en temps et des éléments finis P1 en espace (mais P0 pour les fonctions caractéristiques). Les simulations ont été faites avec Freefem++.

Ce travail nous a permis de confirmer l'existence d'un rayon critique $R_c(\theta, b, \alpha)$

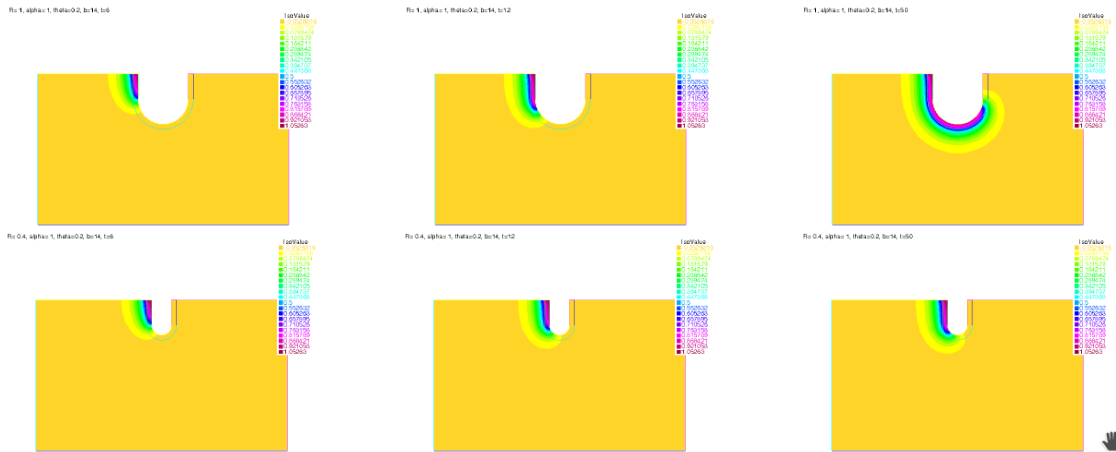


FIGURE 1.5. – Simulation numérique pour $\alpha = 1$, $\theta = 0, 2$ et $b = 14$ à différents temps. En haut, le front passe pour $R = 1$. En bas, le front est bloqué pour $R = 0, 4$. De gauche à droite, $t = 6$, $t = 12$ et $t = 50$.

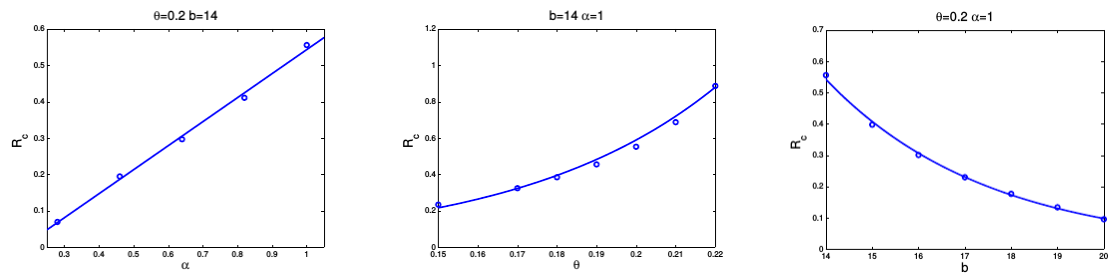


FIGURE 1.6. – Évolution du rayon critique en fonction des différents paramètres. A gauche en fonction de α ($\theta = 0, 2$, $b = 14$). Au milieu en fonction de θ ($\alpha = 1$, $b = 14$). Et à droite en fonction de b ($\alpha = 1$, $\theta = 0, 2$).

tel que pour $R > R_c$ le front se propage sur tout le cylindre en U et pour $R < R_c$, le front est bloqué dans le demi-tour (cf figure 1.5). Nous avons ensuite étudié en détails la dépendance du rayon critique aux différents paramètres du modèle. On observe sur la figure 1.6 que R_c augmente de manière affine en fonction de α , croît exponentiellement en fonction de θ et décroît exponentiellement en fonction de b .

Ces résultats numériques ont permis de confirmer “l’hypothèse géométrique” pour l’arrêt des DCE. Ce serait la courbure de la substance grise couplée avec l’effet absorbant de la substance blanche qui empêcherait les DCE de continuer à se propager quand elles arrivent à un important sillon du cerveau humain. Néanmoins ces résultats restent à confirmer théoriquement. Des avancées importantes dans ce domaine sont présentées dans les parties suivantes mais l’estimation pré-

cise des rayons critiques en fonction des paramètres reste une question ouverte et délicate car réellement liée au couplage entre les équations sur la substance blanche et sur la substance grise.

1.5. Perspectives

Les résultats théoriques présentés dans ce chapitre ont permis de comprendre en détails la propagation ou non des DCE dans le cerveau humain. Pour achever entièrement l'étude théorique de la propagation des DCE dans la substance grise, il reste à étudier de façon théorique le passage des fronts généralisés au fond des sillons cérébraux. Ce résultat est difficile à obtenir car il est lié non seulement à la géométrie du domaine mais également aux conditions aux bords. Dans le cas de conditions aux bords de type Neumann homogène, le fait que le cylindre soit courbé n'arrête pas le front. C'est la présence de conditions de Robin ou Dirichlet qui empêche la propagation dans le cas où le front se "dirige fortement" vers le bord. Néanmoins, les techniques développées dans [2] devraient permettre d'avancer sur ce point. Une meilleure connaissance des seuils d'existence de solution positive pour une équation elliptique semi-linéaire sur une boule sera également nécessaire, il faudrait en particulier connaître les variations de ce seuil en fonction de la dimension de l'espace. Ces travaux pourraient permettre de mieux déterminer les cibles d'action pour lutter contre les DCE.

2. Fronts progressifs périodiques en temps : influence du protocole de traitement sur la croissance tumorale

Ce chapitre reprend une partie des résultats de la thèse de Niklas Hartung que j'ai co-encadrée avec Florence Hubert [21] ainsi que les résultats de la thèse de Benjamin Contri que j'ai co-encadrée avec François Hamel [20].

2.1. Les modèles de croissance tumorale

Depuis 2008, mon travail se situe majoritairement dans le domaine de la modélisation en oncologie. Plus précisément, je me suis intéressée à l'influence des protocoles sur l'efficacité d'un traitement.

2.1.1. La croissance tumorale

Le cancer est un enjeu de santé publique prioritaire dans les pays développés. Une des grandes difficultés est que chaque cancer est différent selon l'organe touché mais aussi selon le type de cellules qui a muté et selon les mutations qui sont apparues. Nous nous intéresserons ici aux tumeurs solides. Un cancer solide est un ensemble de cellules d'un organe qui à la suite d'une série de mutations n'assurent plus leur fonction première et qui se multiplient rapidement et de façon incontrôlée jusqu'à empêcher le bon fonctionnement de l'organe. Il y a différents stades de croissance pour un cancer mais dans cette partie, nous ne nous intéresserons pas à la génèse du cancer ni à sa dissémination métastatique (où des cellules cancéreuses quittent la tumeur primitive et peuvent coloniser l'ensemble de l'organisme en créant des métastases ou tumeurs secondaires). Nous nous focaliserons donc essentiellement ici sur la phase de croissance de la tumeur primitive. Mathématiquement, on peut voir cette tumeur comme une population de cellules cancéreuses et utiliser les outils de la dynamique des populations pour la modéliser.

2.1.1.1. Les modèles de croissance globale

Dans cette partie, on s'intéresse à la croissance globale du cancer. Ici $n(t)$ désigne la taille de la tumeur (en volume ou en nombre de cellules) au temps t . Il

existe de nombreux modèles de croissance tumorale globale mais les deux modèles principaux, que nous retrouverons dans la suite de ce travail et que nous allons donc présenter ici, sont les modèles logistique et de Gompertz. Dans les deux cas, le modèle est basé sur un même principe : les cellules se reproduisent avec un taux de reproduction $R \in \mathbb{R}$ qui dépend de la place occupée par les cellules cancéreuses par rapport à la place disponible dans l'environnement K , appelée capacité d'accueil :

$$n'(t) = R(n(t))n(t)$$

Le modèle logistique ou de Verhulst (1804-1849) est donné par $R(n) = r \left(1 - \frac{n}{K}\right)$ qui est la façon la plus simple (car R est simplement affine) de modéliser le fait que la population peut se reproduire (i.e. $R > 0$) tant qu'elle est sous le seuil K mais qu'au delà, la population décroît (i.e. $R < 0$). L'équation logistique est donc

$$n' = r \left(1 - \frac{n}{K}\right) n \quad (2.1)$$

où r est le taux de reproduction des cellules dans un environnement totalement libre.

Le modèle de Gompertz (1779-1865) prend $R(n) = r \log\left(\frac{K}{n}\right)$ qui est moins naturel et qui amène surtout à des taux de croissance infini pour $n \rightarrow 0$. L'équation de Gompertz est donc

$$n' = r \log\left(\frac{K}{n}\right) n \quad (2.2)$$

où à nouveau r est un taux de reproduction.

Pour la modélisation de la croissance tumorale globale *in vivo*, le modèle de Gompertz est souvent préféré. Les taux de croissance infini en 0 ne sont pas un problème dans ce cas car les tumeurs ne sont détectées qu'après avoir atteint une taille minimum. La première utilisation du modèle de Gompertz en oncologie remonte à Laird en 1964 [Laird, 1964] et il a été largement utilisé depuis (Voir [Wheldon, 1988] pour une revue détaillée). La croissance tumorale globale peut cependant également être modélisée par de nombreux autres modèles. Dans la thèse de Niklas Hartung que j'ai co-encadrée avec Florence Hubert [21], nous nous sommes intéressés à calibrer un modèle de croissance métastatique ainsi que le modèle de croissance de la tumeur primaire à partir de données obtenues par bioluminescence sur des souris xénogreffées et à l'aide d'algorithmes SAEM (Stochastic Approximation Expectation Maximization) implémentés dans le logiciel Monolix [3]. On a retrouvé le fait que le modèle de Gompertz tronqué pour des tailles de tumeur petite, c'est à dire $R(n) = \min\left(r_{in\ vitro}, r \log\left(\frac{K}{n}\right)\right)$, était le plus adapté pour décrire la croissance globale d'une tumeur *in vivo*. Ce modèle a néanmoins plus de paramètres que le modèle de Gompertz simple ou le modèle logistique, mais dans le cas de calibration à partir d'expériences biologiques, le paramètre $r_{in\ vitro}$ peut être déterminé à l'avance à partir des temps de

doublement des cellules *in vitro*.

En revanche, pour étudier l'évolution spatiale d'une tumeur et en particulier sa vitesse de propagation, la zone où il y a très peu de cellules aux bords de la tumeur est prépondérante et un modèle de Gompertz simple ne peut être utilisé. Dans ce cas, on utilisera donc un terme KPP qui peut aussi bien représenter le modèle logistique que le modèle de Gompertz tronqué.

2.1.2. Les chimiothérapies

La recherche médicale sur les traitements du cancer est intense. De nombreux laboratoires cherchent à développer de nouvelles solutions thérapeutiques. Mon travail ne se place pas dans cet axe mais cherche plutôt à améliorer les moyens thérapeutiques déjà disponibles sur le marché médical.

Je me suis concentrée sur les chimiothérapies anti-cancéreuses qui forment souvent le principal traitement d'un cancer. Le principe de la plupart des chimiothérapies est simple : bloquer ou tuer les cellules en reproduction. On parle de chimiothérapie cytotoxique. Comme les cellules cancéreuses sont en reproduction permanente, c'est tout d'abord ces cellules qui sont tuées mais certaines cellules du corps humain sont aussi souvent en train de se reproduire ce qui entraîne des effets secondaires plus ou moins graves. Par exemple, les cellules des follicules pileux ont besoin de se reproduire très souvent, les chimiothérapies anti-cancéreuses vont donc faire tomber les cheveux. L'effet secondaire le plus grave concerne les cellules du système immunitaire. Ces cellules sont en permanence créées par division cellulaire dans la moëlle osseuse et leur durée de vie est assez courte. Les chimiothérapies vont donc provoquer la baisse éventuellement brutale du nombre de cellules immunitaires (on parle de leucopénie) mais une baisse trop importante de ces cellules entraîne une mort certaine. L'administration des chimiothérapies doit donc être faite avec beaucoup de prudence et les expérimentations pour modifier les schémas thérapeutiques sont toujours très délicates et soumises à des règles strictes.

En pratique clinique, la plupart des chimiothérapies est administrée par cycle de 14 à 21 jours. L'équipe médicale juge en fonction des résultats le nombre de cycle qu'un patient doit recevoir. Le cycle le plus classique consiste à administrer la dose la plus forte possible au début pour éliminer un maximum de cellules cancéreuses avant qu'elles ne mutent davantage puis de laisser le patient au repos le reste du cycle pour que son système immunitaire puisse récupérer. On parlera là de cycle MTD pour "Maximum Dose Tolerated". Ce type de distribution est évidemment assez difficile à supporter pour le patient. Plusieurs essais d'autre type de cycle ont été fait. En particulier, de nombreux médecins se sont intéressés aux chimiothérapies métronomiques [[Hanahan et al., 2000](#)].

Pour ces chimiothérapies métronomiques, le cycle dure beaucoup plus longtemps (au moins 7 semaines) mais une dose plus faible de chimiothérapie est donné quotidiennement. Une courte pause peut être observée à la fin du cycle

puis on reprend la distribution de la chimiothérapie à une dose faible. Ces chimiothérapies ont tout d'abord été administrées de façon palliative mais plusieurs cas de guérison de patients jugés incurables avec les traitements MTD ont amenés les médecins à s'intéresser de plus près à ces thérapies. Malheureusement, la plupart des essais cliniques sur ces protocoles thérapeutiques a été arrêtée faute de résultats probants dans les premiers mois de l'essai. En effet, la loi interdit de poursuivre un essai clinique si un autre traitement est "plus efficace". Le problème est de savoir juger de l'efficacité d'une chimiothérapie au bout de quelques mois. Le repère le plus classique est de mesurer la taille de la tumeur à l'aide d'imagerie et de voir si cette tumeur a diminué ou non. Évidemment, dans le cas d'une chimiothérapie métronomique, les doses étant plus faibles, l'effet immédiat sur la tumeur est moindre que pour une chimiothérapie MTD. En revanche, une tumeur traitée par chimiothérapie MTD peut résister au traitement au bout de quelques mois mais cela ne se voit pas dans les premiers résultats d'un essai thérapeutique. Les médecins ont donc fait évoluer les traitements. Actuellement, pour de nombreux cancers, le protocole prévoit un cycle de chimiothérapie MTD suivi d'une chimiothérapie métronomique. Ce protocole de traitement semble le plus efficace dans plusieurs types de cancer (800 publications indexées dans Pubmed, 200 essais cliniques publiés ou en cours). L'enjeu médical est désormais de déterminer la dose optimale pour ces chimiothérapies et de comprendre leurs mécanismes d'action [André et al., 2014]. Les expérimentations étant difficiles à mener, la modélisation mathématique peut permettre des avancées importantes.

Si on ne prend en compte que la croissance globale de la population de cellules cancéreuse $n(t)$, l'équation devient

$$n' = f(n) - \varphi(C)n$$

où f représente la croissance normale de la tumeur donc est une nonlinéarité de type KPP et φ représente l'effet du médicament sur la mort des cellules cancéreuse qui a priori est une fonction croissante de C . Le plus naturel est de prendre $\varphi(C) = \alpha C$ avec $\alpha > 0$ mais des seuils ou des effets nonlinéaires peuvent également être introduits. Dans le cas de traitements constants, il est clair que plus la dose sera élevée plus la tumeur sera diminuée voire éliminée et dans le cas d'une élimination, plus le traitement est important, plus la tumeur disparaîtra vite ce qui conforte l'idée que les traitements MTD sont les plus efficaces.

Cependant une tumeur n'est pas uniquement composée de cellules cancéreuses. Il y a aussi des vaisseaux sanguins, des cellules immunitaires qui tentent de lutter contre le cancer, des cellules saines... Et même les cellules cancéreuses au sein de la tumeur ne sont pas homogènes : elles ne réagissent pas toutes autant au traitement, elles ont des vitesses de croissances différentes, etc. La suite de ce travail se consacre à comprendre l'effet de chimiothérapies métronomiques sur l'ensemble des éléments qui composent la tumeur et si possible à optimiser la distribution de la chimiothérapie en fonction de ces éléments.

2.1.3. Un modèle spatial de croissance tumorale avec prise en compte de chimiothérapie cytotoxique

Dans la thèse de Benjamin Contri [20] que j'ai co-encadrée avec François Hamel, nous nous sommes intéressés à l'influence du schéma d'administration de la chimiothérapie sur l'efficacité du traitement en ne prenant en compte que l'effet cytotoxique sur les cellules cancéreuses de ces chimiothérapies mais en considérant également la propagation spatiale des tumeurs. Nous n'avons cependant considéré que des tumeurs homogènes intégralement constituées de cellules cancéreuses. Nous avons également supposé que les cellules tumorales envahissent le tissu sain alentour par diffusion. Si $u(t, x)$ représente la densité de cellules cancéreuses au point x et au temps t , nous avons donc étudié l'équation de réaction-diffusion :

$$u_t - u_{xx} = f^T(t, u), \quad t \in \mathbb{R}, x \in \mathbb{R}, \quad (2.3)$$

où $f^T : \mathbb{R} \times \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ représente la croissance tumorale soumise à une chimiothérapie

$$f^T(t, u) = g(u) - m^T(t)u, \quad (2.4)$$

avec g de type KPP (que ce soit un Gompertz tronqué ou un terme logistique) et m une fonction périodique ou asymptotiquement périodique de période T , la période représentant la durée du cycle de chimiothérapie. On obtient donc une équation de réaction-diffusion périodique en temps.

L'étude des équations de réaction-diffusion en milieu hétérogène a commencé par les équations hétérogènes en espace

$$u_t - u_{xx} = f^L(x, u), \quad t \in \mathbb{R}, x \in \mathbb{R}, \quad (2.5)$$

où f est une fonction L -périodique en espace et la diffusion est supposée homogène en espace. Leur étude débute en 1979 avec les travaux de Freidlin et Gertner [Gertner and Freidlin, 1979] qui considèrent une nonlinéarité de la forme $f(x, u) = u(\mu(x) - u)$, où μ est une fonction périodique. Dans leur article, ils étendent les propriétés d'expansion vérifiées dans le cas KPP homogène. En général, lorsque la nonlinéarité n'est pas homogène, il n'existe plus de front plan solution de (2.5). Pour de telles équations, Shigesada, Kawasaki et Teramoto en 1986 dans [Shigesada et al., 1986] et Xin en 1991 dans [Xin, 1991] définissent en parallèle une notion plus générale que les fronts plans : les fronts pulsatoires.

Définition 2.1.1. Un front pulsatoire connectant 0 et 1 pour l'équation (2.5) est une solution $u : \mathbb{R} \times \mathbb{R} \rightarrow [0, 1]$ telle qu'il existe $c \in \mathbb{R}$ et une fonction $U : \mathbb{R} \times \mathbb{R} \rightarrow$

$[0, 1]$ vérifiant

$$\begin{cases} u(t, x) = U(x, x - ct), & t \in \mathbb{R}, x \in \mathbb{R}, \\ U(\cdot, -\infty) = 1, U(\cdot, +\infty) = 0, & \text{uniformément sur } \mathbb{R}, \\ U(x + L, \xi) = U(x, \xi) & x \in \mathbb{R}, \xi \in R. \end{cases}$$

Dès lors, l'existence et les propriétés de tels fronts ont été prouvées pour divers types de nonlinéarités. On peut citer entre autres [Berestycki et al., 2005a, Berestycki et al., 2005c, El Smaily, 2011, Hudson and Zinner, 1995, Liang and Zhao, 2010] dans le cas KPP et [Ding et al., 2017, Fang and Zhao, 2015] dans le cas bistable. Concernant la propagation de fronts, Berestycki, Hamel et Roques ont prouvé dans [Berestycki et al., 2005b] que dans le cas où la nonlinéarité est de type KPP, selon le signe de la valeur propre principale de l'opérateur intervenant dans (2.5) linéarisé en zéro, il existe ou non une solution strictement positive périodique de (2.5). Dans le cas où celle-ci existe, les auteurs prouvent qu'elle envahit tout l'espace au cours du temps.

Pour les équations hétérogènes en temps comme (2.3), Alikakos, Bates et Chen étendent en 1999 dans [Alikakos et al., 1999] la notion de front pulsatoire définie dans le cadre périodique en espace au cas périodique en temps.

Définition 2.1.2. Un front pulsatoire connectant 0 et 1 pour l'équation (2.3) est une solution $u : \mathbb{R} \times \mathbb{R} \rightarrow [0, 1]$ telle qu'il existe $c \in \mathbb{R}$ et une fonction $U : \mathbb{R} \times \mathbb{R} \rightarrow [0, 1]$ vérifiant

$$\begin{cases} u(t, x) = U(t, x - ct), & t \in \mathbb{R}, x \in \mathbb{R}, \\ U(\cdot, -\infty) = 1, U(\cdot, +\infty) = 0, & \text{uniformément sur } \mathbb{R}, \\ U(t + T, \xi) = U(t, \xi) & t \in \mathbb{R}, \xi \in R. \end{cases}$$

Alikakos, Bates et Chen prouvent dans [Alikakos et al., 1999] l'existence, l'unicité et la stabilité globale de fronts pulsatoires solutions du système (2.3) pour des nonlinéarités hétérogènes en temps de type bistable. Leur résultat d'existence est étendu par Fang et Zhao dans [Fang and Zhao, 2015] lorsque la fonction inconnue est du type $u : \mathbb{R} \times \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^n$, avec $n \in \mathbb{N}^*$. Notons que les travaux de Fang et Zhao concernent des équations beaucoup plus générales que celles mentionnées ici. Toujours pour des nonlinéarités de type bistables, mais de natures différentes de celles considérées dans [Alikakos et al., 1999], Shen dans [Shen, 1999a, Shen, 1999b] définit et prouve l'existence de fronts pulsatoires dans le cadre d'un environnement presque périodique. Revenons sur le fait que les nonlinéarités considérées dans les travaux de Shen et d'Alikakos, Bates et Chen sont toutes qualifiées de bistables alors qu'elles ne satisfont pas les mêmes hypothèses. En fait, les fonctions sur lesquelles les auteurs travaillent généralisent toutes la notion de nonlinéarité bistable homogène, mais en des sens différents. Dans les deux visions, les fonctions f^T vérifient $f^T(\cdot, 0) = f^T(\cdot, 1) = 0$

sur \mathbb{R} . Shen suppose qu'il existe une fonction $\theta : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ telle que

$$\begin{cases} \forall t \in \mathbb{R} & f^T(t, \theta(t)) = 0, \\ \forall t \in \mathbb{R} \forall u \in]0, \theta(t)[& f^T(t, u) < 0, \\ \forall t \in \mathbb{R} \forall u \in]\theta(t), 1[& f^T(t, u) > 0. \end{cases}$$

Alikakos, Bates et Chen imposent à la nonlinéarité que les valeurs propres principales associées aux états 0 et 1 soient toutes les deux strictement positives, et qu'il existe une unique solution T -périodique $w : \mathbb{R} \rightarrow]0, 1[$ à l'équation $y' = f(t, y)$ vérifiant $\frac{1}{T} \int_0^T \partial_u f(s, w(s)) ds < 0$. Fréjacques dans [Fréjacques, 2005] montre l'existence de fronts pulsatoires pour des non-linéarités hétérogènes en temps de type monostable et combustion. Liang et Zhao [Liang and Zhao, 2010] montrent l'existence de fronts pulsatoires et des propriétés de propagation de perturbations dans le cas monostable hétérogène en temps. L'originalité du travail de thèse de Benjamin Contri est que les nonlinéarités peuvent changer de "type" au cours du temps et être bistable à certains temps puis KPP à d'autre. Son travail demande simplement à la linéarité d'être bistable ou monostable en moyenne ce qui se définit à travers la valeur propre principale de l'opérateur linéarisé autour d'un équilibre. Ce point est essentiel pour pouvoir étudier les nonlinéarités issues des modèles de cancer.

Dans la première partie de la thèse de Benjamin Contri publiée dans l'article [Contri, 2016], nous avons étudié l'existence, l'unicité, la monotonie et la stabilité des fronts pulsatoires pour des équations bistables en moyenne. Ces travaux pourraient être utiles pour étudier un traitement du cancer par immunothérapie mais la confrontation des résultats avec des spécialistes de ce type de thérapie n'a pour l'instant pas eu lieu. L'existence de front pulsatoire est le point le plus délicat et dans la thèse nous n'avons pu obtenir que l'existence pour des petites périodes ou pour des perturbations d'équations pour lesquelles on connaît déjà l'existence d'un front pulsatoire. Nous avons également exhibé un cas de nonlinéarité périodique pour laquelle il n'existe pas de front pulsatoire alors qu'elle est construite comme oscillant entre 2 nonlinéarités homogènes en temps pour lesquelles il existe bien des fronts progressifs. Les conditions générales sous lesquelles il existe ou non un front pulsatoire restent à ma connaissance toujours un problème ouvert.

Dans la deuxième partie de la thèse de Benjamin Contri publiée dans l'article [Contri, 2018], nous nous sommes intéressés plus spécifiquement à l'influence du protocole de chimiothérapie sur la croissance du cancer.

2.2. Vitesse de propagation des fronts pulsatoires périodiques en temps : non influence du protocole

Cette partie résume les résultats obtenus dans l'article [Contri, 2018] qui fait partie de la thèse de Benjamin Contri [20] que j'ai co-encadrée avec François Hamel. Elle concerne l'optimisation de chimiothérapies cytotoxiques.

Nous nous sommes intéressés à l'influence du protocole d'administration sur l'efficacité de la chimiothérapie en ne considérant que ses effets cytotoxiques sur les cellules cancéreuses. On considère donc une équation de réaction diffusion périodique en temps (2.3) où T est la période, autrement dit la durée du cycle de chimiothérapie.

Nous avons étudié différents types de nonlinéarités f^T correspondant à différentes situations médicales. À chaque fois, nous nous sommes intéressés à l'existence, l'unicité et la propagation de fronts pulsatoires. Les preuves sont basées sur des principes du maximum et l'étude de la valeur propre principale du linéarisé en 0 et inspirées de [Berestycki et al., 2005b, Nadin, 2011].

2.2.1. Influence du temps de repos sur l'efficacité du traitement

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à l'influence du temps de repos sur l'efficacité du traitement en prenant une nonlinéarité $f(t, u) = g(u) - m^T(t)u$ où g est de type KPP et m^T est définie par

$$m^T = \begin{cases} \varphi & \text{sur } [0, 1[, \\ 0 & \text{sur } [1, T[, \end{cases} \quad (2.6)$$

avec $\varphi : [0, 1] \rightarrow \mathbb{R}^+$ une fonction régulière qui vérifie $\varphi(0) = \varphi(1) = 0$ et qui représente l'efficacité du traitement sur la tumeur. Le traitement est suivi d'un temps de repos d'une durée $T - 1$ puis le cycle de chimiothérapie suivant reprend. On suppose que le traitement est efficace sans temps de repos donc que $g'(0) - \int_0^1 \varphi < 0$ et on étudie donc l'existence ou non de front pulsatoire. Nous avons établi l'existence d'un temps limite

$$T^* = \frac{\int_0^1 \varphi}{g'(0)} > 1$$

tel que pour des temps de repos vérifiant $T < T^*$, il n'existe pas de front pulsatoire et la tumeur guérit donc avec une vitesse de décroissance qui augmente quand T diminue. En revanche, pour $T > T^*$, la tumeur croît et envahit l'es-

pace à une vitesse qui augmente avec T et tend vers la vitesse de croissance sans traitement pour $T \rightarrow +\infty$. Ces résultats, bien que délicats à établir au niveau mathématique, sont conformes à l'intuition et aux résultats médicaux.

Nous nous sommes ensuite intéressés à un modèle un peu plus réaliste de chimiothérapie en supposant que m^T n'est plus exactement périodique mais seulement asymptotiquement périodique. En effet, si on suppose simplement que le traitement suit un modèle de pharmacocinétique (qui étudie et modélise les différents transports et/ou modifications que doit subir le traitement avant d'atteindre sa cible) classique, alors m^T est solution d'une équation différentielle avec une source périodique et m^T n'est donc plus périodique mais seulement asymptotiquement périodique. De même, nous avons regardé l'effet d'une mauvaise observance du traitement (retards et/ou modifications d'une des doses par rapport au protocole théorique établi par le médecin) en prenant $f^T(t, u) = g(u) - m^T(t)u + \varepsilon p(t, u)$ avec ε proche de 0. Dans les deux cas, les résultats suivent là aussi l'intuition médicale puisque, du moment que ε est proche de 0, les résultats du traitement sont inchangés et dépendent uniquement du temps de repos.

2.2.2. Influence de l'administration du traitement sur son efficacité pour une période fixée

Enfin, nous nous sommes intéressés à l'influence de l'administration du traitement pour une durée de cycle de chimiothérapie fixée ce qui signifie que nous avons regardé une nonlinéarité $f^T(t, u) = g(u) - m_\tau^T(t)u$ où τ désigne la durée sur laquelle est réparti le traitement au cours du cycle de durée T . On prend donc $m_\tau^T : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^+$ une fonction T -périodique vérifiant

$$m_\tau^T(t) = \begin{cases} \frac{1}{\tau} \varphi\left(\frac{t}{\tau}\right) & \text{pour } t \in [0, \tau[, \\ 0 & \text{pour } t \in [\tau, T[, \end{cases} \quad (2.7)$$

où φ vérifie les mêmes hypothèses qu'à la partie précédente. La dose totale de chimiothérapie reste inchangée mais les chimiothérapies MTD où la dose totale est administrée dans les premiers jours correspond à $\tau > 0$ petit, alors que les chimiothérapies métronomiques où la dose est répartie sur la totalité du cycle correspondent à τ proche de T . En réalité, la dose totale administrée pour une chimiothérapie métronomique est également un peu plus forte car mieux supportée par le patient mais nous ne l'avons pas pris en compte dans cette étude.

Au niveau mathématique, on a montré que la répartition du traitement au cours du cycle de chimiothérapie ne modifie pas l'efficacité ou la non-efficacité du traitement. La seule chose qui évolue en fonction de τ , c'est le profil asymptotique du front pulsatoire. Ainsi dans le cas où le traitement est inefficace, plus τ sera proche de 0, c'est à dire dans le cas d'une chimiothérapie MTD, plus le

nombre de cellules cancéreuses sera important mais la vitesse de progression spatiale du cancer restera la même.

2.3. Limites et perspectives

Les études menées sur les chimiothérapies métronomiques montrent des résultats différents. En particulier, des chimiothérapies métronomiques peuvent être efficaces alors que les chimiothérapies MTD avaient échoué. Si la dose totale des chimiothérapies métronomiques est souvent plus élevée que celles des chimiothérapies MTD, la raison de cette efficacité des chimiothérapies métronomiques est plutôt à chercher ailleurs et ne peut pas simplement s'expliquer par leur effet cytotoxique sur les cellules cancéreuses. Une des explications possibles est l'effet de ces chimiothérapies sur la résistance au traitement que je présente dans la partie suivante.

Il serait néanmoins intéressant de vérifier que l'hétérogénéité de l'espace couplé avec la périodicité en temps ne modifie pas ces résultats. Les fronts pulsatoires forment un sujet de recherche très actif mais la périodicité en temps couplé avec une hétérogénéité (non périodique) en espace n'est pour l'instant pas traitée à ma connaissance.

On pourrait aussi étudier les fronts pulsatoires pour des systèmes de réaction-diffusion car les cellules tumorales sont entourées et donc en compétition avec le tissu sain. Il y a aussi des phénomènes de compétition avec le système immunitaire dans le cadre des immunothérapies qui sont en plein développement actuellement.

3. Propagation d'une terrasse de fronts : croissance d'une tumeur hétérogène

Ce chapitre reprend les résultats de la thèse de Cécile Carrère que j'ai co-encadré avec Assia Benabdallah [19].

3.1. Un modèle de croissance tumorale hétérogène centré sur la résistance à la chimiothérapie

3.1.1. Des expériences *in vitro*

En 2013, Manon Carré du Centre de Recherche en Oncologie et Oncopharmacologie (CRO2, faculté de pharmacie de La Timone, Marseille) a mené des expériences *in vitro* pour comprendre la dynamique et les interactions des différentes sous-populations d'une tumeur devenant résistante à un traitement par chimiothérapie [1].

3.1.1.1. Deux hypothèses pour expliquer l'apparition de résistance

Les raisons de l'apparition de résistance à une chimiothérapie sont nombreuses. Une idée largement répandue est que la population de cellules cancéreuses exposée au traitement par chimiothérapie s'adapte à travers des mutations qui permettent aux cellules de devenir résistante au traitement. C'est effectivement le mécanisme qu'utilisent les biologistes pour créer des lignées cellulaires résistantes à une chimiothérapie donnée. Ils exposent les cellules cancéreuses tout d'abord à une très faible dose de chimiothérapie puis ils augmentent la dose très progressivement et les cellules s'adaptent à cet environnement et deviennent résistantes. Mais ce phénomène demande une exposition initiale très faible et très progressive, ce n'est pas du tout le cas quand on traite un patient par chimiothérapie. Pourtant de nombreuses tumeurs deviennent résistantes au traitement et c'est la cause principale d'échec des chimiothérapies.

L'hypothèse actuelle pour expliquer l'apparition de ces résistances repose plutôt sur la sélection de sous-populations résistantes [Ding et al., 2012]. Les cellules tumorales ayant la capacité de muter très facilement et la découverte d'un cancer nécessitant un certain temps, au début du traitement, le cancer est déjà composé de plusieurs "familles" de cellules cancéreuses chacune issue d'un clone tumoral (qui correspond à une mutation de la cellule initiale ayant engendré le

cancer). Ces différents clones ont des propriétés différentes et si le traitement est efficace sur un certains nombres de clones, il y a une forte probabilité qu'il existe des clones non sensibles au traitement. L'administration du traitement élimine alors toutes les cellules sensibles et sélectionne les cellules résistantes qui peuvent alors se développer et coloniser l'espace de façon incontrôlable. La tumeur est devenue résistante au traitement.

3.1.1.2. Les expériences de Manon Carré

Pour comprendre les relations entre les différents clones dans l'apparition des résistances, l'équipe de Manon Carré a réussi à créer différentes lignées cellulaires de différentes tumeurs sensibles ou résistantes à différentes chimiothérapies mais surtout, elle a réussi par transfection plasmidique à établir des lignées stablement fluorescentes (c'est à dire que les cellules filles sont aussi fluorescentes que les cellules mères) en rouge ou vert. Ce marquage permet la visualisation par microscopie des différentes lignées à tout moment. Ainsi l'équipe de Manon Carré a pu suivre des tumeurs composées de lignées sensible et résistante *in vitro* dans différentes conditions.

Les premières expériences de Manon Carré avaient pour but d'étudier la co-existence de cellules sensibles et résistantes aux traitements dans une même masse tumorale. Les deux populations ont donc été mis en co-culture dans des puits où les cellules sont adhérentes (la croissance se fait donc en 2 dimensions d'espace) pour mimer 3 types de situations :

- l'absence de chimiothérapie ;
- une chimiothérapie MTD, c'est à dire avec une concentration élevée de chimiothérapie dans le milieu de culture un jour par semaine ;
- une chimiothérapie métronomique, c'est à dire avec une concentration nettement plus faible mais maintenue en permanence dans le milieu de culture.

Les résultats expérimentaux pour des cellules d'une tumeur humaine du poumon (adénocarcinome pulmonaire) traitée par épothilone B sont visibles sur la figure 3.1.

Dans le cas sans traitement (figure 3.1a), le milieu cellulaire est changé tous les jours pour que les cellules ne manquent de rien et on constate que les cellules sensibles colonisent tout l'espace, les cellules résistantes ne parvenant pas à pousser et restant dans la zone d'incertitude de l'appareil de mesure. Dans le cas d'une chimiothérapie MTD (figure 3.1b), une concentration de 5nM est maintenue dans le milieu de culture un jour par semaine. A nouveau, le milieu cellulaire est changé tous les jours pour que les cellules ne manquent de rien. On constate alors que les cellules sensibles sont rapidement et totalement éliminées, laissant la place libre pour les cellules résistantes qui poussent et colonisent alors tout l'espace. Dans le cas d'un traitement métronomique, une concentration faible de chimiothérapie est maintenue en permanence dans le milieu de culture

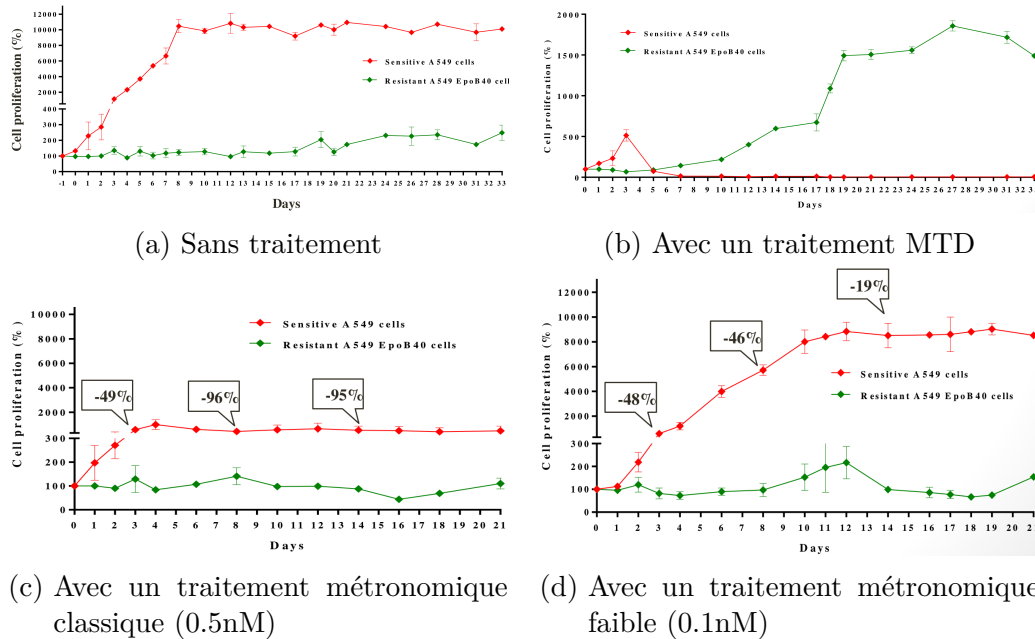


FIGURE 3.1. – Évolution *in vitro* des cellules sensibles (en rouge) et résistantes (en vert) au cours du temps pour différents traitements par épothilone B.

qui à nouveau est changé tous les jours pour que les cellules ne manquent de rien. Dans le cas où la concentration est de 0,5nM (figure 3.1c), le nombre de cellules sensibles est diminué de 95% par rapport au cas sans traitement mais les cellules résistantes ne parviennent pas à pousser. Pour une chimiothérapie métronomique à 0,1nM (figure 3.1d), les cellules résistantes ne parviennent toujours pas à pousser mais le nombre de cellules sensibles n'est diminué que de 19%. Ces expériences ont été reproduites en variant les conditions initiales, la couleur du marquage par fluorescences, les moyens de mesure, le type de culture (3D au lieu de 2D ou *in vivo*) mais dans tous les cas, les résultats sont similaires.

Ces expériences amènent plusieurs questionnements. Tout d'abord, comment se fait-il que les cellules résistantes n'arrivent pas à pousser en présence de cellules sensibles? Cela n'est pas lié à la vitesse de reproduction des cellules car séparément les deux lignées cellulaires ont les mêmes temps de doublement. D'autre part, on constate sur ces expériences que sans traitement ou avec traitement MTD, la tumeur envahit tout l'espace disponible ce qui correspondrait à la mort du patient dans la réalité. De plus la tumeur est devenue intégralement résistante dans le cas avec traitement MTD. En revanche, dans les cas de chimiothérapies métronomiques, la tumeur reste contrôlée en taille et surtout elle reste composée principalement de cellules sensibles. La maladie est donc stabilisée. Mais quelle est la dose optimale? Ces expériences nécessitant des mois de manipulations, il n'est pas possible de les reproduire une très grand nombre de

fois ! C'est pour répondre à ces questions que Manon Carré a voulu s'appuyer sur la modélisation mathématique.

Différents modèles de résistance à la chimiothérapie ont été développés depuis les années 70. L'un des modèles justifiant les pratiques médicales actuelles est un modèle stochastique [Goldie and Goldman, 1979] qui conclut qu'il vaut mieux donner un cocktail de chimiothérapies et le plus tôt possible pour limiter les risques de résistance. De nombreux modèles basés sur des systèmes dynamiques, des équations différentielles ou des équations aux dérivées partielles ont aussi été développés depuis [Birkhead et al., 1987, Panetta, 1996, Lorz et al., 2013].

3.1.2. Le modèle mathématique : importance de la répression des résistantes

Manon Carré et son équipe souhaitaient vérifier à l'aide d'expériences *in vitro* que les cellules sensibles avaient un réel effet répressif sur les cellules résistantes et que la différence de croissance observée sans traitement n'était pas liée à la simple lutte pour la place disponible. Pour cela, j'ai construit un modèle mathématique qui a permis de comparer les différentes situations et de diriger les expériences biologiques. Dans ce cas précis, il y a deux populations bien distinctes de cellules et aucun passage possible de l'une à l'autre, je suis donc partie sur un modèle de compétition un peu similaire à celui développé par Panetta [Panetta, 1996].

Le modèle mathématique reprend les faits suivants :

- Chaque type cellulaire peut grossir librement en l'absence de l'autre.
- La vitesse de croissance des sensibles est légèrement supérieure à celle des résistantes en co-culture.
- Les différents type cellulaires sont en compétition pour la place disponible dans le puits.
- La thérapie n'agit que sur les sensibles.
- Pour être efficace, la drogue doit entrer dans la cellule et être consommée.
- Il peut y avoir une action répressive des cellules sensibles sur les résistantes

Si $s(t)$ et $r(t)$ représentent le nombre de cellules (ou le signal émis par les cellules), respectivement sensibles et résistantes, au cours du temps et $C(t)$ représente la concentration en chimiothérapie dans le milieu de culture, on obtient un système d'équations différentielles de compétition

$$\begin{cases} s' = \rho_s s \left(1 - \frac{s+mr}{K}\right) - \alpha C s \\ r' = \rho_r r \left(1 - \frac{s+mr}{K}\right) - \beta sr \end{cases} \quad (3.1)$$

avec $\rho_s > 0$ (resp. ρ_r) les taux de reproduction des cellules sensibles (resp. résistantes), $K > 0$ la capacité d'accueil du milieu, $m > 0$, le rapport des tailles ou de signal émis entre cellules résistantes et sensibles et $\alpha > 0$ le coefficient

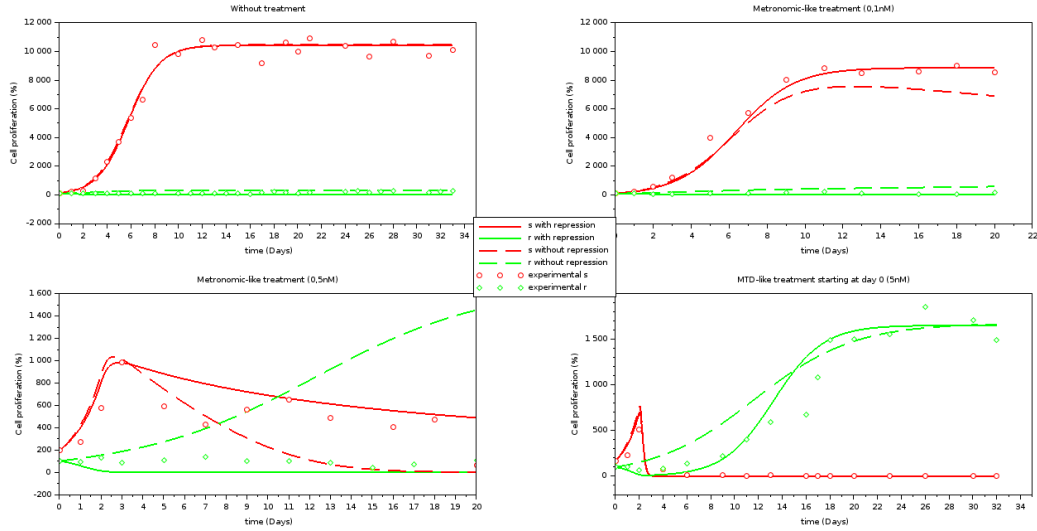


FIGURE 3.2. – Comparaison des courbes optimales obtenue en minimisant la distance aux données expérimentales pour les moindres carrés dans le cas $\beta = 0$ (i.e. sans répression, courbes pointillées) et dans le cas $\beta > 0$ libre (i.e. avec répression, courbes pleines).

d'efficacité de la chimiothérapie. Enfin $\beta \geq 0$ représente la répression des cellules sensibles sur les cellules résistantes. Prendre $\beta = 0$ revient donc à négliger l'action répressive des sensibles sur les résistantes. La question est donc de savoir si les résultats expérimentaux présentés à la partie précédente peuvent être retrouvé avec ce système où $\beta = 0$ ou si $\beta > 0$ est nécessaire. Les coefficients ρ_s , ρ_r , α , K et m peuvent être déterminés par une méthode de moindres carrés à partir des différentes expériences menées sur les différentes lignées cellulaires (cf la partie précédente). Sur la figure 3.2, les courbes obtenues dans les différentes situations avec ou sans répression sont présentées. On voit que la solution sans répression ($\beta = 0$) convient tout à fait pour le cas sans traitement et avec traitement MTD. En revanche, ce modèle ne simule par correctement la situation d'un traitement métronomique. Cependant, étant donné le nombre de mesures disponibles, une comparaison statistique des modèles ne m'a pas paru le plus pertinent. L'idée a plutôt été de déterminer des éléments qualitatifs qui permettent de faire la différence entre les deux situations et des expériences à mener pour permettre d'avoir les informations les plus significatives pour discriminer entre les deux modèles. J'ai donc mené une étude du comportement asymptotique du système et comparé les résultats selon que β est nul ou non dans différents cas.

Dans le cas sans traitement, on retrouve que quelque soient les valeurs des paramètres, un mélange de cellules sensibles et résistantes remplit l'intégralité du puits. En revanche, si il y a action répressive des sensibles sur les résistantes (i.e. $\beta > 0$), l'état d'équilibre correspond à un puits rempli par des cellules sensibles et les résistantes quasiment éliminées. S'il n'y a pas d'action répressive ($\beta = 0$), les

résistantes vont toujours augmenter (et jamais diminuer) mais elle augmentent d'autant plus qu'il y a de la place dans le puits donc elles augmentent davantage au début de l'expérience qu'à la fin de l'expérience. D'autre part, l'équilibre final entre sensibles et résistantes dépend des proportions initiales dans le puits. Pour avoir un résultat final autant en faveur des sensibles, il faut avoir une vitesse de croissance des sensibles nettement supérieure à celle des résistantes.

Dans le cas d'un traitement MTD, (c'est à dire un traitement "plus fort" que la vitesse de croissance des sensibles sans traitement), le système (β nul ou non) converge vers un équilibre où il n'y a plus que des résistantes qui remplissent tout le puits. Par contre :

- S'il n'y a pas d'action répressive des sensibles sur les résistantes, alors la reprise des résistantes est immédiate "dès qu'il y a de la place dans le puits". Qu'on traite immédiatement après l'ensemencement, qu'on ait attendu que les sensibles aient rempli le puits avant de traiter ou qu'on traite plus "doucement", les résistantes réoccupent la place à (très) peu près aussi rapidement et surtout immédiatement après le début de la baisse des sensibles.
- Si on considère une action répressive des sensibles, la reprise des résistantes peut être plus ou moins tardive selon "l'intensité de la répression" (c'est à dire selon la valeur de β) et pour n'importe quelle valeur de β non nul, les résistantes ne reprennent que quand les sensibles sont passées en dessous d'un seuil donc la reprise dépend du temps qu'on met à repasser sous ce seuil et donc du nombre de sensibles quand on commence le traitement ainsi que de "l'intensité" du traitement.

Pour une concentration C constante, on peut calculer explicitement l'équilibre qu'atteindra le système en fonction de cette concentration.

- Pour $\beta = 0$, dès que $C > 0$, le système évolue vers un équilibre où le puits est intégralement rempli par des résistantes. Et si $C = 0$, le puits est également rempli mais par un mélange résistantes-sensibles.
- Pour $\beta > 0$, il existe une concentration intermédiaire C_0 telle que si $C < C_0$, le système évoluera vers un équilibre intégralement composé de sensibles mais où le puits ne sera pas forcément rempli (la place dans le puits sera proportionnelle à la concentration C). Si $C > C_0$, alors le système évoluera vers un équilibre où les résistantes rempliront intégralement le puits.

Des simulations numériques de ces résultats qualitatifs sont présentés sur la figure 3.3. Suite à ces constatations théoriques et numériques, des expériences biologiques ont été menées sur le temps de reprise suite à un traitement MTD plus ou moins long ou plus ou moins fort. Ces expériences ont confirmé l'importance du terme de répression dans le modèle. Un article est en cours d'écriture pour un journal de biologie du cancer. Enfin, des expériences biologiques tentent à prouver que la répression des sensibles sur les résistantes passerait par une production importante de lactate mais ces résultats restent à confirmer.

Par l'étude asymptotique du modèle, j'ai aussi déterminé la dose constante optimale pour minimiser le nombre total de cellules cancéreuses dans l'état d'équi-

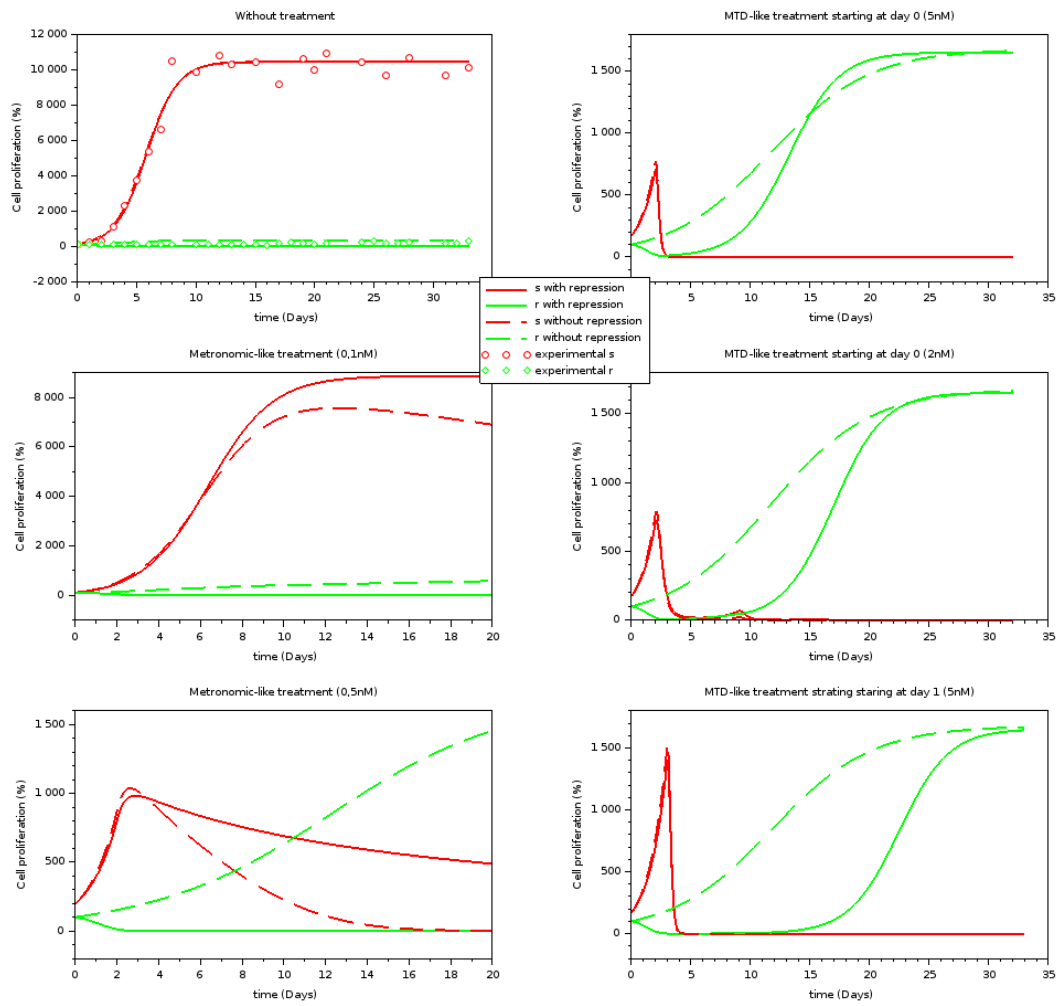


FIGURE 3.3. – Comparaison du comportement dans différentes situations dans le cas $\beta = 0$ (i.e. sans répression, courbes pointillées) et dans le cas $\beta > 0$ libre (i.e. avec répression, courbes pleines).

libre. Cette dose est d'environ 0,6 nM mais au delà de cette dose, l'état d'équilibre contenant uniquement des cellules sensibles devient instable et la tumeur bascule vers un état composé uniquement de cellules résistantes. Par conséquent, la dose de 0,5nM semble la plus adaptée pour diminuer la taille de la tumeur tout en étant sûr de maintenir l'hétérogénéité de la tumeur et en particulier de maintenir suffisamment de cellules sensibles.

Le modèle ayant été en partie validé, l'étape suivante a consisté à déterminer le traitement optimal.

3.2. Contrôle de la tumeur en préservant l'hétérogénéité

3.2.1. Un premier modèle de chimiothérapie

La thèse de Cécile Carrère que j'ai co-encadrée avec Assia Benabdallah [19] a porté sur l'optimisation du traitement par chimiothérapie dans le cadre des expériences de Manon Carré.

La première difficulté a porté sur la détermination de l'objectif. Que signifie "optimiser" le traitement? Par rapport à quel objectif? Quelles contraintes? Ces questions recouvrent un domaine de l'expertise médicale où les biologistes et médecins répondent sans difficulté "à l'intuition" si l'un ou l'autre des schémas est plus intéressants mais l'efficacité du traitement est fortement multifactoriel. Traduire cette "intuition" quantitativement n'est pas toujours aisé mais pourtant décisif.

En première approche [Carrère, 2017], nous avons basé notre travail sur le contrôle optimal du nombre total de cellules cancéreuses. Considérant le système (3.1), le contrôle est la concentration en chimiothérapie C et l'objectif est de minimiser $s+mr$. A l'aide du principe du maximum de Pontryagin, nous avons montré que si l'on souhaitait minimiser le nombre de cellules cancéreuses pour un jour donné, alors c'est un traitement "bang-bang" qu'il faudrait utiliser, plus précisément il faut commencer sans mettre de traitement au début puis mettre un traitement maximum les derniers jours avant la mesure. La date du début du traitement dépend des valeurs des paramètres mais peut être approchée numériquement. Cela ressemblerait à un traitement MTD et permettrait de faire quasiment disparaître la tumeur le jour de la mesure mais les quelques cellules cancéreuses restantes sont alors résistantes et quelles que soient les actions suivantes, la tumeur reprendrait et envahirait l'espace sans moyen d'action.

En pratique, il ne s'agit donc pas de minimiser la taille de la tumeur un jour donné mais plutôt de maintenir la tumeur à une taille petite pour tout temps. Pour pouvoir utiliser le principe du maximum de Pontryagin, nous avons donc choisi d'optimiser $s(T) + mr(T) + A \int_0^T (s^2 + mr^2)$ avec T la durée d'un cycle de

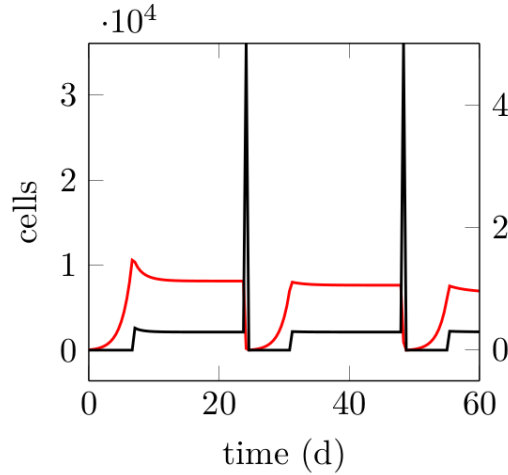


FIGURE 3.4. – Evolution de la taille totale de la tumeur (en rouge, échelle de gauche) et traitement optimal (en noir, échelle de droite) obtenu par optimisation numérique des temps de transition d’une phase à l’autre.

chimiothérapie suffisamment grand et A un coefficient positif. L’intégrale dans la fonction objectif permet de prendre en compte la taille de la tumeur à tout temps du cycle, le carré pénalisant davantage les grosses tumeurs. Le principe du maximum de Pontryagin affirme alors que le traitement optimal peut être composé de 3 phases : un repos sans traitement, suivi d’une phase avec une faible dose puis une dernière phase à dose maximale. Médicalement, le temps de repos correspondrait au temps avant la découverte de la tumeur. Numériquement, nous avons alors déterminé les temps optimaux de passage d’une phase à l’autre. Le schéma thérapeutique obtenu est présenté sur la figure 3.4

Ce schéma a ensuite été testé biologiquement. Malheureusement les résultats n’ont pas été probants car lorsque les cellules sensibles deviennent trop nombreuses, elles s’organisent en couches et réagissent alors moins bien au traitement. Ce point n’avait pas été pris en compte dans le modèle.

3.2.2. Quelques améliorations du modèle initial

Dans le cadre du stage de Master 1ère année de Joachim Bona-Pellissier, nous avons étudié un modèle prenant en compte cette réaction des cellules sensibles quand leur nombre approche de la capacité d’accueil. Les variables sont à nouveau $s(t)$ et $r(t)$ le nombre de cellules respectivement sensibles et résistantes et les équations deviennent

$$\begin{cases} s' = \rho_s s \left(1 - \frac{s+mr}{K}\right) - \alpha C \frac{s}{s+s_0} \\ r' = \rho_r r \left(1 - \frac{s+mr}{K}\right) - \beta sr \end{cases} \quad (3.2)$$

où s_0 est un paramètre relatif à l'effet de saturation du traitement par rapport aux cellules sensibles. Seul le terme d'action du médicament sur les sensibles a été modifié pour limiter l'effet du médicament quand le nombre de cellules sensibles devient grand. Toute la théorie développée dans la thèse de Cécile Carrère s'adapte à ce système, seules les valeurs numériques des temps de passage et des concentrations sont modifiées.

Avant de retourner à des expériences biologiques, j'ai également voulu modifier le modèle pour les petits nombres de cellules. En effet, en utilisant le théorème de Cauchy-Lipschitz, on montre que quelque soit l'action du médicament dans le modèle mathématique, il restera toujours des cellules sensibles et des cellules résistantes et en particulier, en cas d'arrêt du traitement, les cellules sensibles reprendront et élimineront les cellules résistantes. Cet élément est d'ailleurs utilisé pour les traitements "optimaux" dans le cas où on enchaîne plusieurs cycles de chimiothérapie : dans le modèle, si les cellules résistantes sont devenues trop nombreuses, il suffit de laisser pousser les cellules sensibles pour rétablir la situation. Or biologiquement, après une forte dose de chimiothérapie, il arrive souvent qu'il n'y ait plus aucune cellule sensible et ces stratégies optimales déterminées par le modèle mathématiques ne semblent donc pas réalistes. En revanche, on n'observe pas de disparition des cellules résistantes car lorsque leur nombre diminue fortement, elles se réorganisent et se maintiennent dans un état latent. Dans le cadre de l'"alternance recherche" de Marie Alexandre à l'école Centrale de Marseille, nous avons cherché à modifier le modèle pour prendre en compte la décroissance continue et irréversible des cellules sensibles quand elles deviennent peu nombreuses. Mon idée première était de mettre un terme de reproduction "bistable" du type

$$\begin{cases} s' = \rho_s s (s - \theta) \left(1 - \frac{s+mr}{K}\right) - \alpha C s \\ r' = \rho_r r \left(1 - \frac{s+mr}{K}\right) - \beta s r \end{cases}$$

où θ représente le seuil en dessous duquel les cellules sensibles n'arrivent plus à survivre, mais l'équilibre en cas de traitement faible ne correspond plus à la biologie. En particulier, l'état intermédiaire en cas de traitement faible devient instable. La modification du modèle est donc plus subtile, nous avons choisi d'utiliser le modèle

$$\begin{cases} s' = \rho_s s \left(1 - \frac{s+mr}{K}\right) \tanh\left(\frac{s-\theta}{\epsilon}\right) - \alpha C \frac{s}{s+s_0} \\ r' = \rho_r r \left(1 - \frac{s+mr}{K}\right) - \beta s r \end{cases} \quad (3.3)$$

où $\epsilon > 0$ est fixé et petit et s_0 est relatif à l'effet de saturation du traitement comme dans le modèle (3.2). L'étude théorique du modèle devient alors plus pénible mais tant que s nettement au dessus de θ , le système (3.3) est le même que (3.2) et les résultats se transportent en partie. Une étude numérique des traitements optimaux pour ce système (3.3) est en cours.

3.2.3. Autres approches du problème de contrôle optimal

Dans le cadre de sa thèse, Cécile Carrère a débuté une collaboration avec Hasnaa Zidani, pour profiter de son expertise sur les méthodes de programmation dynamique et les appliquer à l'optimisation de chimiothérapie. L'idée n'est plus de rendre la tumeur minimale à un ou plusieurs temps mais plutôt de maintenir la tumeur sous une certaine taille limite et si la tumeur est déjà trop grosse de la ramener dans la zone "supportable" en un temps minimal. Le cancer ne serait alors pas guéri mais deviendrait une maladie chronique. Les résultats (en cours de publications) montre alors que le traitement optimal dépend de la composition initiale de la tumeur. Dans le cadre médical où la tumeur est initialement composée majoritairement de cellules sensibles, il faut alors administrer un traitement maximal jusqu'à ramener la tumeur dans la zone "acceptable" puis administrer une dose intermédiaire pour maintenir la tumeur dans cette zone. On retrouve là les pratiques cliniques des équipes qui utilisent les traitements métronomiques qui commencent par administrer un cycle de chimiothérapie MTD avant de poursuivre avec une chimiothérapie métronomique. Ce modèle, une fois validé et ses paramètres estimés, pourrait servir pour optimiser le temps auquel passer du traitement MTD au traitement métronomique ainsi que la dose du traitement métronomique.

Pour poursuivre efficacement ce travail, la définition précise des objectifs et des contraintes du traitement est essentielle et demande une collaboration proche entre mathématiciens, biologistes et médecins.

L'étape suivante consiste également à considérer une combinaison de chimiothérapies et non plus un traitement unique, ce qui amène à des problèmes de contrôle optimal avec double commande. L'équipe de Marcello Delitala a déjà commencé à travailler sur une chimiothérapie couplée avec une immunothérapie et son influence sur la résistance au traitement [[Piretto et al., 2018](#)].

Un des défis est aussi d'appliquer les techniques du contrôle optimal aux équations aux dérivées partielles pour pouvoir prendre en compte un multitude de gène de résistance et/ou des traits continus avec un "degré de résistance" qui peut prendre toutes les valeurs entre 0 résistance et une résistance complète au traitement, c'est un des buts du travail de la thèse de Camille Pouchol sous la direction de Jean Clairambault, Michèle Sabbah et Emmanuel Trélat.

Enfin pour pouvoir répondre aux questions des biologistes, il faudrait considérer un modèle avec plus de types cellulaires, certains sensibles à certaines thérapies mais pas à d'autres, et ajouter le tissu sain.

Ce modèle global permet bien de représenter le comportement des cellules in vitro où l'espace est limité. La question qui s'est naturellement posée est de savoir comment se passe la compétition quand l'espace est illimité comme dans le cas d'une tumeur in vivo. Nous avons donc ajouter la dimension spatiale à notre modèle et essayer de comprendre comment contrôler la tumeur.

3.3. Existence de terrasses de fronts : influence de l'espace *in vivo*

3.3.1. Les systèmes de réaction-diffusion de type compétition

Dans l'article [Carrère, 2018] qui forme la deuxième partie de la thèse de Cécile Carrère, nous avons fait le choix d'ajouter un terme de diffusion au système (3.1) pour représenter les possibilités de migration des cellules. Après adimensionnement, le système devient

$$\begin{cases} \partial_t s - \delta_0 \Delta s = s(\alpha_0 - s - \gamma_0 r) \\ \partial_t r - \Delta r = r(1 - \beta_0 s - r) \end{cases} \quad (3.4)$$

où $\alpha_0, \beta_0, \gamma_0, \delta_0 > 0$ vérifient $1/\beta_0 < \alpha_0 < \gamma_0$. On obtient un système de réaction-diffusion où la croissance d'un cancer correspond à la propagation de la solution du système avec une donnée initiale à support compact. Pour étudier le comportement de ces solutions, il faut bien connaître les fronts progressifs solutions de (3.4) car la solution "tend" généralement rapidement vers l'un de ces fronts.

En l'absence de cellules résistantes ($r = 0$), on retrouve une équation scalaire de réaction-diffusion de type KPP et il y a donc existence de fronts progressifs reliant $(s, r) = (0, 0)$ à $(\alpha_0, 0)$. De même, pour $s = 0$, on a une équation de réaction-diffusion de type KPP pour r et donc l'existence de front progressifs reliant $(0, 0)$ à $(0, 1)$.

L'existence de fronts progressifs reliant $(\alpha_0, 0)$ et $(0, 1)$ pour le système (3.4) dans cette gamme de valeurs de paramètres a été étudié en détails par Y. Kan-On en 1995 [Kan-on, 1995]. Il a montré l'existence de fronts et a étudié la dépendance de la vitesse du front aux différents paramètres par une méthode de continuation. Cependant dans le cas d'une donnée initiale à support compact représentant l'initialisation d'une tumeur, les 3 équilibres $(0, 0)$, $(\alpha_0, 0)$ et $(0, 1)$ interviennent et le comportement de la solution n'est alors plus très clair.

L'étude des systèmes de réaction-diffusion en est encore à ses débuts car toutes les méthodes basées sur le principe du maximum (entre autres) deviennent inopérantes. Dans le cas présent, la situation est d'autant plus compliquée que certains fronts sont de type KPP et d'autres de type bistable, les méthodes pour les étudier étant différentes. Dans des cas où plusieurs équilibres interviennent, il peut en particulier y avoir création de terrasses c'est à dire que deux propagations successives relient différents équilibres à différentes vitesses. Les terrasses de fronts avait initialement été introduites par Fife et MacLeod en 77 [Fife and McLeod, 1977b] mais dans le cas d'une équation de réaction-diffusion scalaire et multistable. Les techniques introduites dans cet article sont basées sur le principe du maximum et ne peuvent s'adapter directement dans notre cadre. Les premiers à avoir montré l'existence de terrasses pour un système de réaction-diffusion sont Ducrot, Giletti et Matano en 2014 pour un système de

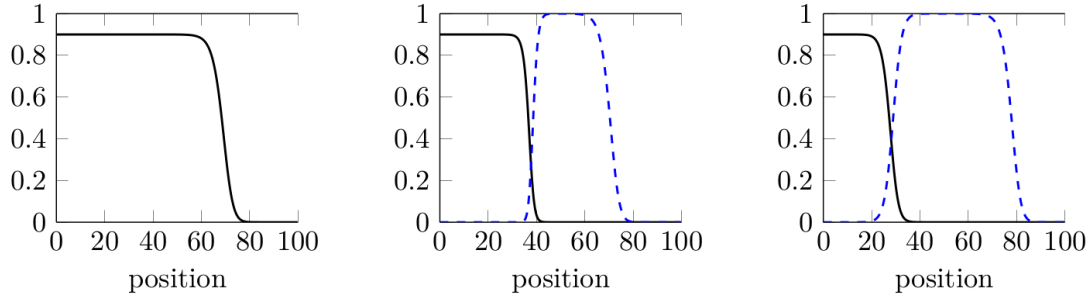


FIGURE 3.5. – Les cellules sensibles (noir, trait plein) et les cellules résistantes (bleu, trait pointillé) à différents temps. Après un petit temps de convergence, on observe un front reliant $(0,0)$ à $(0,1)$ suivi d'un front reliant $(0,1)$ à $(\alpha_0,0)$.

type proie-prédateur [Ducrot et al., 2014].

Les premières simulations numériques menées dans le cadre de la thèse de Cécile Carrère en 1 dimension d'espace ont montré qu'une terrasse de front pouvait effectivement apparaître (cf figure 3.5).

3.3.2. Existence de terrasses de fronts

Dans cette partie, $c_s = 2\sqrt{\delta_0\alpha_0}$ (resp. $c_r = 2$) est la vitesse minimale des fronts reliant $(0,0)$ à $(\alpha_0,0)$ (resp. $(0,1)$) et c_{sr} est la vitesse du front reliant $(0,1)$ à $(\alpha_0,0)$. Dans [Kan-on, 1995], Kan-On a prouvé $-c_r < c_{sr} < c_s$.

Dans l'article [Carrère, 2018], Cécile a prouvé le résultat de convergence vers une terrasse de fronts suivant :

Théorème 3.3.1. *Soit (s, r) une solution de (3.4) avec la condition initiale*

$$\begin{cases} s(0, x) = r(0, x) = 0 & \text{pour } x \geq 0 \\ 0 < \phi_m \leq s(0, x) \leq \phi_M < \alpha_0 & \text{pour } x < 0 \\ 0 < r(0, x) < 1 & \text{pour } x < 0 \\ r(0, x) = 0_{-\infty}(-xe^{x/2}) & \end{cases}$$

Alors pour $c > \max(c_s, c_r)$

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} \sup_{x > ct} |s(t, x)| + |r(t, x)| = 0,$$

Pour $c < c_{sr}$,

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} \sup_{x < ct} |s(t, x) - \alpha_0| + |r(t, x)| = 0,$$

et enfin dans le cas ou $c_{sr} < c_1 < c_2 < c_r$

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} \sup_{c_1 t < x < c_2 t} |s(t, x)| + |r(t, x) - 1| = 0.$$

La preuve repose sur un principe de comparaison (avec une sur-solution pour l'une des équations et une sous-solution pour l'autre) et est inspirée par [Ducrot et al., 2014] et [Fife and McLeod, 1977b] mais pour pouvoir appliquer le principe de comparaison, il faut travailler sur un système légèrement modifié avec $\alpha > \alpha_0$ tout d'abord puis $\beta < \beta_0$ ensuite.

L'existence de cette terrasse de front a de grandes conséquences sur le contrôle de la population résistante. Dans le cas global avec le modèle d'équations différentielles, le paramètre limitant l'administration de la chimiothérapie est la stabilité de l'équilibre composé uniquement de cellules sensibles. En effet, si la dose de chimiothérapie devenait trop forte, l'état composé uniquement de cellules sensibles devenait instable et la tumeur progressait alors vers un état composé uniquement de cellules résistantes. Dans le cas du modèle EDP, un deuxième paramètre limitant apparaît, c'est la capacité à envahir l'espace pour les cellules sensibles. En effet, même si la dose de chimiothérapie permet de rester dans une situation où les cellules sensibles éliminent les cellules résistantes, si la reproduction des cellules sensibles les empêche d'envahir suffisamment rapidement l'espace, alors les cellules résistantes pourront survivre en "précédant" l'arrivée des cellules sensibles, c'est à dire sur le pourtour de la tumeur. Le protocole optimal sera donc fortement modifié si on prend en compte l'aspect spatial.

Cependant, l'apparition de cellules résistantes sur les bords de la tumeur n'a pas été retrouvé expérimentalement pour l'instant mais comme précisé plus haut, les expériences in vitro ne permettent pas de voir l'évolution de la tumeur sur un grand temps (les expériences in vitro ne peuvent excéder un à 2 mois).

3.3.3. Discussion et perspectives

Le résultat précédent sur l'importance de l'aspect spatial dans le maintien d'une population de cellules résistantes peut paraître très négatif mais est fortement lié à la façon dont est modélisée la diffusion. Sur ce point, plusieurs écoles s'affrontent. Le fait de modéliser la diffusion par un laplacien dans un domaine restreint peut se justifier mais dans un domaine infini et en particulier pour une équation de type monostable, le fait que la solution devienne strictement positive en tout point pour tous temps strictement positif même si la donnée initiale était localisée pose problème et peut avoir beaucoup d'importance dans le fait que les résistantes arrivent à "doubler" les sensibles.

Une façon de modéliser la croissance tumorale est de supposer que le déplacement des cellules cancéreuses dépend uniquement de la pression exercée par les autres cellules qui se divisent [Bresch et al., 2009]. Mais dans le cadre de ses expériences in vitro, Manon Carré a aussi observé un mélange des différentes

lignées cellulaires et ce mélange pourrait être mieux rendu par une équation de réaction-diffusion posée dans un domaine à frontière libre avec diffusion à l'intérieur du domaine. Le premier problème est de déterminer le comportement de la frontière libre pour un système et non plus pour une seule espèce. Le but est ensuite d'étudier la propagation d'une tumeur hétérogène dans un domaine vide. Récemment, l'équipe de Y. Du a obtenu des résultats intéressants sur la vitesse de propagation pour un système de compétition-diffusion dans un domaine à frontière libre [Du et al., 2017] où une espèce dominante envahit une espèce native. Le problème est que la frontière limite la propagation de l'espèce invasive par rapport à l'espèce native alors que dans le cas du cancer, les cellules se mélangent mais c'est la propagation au sein du puits initialement vide qui nous intéresse. Ces résultats pourraient néanmoins permettre d'avancer sur le comportement de la solution du système de diffusion-compétition avec frontière libre pour une donnée initiale à support compact.

4. Exemples de fronts coopératifs : croissance d'une tumeur avec angiogénèse

Ce chapitre reprend les travaux des articles [6, 4].

4.1. Un modèle détaillé de croissance avec angiogénèse

Un des éléments pouvant expliquer l'efficacité des chimiothérapies métronomiques repose sur l'environnement tumoral plutôt que sur les cellules tumorales elles-mêmes, il s'agit de l'effet antiangiogénique des chimiothérapies cytotoxiques. Dans ce chapitre, je présente les résultats de mes travaux plus anciens [6, 4] portant sur ce sujet. Ces travaux, bien que plus anciens, portent sur des modèles plus complexes de croissance tumorale, c'est pourquoi je les présente maintenant. Le défaut de ces modèles plus complexes est qu'il est difficile de les utiliser pour optimiser les traitements mais ils ont néanmoins permis de mieux comprendre pourquoi les chimiothérapies métronomiques pourraient être plus efficaces.

4.1.1. L'angiogénèse tumorale

La croissance de la tumeur primaire passe par plusieurs phases. Au début, la tumeur est petite et les cellules cancéreuses vivent et se multiplient grâce à l'oxygène et aux nutriments qui diffusent depuis les vaisseaux sanguins environnants. Cette phase de croissance peut se maintenir jusqu'à 3 ou 4 mm de diamètre. Ensuite, certaines tumeurs restent latentes à cette taille et ne sont donc pas dangereuses mais d'autres activent la formation de nouveaux vaisseaux sanguins qui viennent les irriguer et leur permettent de poursuivre leur croissance. La création de vaisseaux sanguins est appelé angiogénèse.

Pour créer ces nouveaux vaisseaux, les cellules cancéreuses en manque d'oxygène (on parle d'hypoxie) secrètent des protéines appelées VEGF (pour Vascular Endothelial Growth Factor) qui viennent stimuler la multiplication des cellules endothéliales (les cellules qui composent la paroi des vaisseaux sanguins). Ces cellules endothéliales s'organisent ensuite en remontant le gradient de VEGF et forment des vaisseaux qui à terme peuvent irriguer la tumeur.

L'angiogénèse tumorale a été découvert dans les années 70 par J. Folkman qui a alors initié un changement radical dans la façon de penser les traitements

du cancer [Folkman, 1971, Folkman, 1972]. L'idée jusque là était d'agir directement sur les cellules cancéreuses malgré les nombreux effets secondaires des traitements. A partir de la découverte de l'angiogénèse tumorale, l'idée de lutter contre le cancer en agissant sur l'environnement tumoral s'est imposée. En donnant un traitement antiangiogénique (c'est à dire qui empêche l'angiogénèse), on peut espérer empêcher la croissance tumorale voire étouffer et tuer la tumeur. Ce raisonnement a amené à créer diverses chimiothérapies antiangiogéniques dont la plus utilisée est la Bevacizumab (Avastin) qui bloque l'action du VEGF. La modélisation mathématique s'est aussi emparée de la question (voir [Hahnfeldt et al., 1999, Byrne and Chaplain, 1995, Chaplain et al., 2006] par exemple).

Cependant pour pouvoir créer de nouveaux vaisseaux, les cellules endothéliales doivent se multiplier, or les chimiothérapies cytotoxiques empêchent la division cellulaire. Les chimiothérapies cytotoxiques classiques ont donc aussi un effet antiangiogénique. Une des idées pour expliquer l'efficacité à long terme des traitements métronomiques par rapport à des traitement MTD est que l'effet antiangiogénique est plus fort dans les traitements métronomiques et peut étouffer la tumeur à long terme. Dans [4], nous avons construit un modèle mathématique détaillé pour tester cette hypothèse.

4.1.2. Les équations du modèle

Dans le modèle de [4], nous avons adapté le modèle de croissance vascularisée d'un glioblastome (un type de tumeur du cerveau) de la thèse de Frédérique Billy sous la direction d'Emmanuel Grenier. La difficulté reposait sur la modélisation des vaisseaux sanguins. Dans la thèse de Frédérique Billy, les vaisseaux sanguins étaient "localisés" en certains points ce qui posait problème vu l'échelle du modèle. Nous avons donc choisi un modèle avec des variables qui représentent une densité de vaisseaux mais il est alors nécessaire de faire la différence entre vaisseaux en train de se construire et vaisseaux finis capables de transporter l'oxygène et les nutriments. Nous nous sommes alors inspirés d'un travail de d'Onofrio et Gandolfi [d'Onofrio and Gandolfi, 2004] qui étendait le modèle de Hahnfeldt et Folkman [Hahnfeldt et al., 1999]. Les variables considérées sont les suivantes :

O_2 La concentration relative (entre 0 et 1) en oxygène.

A_{ng} l'effet des facteurs pro-angiogéniques.

EC_a la densité en cellules endothéliales actives (c'est à dire qui forment des vaisseaux fonctionnels).

EC_{na} la densité de cellules endothéliales non actives (c'est à dire en reproduction mais pour lesquels les vaisseaux ne sont pas encore fonctionnels).

P la densité de cellules cancéreuses en prolifération.

Q la densité de cellules cancéreuses quiescentes (c'est à dire qui ne se multiplie plus, ici pour cause d'hypoxie)

D la densité de cellules saines.

D la densité de cellules mortes (saines ou tumorales).

v la vitesse de déplacement des cellules tumorales (lié uniquement à la multiplication cellulaire).

p la pression liée à la multiplication cellulaire

C la concentration en chimiothérapie.

et on fait les hypothèses biologiques suivantes

- Les cellules cancéreuses proliférantes se divisent continuellement et consomment de l'oxygène et des nutriments.
- En dessous d'une concentration seuil en oxygène, les cellules proliférantes deviennent quiescentes. Et en dessous d'un second seuil, les cellules quiescentes meurent. Les cellules saines meurent également s'il y a peu d'oxygène.
- Les cellules tumorales quiescentes stimulent la reproduction des cellules endothéliales non actives via la production d'agents pro-angiogéniques.
- Les cellules endothéliales passent d'actives à inactives en fonction de la quantité de facteur pro-angiogénique et passent d'inactives à actives quand elles sont assez nombreuses.
- Les cellules endothéliales actives permettent de distribuer l'oxygène qui diffuse librement dans le tissu.
- la chimiothérapie tue des cellules tumorales proliférantes et des cellules endothéliales inactives mais les cellules tumorales proliférantes deviennent de moins en moins sensibles à la chimiothérapie en fonction de leur exposition au médicament c'est à dire de la dose totale qui a été administrée.
- Un point de l'espace ne peut pas héberger plus d'un certain nombre de cellules et une pression découle donc de la division cellulaire ce qui provoque la migration des cellules alentour.

Les actions prises en compte dans le modèle sont résumées sur le schéma 4.1.

On obtient les équations aux dérivées partielles suivantes

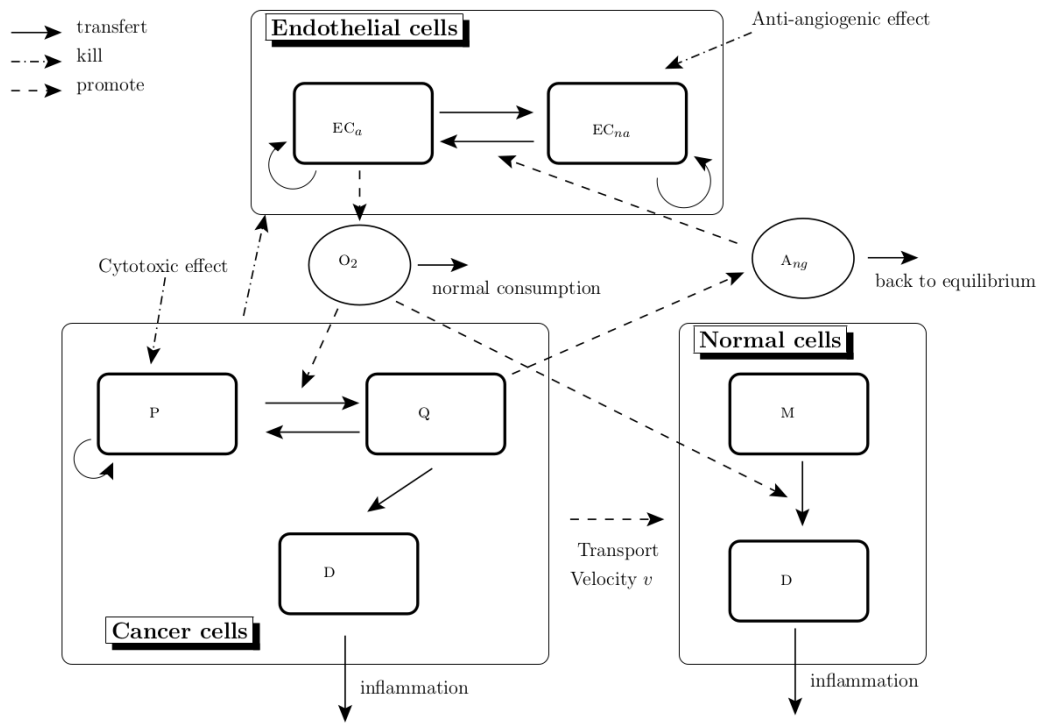
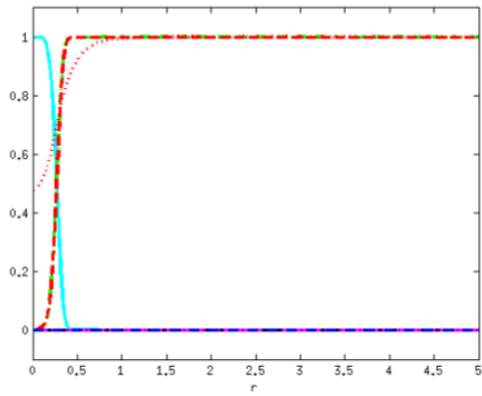


FIGURE 4.1. – Schéma du modèle de croissance avec angiogénèse

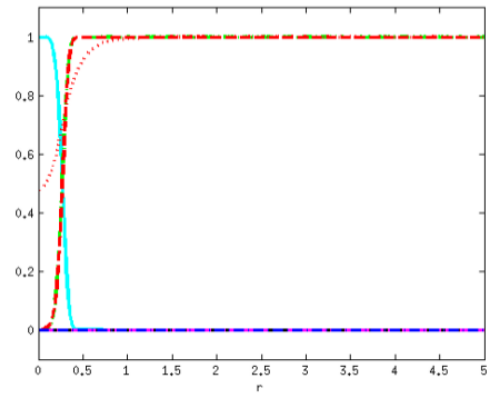
$$\begin{aligned}
0 &= D_O \Delta O_2 - \delta_O O_2 + \delta_O O_2^{max} EC_a \\
0 &= D_V \Delta A_{ng} + \alpha_V Q - \delta_V A_{ng} \\
\partial_t EC_a &= D_{EC} \Delta EC_a + \mu_{stab} \mathbf{1}_{EC_{na} + EC_a > EC_{min}} EC_{na} \\
&\quad - (\beta_{P,EC_a} P + \beta_{Q,EC_a} Q + \beta_{D,EC_a} D) EC_a \\
&\quad - \mu_{inst} Sig(A_{ng}, r_{A_{ng},EC}, s_{A_{ng},EC}) EC_a \\
&\quad + \alpha_{recol} EC_a (1 - (EC_{na} + EC_a)) \\
\partial_t EC_{na} &= \alpha_{EC} \mathbf{1}_{A_{ng} > s_{A_{ng},EC}} EC_{na} (1 - (EC_{na} + EC_a)) \\
&\quad + \mu_{inst} Sig(A_{ng}, r_{A_{ng},EC}, s_{A_{ng},EC}) EC_a \\
&\quad - \mu_{stab} \mathbf{1}_{EC_{na} + EC_a > EC_{min}} EC_{na} \\
&\quad - (\delta_{EC} + \beta_{P,EC_{na}} P + \beta_{Q,EC_{na}} Q + \beta_{D,EC_{na}} D) EC_{na} \\
&\quad - \eta_{EC} (C(t) - C_{min,AA})^+ EC_{na} \\
\partial_t P + \nabla \cdot (vP) &= \alpha_P P - \gamma_{PQ} f_-(O_2, h_{PQ}) P + \gamma_{QP} f_+(O_2, h_{QP}) Q \\
&\quad - \eta_{PE} e^{-\alpha_r expo(t)} (C(t) - C_{min,CT})^+ P \\
\partial_t Q + \nabla \cdot (vQ) &= \gamma_{PQ} f_-(O_2, h_{PQ}) P - \gamma_{QP} f_+(O_2, h_{QP}) Q - \gamma_{QD} f_-(O_2, h_{QD}) Q \\
\partial_t D + \nabla \cdot (vD) &= -\gamma_{DD} f_-(O_2, h_{DD}) D \\
\partial_t D + \nabla \cdot (vD) &= \gamma_{QD} f_-(O_2, h_{QD}) Q + \gamma_{DD} f_-(O_2, h_{DD}) D - \delta_{infl} O_2 D \\
v &= -\nabla p \\
-\Delta p = \nabla \cdot v &= \alpha_P P - \delta_{infl} O_2 D - \eta_{PE} e^{-\alpha_r expo(t)} (C(t) - C_{min,CT})^+ P
\end{aligned}$$

où $Sig(w, y, z) = \frac{w}{1 + e^{-y(w-z)}}$, $f_-(o, h) = \mathbb{1}_{o < h} (1 - \frac{o}{h})$, $f_+(o, h) = \mathbb{1}_{o > h} (\frac{o-h}{O_2^{max}-h})$ et $expo(t) = \int_0^t C(\tau) d\tau$.

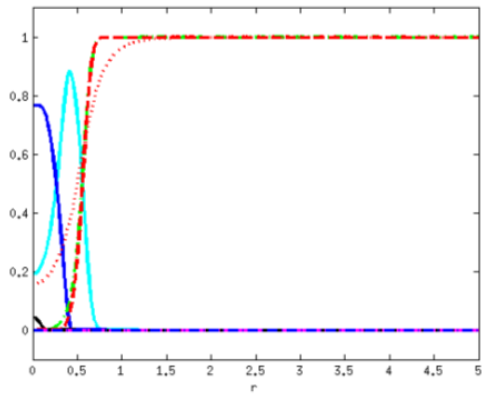
Nous avons résolu ce système par une méthode de volumes finis en supposant les solutions symétriques radialement et sur un domaine suffisamment large pour éviter des effets de bords sur la solution. Les valeurs des 37 paramètres (c'est beaucoup!) ont été déterminées d'après la littérature et de façon à respecter une base de faits biologiques. Nous avons ensuite pu étudier le modèle dans différentes situations. En particulier dans le cas sans traitement aucun, avec ce modèle, on retrouve que les tumeurs dont l'angiogénèse ne se fait pas stoppent leur croissance à 2 ou 3 mm de diamètre. En revanche, la tumeur continue de grandir et colonise tout l'espace si l'angiogénèse s'installe (cf figures 4.2 et 4.3). En terme de volume global de la tumeur, l'importance de la vascularisation sur la croissance tumorale est claire (cf figure 4.4). Sans vascularisation, la croissance de la tumeur est stabilisée.



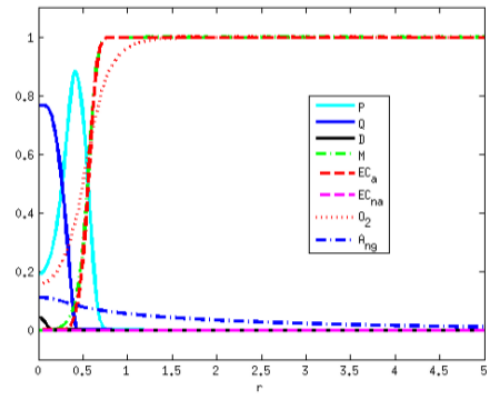
(a) $t = 4$ avascular



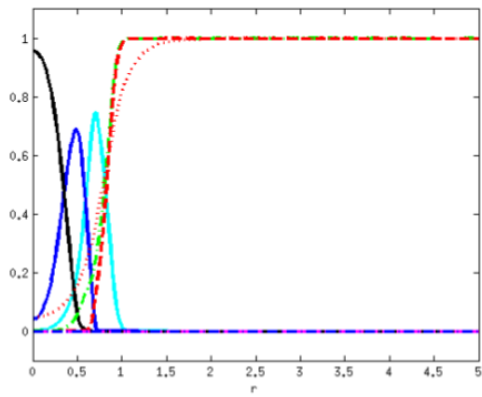
(b) $t = 4$ vascular



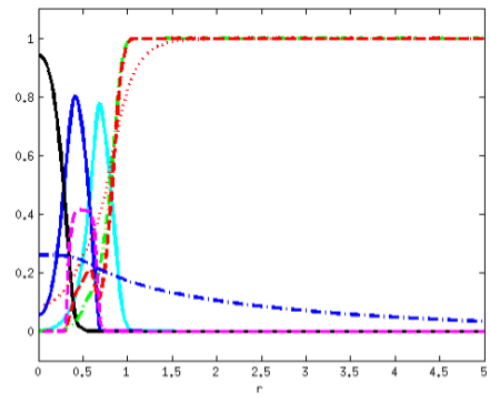
(c) $t = 7$ avascular



(d) $t = 7$ vascular

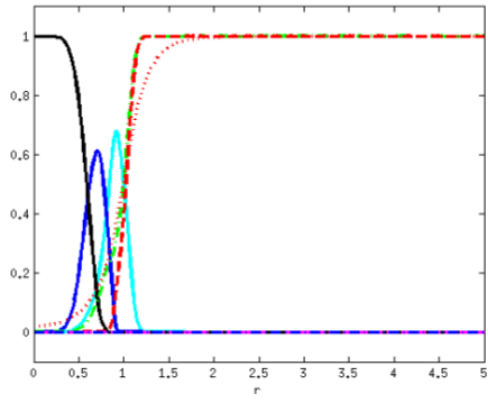


(e) $t = 10$ avascular

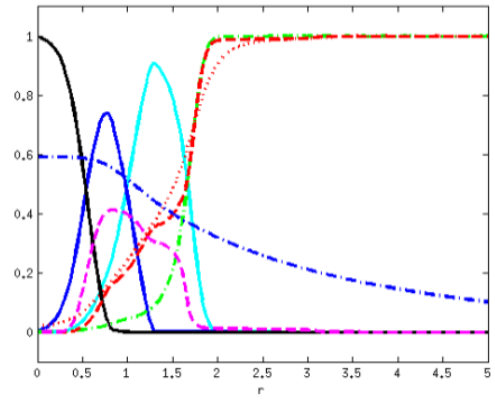


(f) $t = 10$ vascular

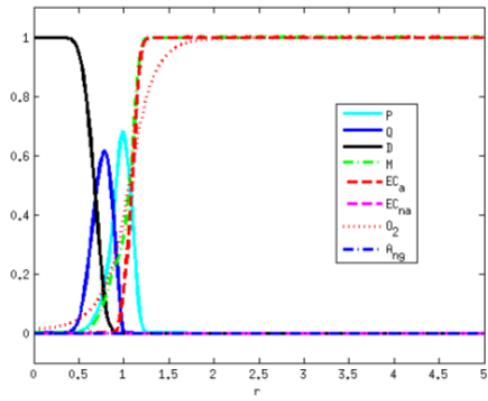
FIGURE 4.2. – Comparaison de la croissance avec (à droite) et sans angiogénèse (à gauche) pour une tumeur non traitée.



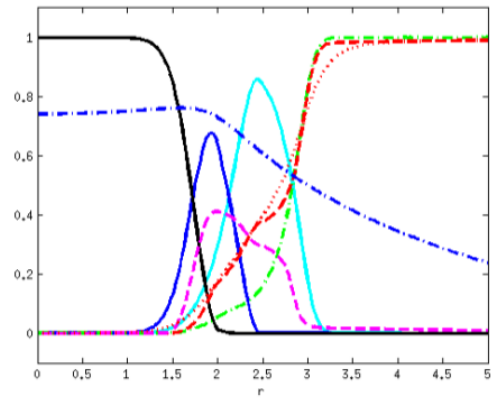
(g) $t = 15$ avascular



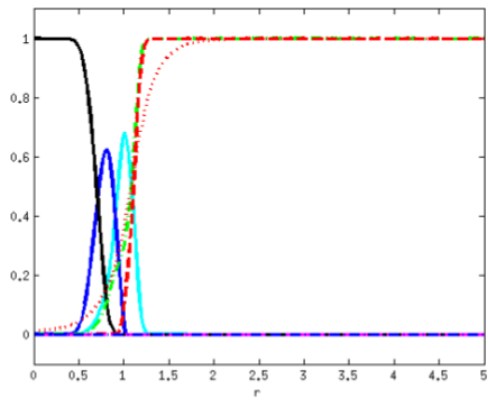
(h) $t = 15$ vascular



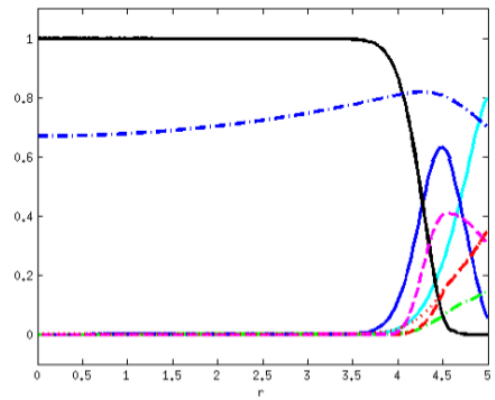
(i) $t = 20$ avascular



(j) $t = 20$ vascular



(k) $t = 30$ avascular



(l) $t = 30$ vascular

FIGURE 4.3. – Comparaison de la croissance avec (à droite) et sans angiogénèse (à gauche) pour une tumeur non traitée.

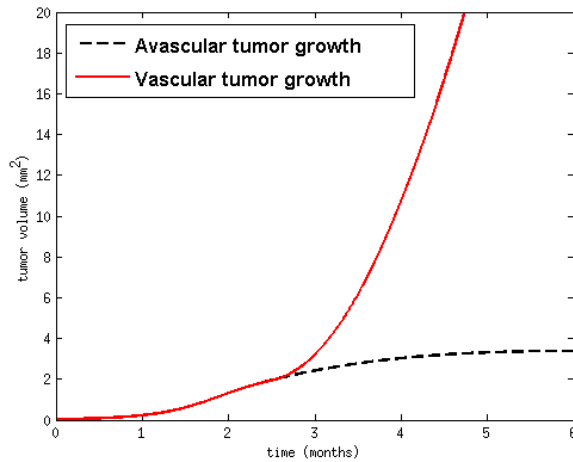


FIGURE 4.4. – Comparaison du volume tumoral en fonction du temps pour une tumeur “vascularisée” et “avascularisée”.

4.1.3. Comparaison de protocoles de chimiothérapie cytotoxique

A l’aide du modèle présenté ci-dessus, nous avons voulu comprendre l’effet des chimiothérapies métronomiques sur l’angiogénèse tumorale.

Les différents traitements simulés représentent une chimiothérapie par Temozolomide. Ils démarrent à la semaine 15. Le traitement MTD consiste en 5 injections de $200 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ les 5 premiers jours du cycle de 21 jours. On simule ici 12 cycles de traitement MTD ce qui est le maximum possible. Le protocole métronomique consiste en une dose de 65 ou $85 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ administrée oralement pendant 42 jours suivi de 7 jours de pause. Pour ces chimiothérapies métronomiques, le nombre de cycles n’est pas limité. Les résultats en terme de taille globale de la tumeur sont présentés sur la figure 4.5. On constate que la chimiothérapie MTD est la plus efficace à court terme mais à cause des phénomènes de résistance que les cellules tumorales mettent en place progressivement, le traitement MTD devient inefficace. L’effet antiangiogéniques de chimiothérapie MTD étant inexistant car le système vasculaire a le temps de récupérer et de croître durant la pause du traitement. En échange les traitements métronomiques n’ont quasiment aucun effet cytotoxique direct mais leur effet antiangiogénique (car les pauses sont rares et courtes) empêche la tumeur de croître. Cet effet antiangiogénique ne connaît pas de phénomène de résistance dans le modèle (et peu dans la réalité) et le traitement reste donc efficace et plus efficace que le traitement MTD sur le long terme.

Ce modèle a permis de vérifier les hypothèses sur l’efficacité antiangiogénique des chimiothérapies métronomiques mais étant donné le grand nombre de pa-

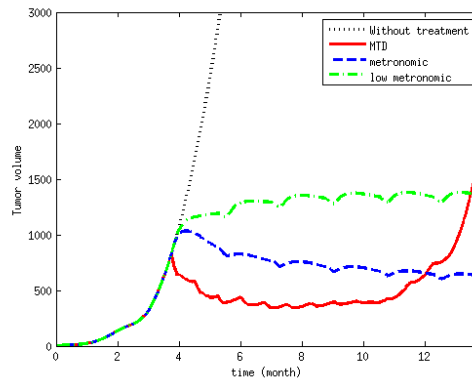


FIGURE 4.5. – Comparaison entre les protocoles MTD et métronomiques (85 mg/m²/jour pour le métronomique classique et 65 mg/m²/jour pour le métronomique bas).

ramètres, ce modèle ne peut être utilisé pour optimiser ou adapter les thérapies pour un cancer voir un patient donné.

4.2. Un modèle simplifié pour l'optimisation des thérapies couplées

Durant le stage de recherche de 1^{ère} année d'ENS d'Alice Erlinger que j'ai encadré avec Florence Hubert, nous avons développé un modèle phénoménologique de croissance tumorale permettant d'optimiser les traitements couplés cytotoxiques et antiangiogéniques. Ces résultats ont été publiés dans la note [6].

4.2.1. Un modèle global de thérapie cytotoxique et anti-angiogénique

La découverte du phénomène d'angiogenèse tumorale par J. Folkman [Folkman, 1971] en 1971 a permis la mise en place de traitements antiangiogéniques des cancers et préfigure l'avènement des thérapies dites ciblées, au début des années 2000. Ces traitements sont généralement administrés en parallèle avec un ou plusieurs agents cytotoxiques classiques. Les agents cytotoxiques inhibent la réplication tumorale en induisant une mort cellulaire. Les antiangiogéniques, en interférant avec les voies de signalisation impactant sur la formation de néo-vaisseaux, diminuent l'apport de nutriments et d'oxygène à la tumeur et limitent ainsi sa croissance. En combinant les deux, on peut espérer avoir un effet synergique. Toutefois, en pratique clinique, les associations thérapies ciblées/cytotoxiques reposent, dans leurs modalités d'administration, essentiellement sur des considérations pratiques et logistiques liées au protocole chimiothérapeutique choisi

et à la présence effective du patient dans le service. Or, en affectant la vasculature tumorale, il n'est pas impossible qu'un traitement antiangiogénique freine également le bon accès au site d'action des cytotoxiques co-administrés. Dans ce contexte, on peut émettre l'hypothèse qu'il existe une modalité optimale d'association entre ces deux types de traitements. Nous avons proposé un modèle mathématique qui permet de rendre compte globalement de l'état du réseau vasculaire de la tumeur (influencé par le traitement antiangiogénique) sur l'apport et donc l'efficacité des médicaments. Il est centré sur les équations suivantes :

$$\begin{cases} \frac{dn}{dt}(t) &= \lambda n(t) \log\left(\frac{s(t)}{n(t)}\right) - kq(t)s(t)C(t)n(t) \\ \frac{ds}{dt}(t) &= \chi u(t) - \tau s(t) \\ \frac{du}{dt}(t) &= -\chi u(t) + \gamma n(t) - \delta n(t)^{\frac{2}{3}}u(t) - \eta q(t)s(t)A(t)u(t) \end{cases}$$

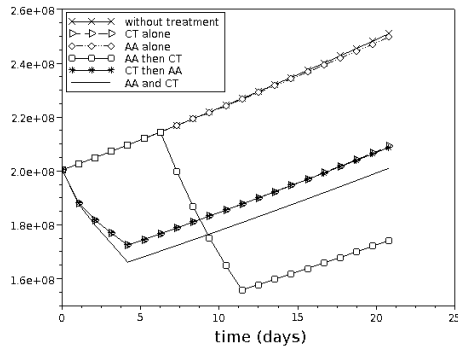
où n représente le nombre de cellules tumorales, s la quantité de vaisseaux stables, u la quantité de vaisseaux instables, q la qualité de la vasculature, C la concentration effective en agent cytotoxique et A la concentration effective en agent antiangiogénique. Ces équations sont dérivées des modèles de Gompertz [Gompertz, 1825] et de Hahnfeldt et al. [Hahnfeldt et al., 1999]. Les concentrations effectives sont calculées à l'aide de modèles pharmacocinétiques et pharmacodynamiques [Barbolosi et al., 2003].

En résolvant numériquement ce modèle dans le cas d'une thérapie couplée etoposide oral et bevacizumab, on constate effectivement qu'à dose égale, le délai entre l'administration des différents agents influence fortement l'impact du traitement sur la croissance tumorale (fig. 4.6). Il semble plus intéressant d'administrer l'agent antiangiogénique en premier afin qu'il améliore la qualité de la vasculature avant d'administrer l'agent cytotoxique. En cela, on retrouve les conclusions de Jain [Jain, 2003].

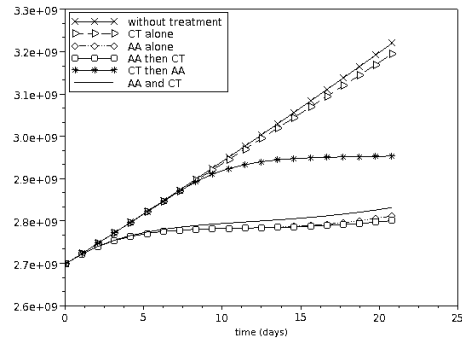
4.2.2. Optimisation de thérapie couplée et perspectives

Nous avons alors cherché numériquement le délai optimal pour minimiser la taille minimale de la tumeur (fig. 4.7). On obtient une durée de 6 à 7 jours correspondant à l'intervalle optimal d'utilisation séquentielle des deux molécules. Certains paramètres du modèle ayant été fixés arbitrairement, les résultats numériques présentés ici ne peuvent être directement transférés en clinique mais il apparaît clairement que le calcul de la posologie optimale (doses et temps d'administration) pour ces traitements couplés pourrait grandement impacter l'efficacité de ces thérapies.

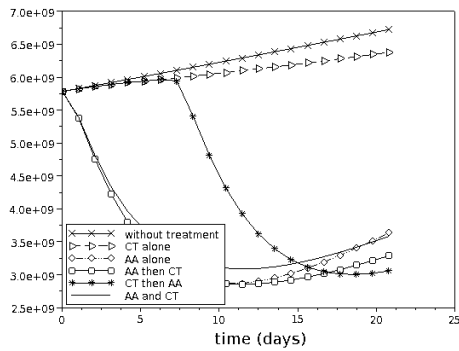
Plusieurs équipes ont poursuivi les travaux sur l'optimisation de chimiothérapies couplées cytotoxique-antiangiogénique à l'aide de ce modèle. Sébastien Benzékry et ses collaborateurs ont travaillé sur l'estimation des paramètres sur des données de cancer du poumon xenogreffé sur des souris où les mesures de taille de la tumeur sont suivies par bioluminescence (voir [Imbs et al., 2018]).



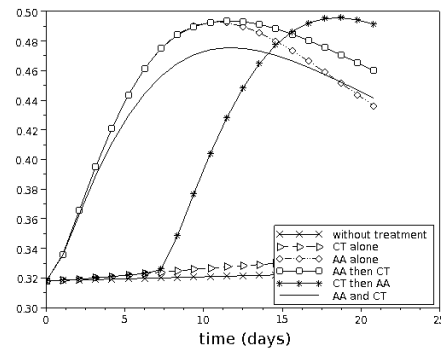
(a) Nombre de cellules tumorales



(b) Vaisseaux fonctionnels

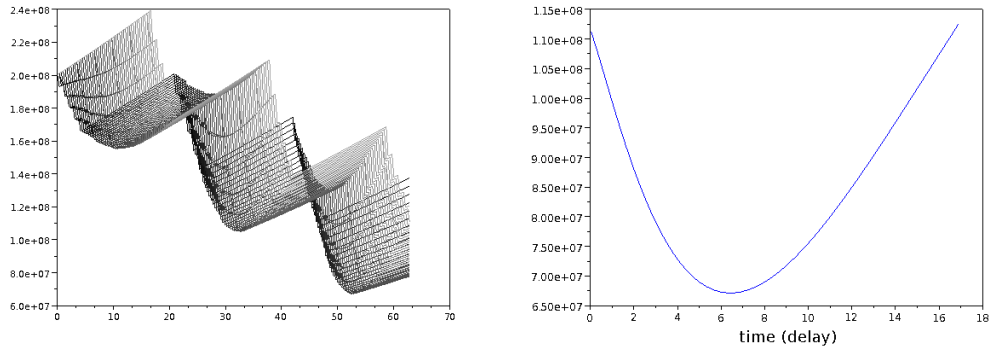


(c) Vaisseaux non fonctionnels



(d) Qualité de la vasculature

FIGURE 4.6. – Evolution des variables du modèle pour 6 protocoles différents. Without treatment : pas de traitement administré. CT alone : etoposide oral du jour 1 au jour 5 mais pas d'anti-angiogénique. AA alone : bevacizumab le jour 1 mais pas de cytotoxique. AA then CT : bevacizumab le jour 1 puis etoposide oral du jour 8 au jour 13. CT then AA : etoposide oral du jour 1 au jour 5 puis bevacizumab le jour 8. AA and CT : etoposide oral du jour 1 au jour 5 et bevacizumab le jour 1.



(a) Evolution de la taille de la tumeur (b) Taille minimale de la tumeur en fonction du délai pour un délai de 0 à 17 jours

FIGURE 4.7. – Optimisation de la thérapie couplée. Le bevacizumab est administré au jour 1 et l’etoposide est administrée pendant 5 jours après un délai de 0 à 17 jours.

Dans cette situation, ils trouvent un délai optimal de 2,8 jours.

Urszula Ledzewicz et ses collaborateurs ont également repris et adapté ce modèle pour déterminer le contrôle optimal de cette thérapie et ajouté une dimension spatiale. Ce travail est pour l’instant en cours.

A. Apparition de métastases et imagerie SPECT

Ce chapitre reprend une grande partie des travaux de la thèse de Niklas Hartung que j'ai co-encadrée avec Florence Hubert [21]. Ces travaux ne concernent pas les équations de réaction-diffusion qui forment le fil conducteur de ce manuscrit, c'est pourquoi je les ai placés en annexe et qu'ils sont peu détaillés mais on pourra consulter tous les résultats dans la thèse de Niklas Hartung et dans les articles publiés durant cette thèse.

A.1. Un modèle de métastases structuré en taille

L'apparition de métastases est un marqueur important de la progression tumorale car les traitements et les pronostics thérapeutiques dépendent de l'état métastatique du patient. Les cellules cancéreuses gagnent progressivement la capacité à métastaser c'est à dire à migrer et se fixer ailleurs dans l'organisme pour développer de nouvelles tumeurs dites secondaires ou métastases. La détection des métastases n'est par contre possible qu'une fois que ces dernières ont atteint une taille suffisante pour être visible à l'imagerie. Améliorer la détection mais surtout prévoir l'apparition de métastases permettrait de faire une avancée décisive dans le traitement du cancer.

Plusieurs modèles de métastases ont été développés (voir la revue [Scott et al., 2013] pour les différentes références) concernant différentes étapes et différentes échelles du processus métastatique. Dans notre travail, nous nous sommes placés dans un contexte où les différentes modifications cellulaires des cellules tumorales entraînant leur capacité à métastaser ont déjà eu lieu et nous nous sommes intéressés à la prédiction de l'évolution du nombre et des tailles des métastases. Nous avons donc choisi de reprendre le modèle d'Iwata *et al.* [Iwata et al., 2000] où la croissance métastatique est régie par une équation structurée en taille. Ce modèle avait déjà été modifié et étudié dans différents articles de l'équipe autour de Florence Hubert (voir [Barbolosi et al., 2009, Benzekry et al., 2012] par exemple).

Le modèle suit l'évolution de $\rho(x, t)$ la densité de métastases de taille x au temps t qui est solution du système

$$\begin{cases} \partial_t \rho + \partial_x(g\rho) = 0 & \text{sur }]1, b[\times]0, +\infty[\\ g(1)\rho(1, t) = S(t) + \int_1^b \beta(x)\rho(t, x)dx & t \in]0, +\infty[\\ \rho(x, 0) = \Phi(x) & x \in [1, b] \end{cases} \quad (\text{A.1})$$

où b est une taille maximale pour les tumeurs, g est une loi de croissance pour

une tumeur (souvent de type Gompertz donc $g(x) = ax \ln(\frac{b}{x})$) mais différentes modèles ont été testés), S est un terme de source correspondant aux émissions de métastases par la tumeur primaire et Φ est la densité de métastases présentes au temps initial (généralement 0). Du point de vue théorique, le fait que les conditions aux bords sont non locales rend l'étude plus compliqué. La résolution classique, théorique comme numérique, de ce système passe par la méthode des caractéristiques et avait déjà été étudiée. Cependant, le sujet de la thèse de Niklas était de confronter ce modèle de métastases avec des données *in vivo*. Dans ce cadre, l'obtention exacte de ρ n'est pas forcément nécessaire car seules des quantités du type $\int_1^b f(x)\rho(x, t)$ peuvent être observées (le nombre total, la taille moyenne, etc). Nous avons donc travaillé la reformulation à la reformulation du modèle pour permettre des calculs plus rapides et une confrontation aux données plus facile.

A.2. Reformulation du modèle

A.2.1. Différentes générations

Une des premières modifications du modèle est de considérer les différentes générations de métastases. En effet, dans le modèle toute tumeur (primaire ou secondaire) dès sa création peut générer de nouvelles métastases. Ainsi on pose $\rho = \sum_{k=1}^{\infty} \rho^k$ où ρ^k représente les métastases de k -ème génération ainsi ρ^1 vérifie

$$\begin{cases} \partial_t \rho^1 + \partial_x (g\rho^1) = 0 & \text{sur }]1, b[\times]0, +\infty[\\ g(1)\rho^1(1, t) = S(t)dx & t \in]0, +\infty[\\ \rho^1(x, 0) = \Phi(x) & x \in [1, b] \end{cases} \quad (\text{A.2})$$

puis

$$\begin{cases} \partial_t \rho^k + \partial_x (g\rho^k) = 0 & \text{sur }]1, b[\times]0, +\infty[\\ g(1)\rho^k(1, t) = \int_1^b \beta(x)\rho^{k+1}(t, x)dx & t \in]0, +\infty[\\ \rho^k(x, 0) = 0 & x \in [1, b] \end{cases} \quad (\text{A.3})$$

L'intérêt de cette reformulation est d'une part de remplacer un système avec des données aux bords non locales par plusieurs systèmes de transport classiques. D'autre part, comme on a pu le constater sur les données biologiques, considérer toutes les générations de métastases n'est généralement pas nécessaire. Ainsi à partir de la 3ème génération voire de la 2ème, le nombre de métastases peut être négligé et le temps de calcul grandement amélioré.

A.2.2. Reformulation par des équations de renouvellement

En intégrant le long des caractéristiques, les équations structurées peuvent être transformées en équations intégrales. En particulier, les observables $F(t) = \int_1^b f(x)\rho(x, t)$ deviennent des solutions d'équations de convolution

$$F(t) = f(x_m) * S + \beta(x_m) * F$$

où x_m est la courbe caractéristique qui part de $t = 0, x = 1$. Ce type d'équation est appelé équation de renouvellement. L'obtention de ces équations doit néanmoins être proprement justifiée car les solutions de (A.1) ne sont pas toujours régulières.

Dans le cas où l'on applique le même type de reformulation au modèle avec seulement la première génération de métastases, l'équation de renouvellement pour les observables devient une simple convolution

$$F(t) = f(x_m) * S.$$

Cette reformulation permet d'une part d'étudier l'identifiabilité des différents paramètres intervenant dans le modèle. D'autre part, on a pu utiliser des méthodes numériques extrêmement performantes, les temps de calcul en ont été grandement améliorés et cela nous a donc permis d'utiliser des méthodes statistiques performantes pour étudier les différents modèles à partir de données d'imagerie.

A.3. Estimation des paramètres

Le modèle présenté ci-dessus a ensuite été utilisé pour représenter des données expérimentales obtenues à partir d'expériences sur des souris xénogreffées au Centre de Recherche en Oncobiologie et Oncopharmacologie (CRO2) à Marseille. Ces données ont été mesurées par bioluminescence 3D. Malgré tout le soin apporté aux manipulations, les données sont nécessairement entachées de larges erreurs et pour des raisons éthiques, les données concernant certaines souris sont très peu nombreuses. Il a donc fallu faire appel à des modèles statistiques non linéaires à effets mixtes et étudier le maximum de vraisemblance. Les résultats ont été obtenus à l'aide du logiciel Monolix.

Tout d'abord, le choix du modèle de croissance tumorale pour la tumeur primaire a été étudié. Le modèle le plus adapté à nos données est un modèle de Gompertz tronqué par une loi exponentielle pour limiter les temps de doublement. Ensuite avec ce modèle de croissance de la tumeur primaire, nous avons étudié les différents modèles de croissance métastatique possibles et plus précisément la forme du terme β . Le modèle le plus adapté est un modèle à 3 paramètres : l'un décrivant la vitesse de croissance de la tumeur primaire, le second

la capacité d'émission de métastases et enfin le 3ème représentant la vitesse de croissance des métastases. Le modèle construit a ensuite été validé et comparé à un modèle plus simple où les masses métastatiques ne sont pas différenciées de la tumeur primaire.

A.4. Reconstruction des contours d'une tumeur par imagerie SPECT

Enfin dans le cadre de sa thèse, Niklas Hartung s'est intéressé à détourer automatiquement les contours d'une tumeur observée par imagerie SPECT. Les expériences ont été effectuées au laboratoire TIRO de l'université de Nice et les méthodes d'imagerie proviennent des travaux de K. Mikula. L'apport de la thèse de Niklas a été d'implémenter ces techniques à l'aide des schémas DDFV (Discrete Duality Finite Volume) et d'étudier leur utilité pour l'imagerie SPECT.

Liste de mes travaux

- [1] M. Carré, M. Bondarenko, M. P. Montero, G. Chapuisat, A. Benabdallah, M. Le Grand, D. Braguer, N. André, and E. Pasquier. Abstract 2572 : Metronomic scheduling : a promising strategy to manage intratumor heterogeneity and control treatment resistance. *75* :2572–2572, 2015.
- [2] Henri Berestycki, Juliette Bouhours, and Guillemette Chapuisat. Front blocking and propagation in cylinders with varying cross section. *Calc. Var. Partial Differential Equations*, 55(3) :Art. 44, 32, 2016.
- [3] Niklas Hartung, Séverine Mollard, Dominique Barbolosi, Assia Benabdallah, Guillemette Chapuisat, Gérard Henry, Sarah Giacometti, Atanasios Iliadis, Joseph Ciccolini, Christian Faivre, and Florence Hubert. Mathematical modeling of tumor growth and metastatic spreading : validation in tumor-bearing mice. *Cancer Res.*, 74(22) :6397–6407, 2014.
- [4] N. André, D. Barbolosi, F. Billy, G. Chapuisat, F. Hubert, E. Grenier, and A. Rovini. Mathematical model of cancer growth controlled by metronomic chemotherapies. In *CANUM 2012, 41e Congrès National d'Analyse Numérique*, volume 41 of *ESAIM Proc.*, pages 77–94. EDP Sci., Les Ulis, 2013.
- [5] Henri Berestycki and Guillemette Chapuisat. Traveling fronts guided by the environment for reaction-diffusion equations. *Netw. Heterog. Media*, 8(1) :79–114, 2013.
- [6] Sébastien Benzekry, Guillemette Chapuisat, Joseph Ciccolini, Alice Erlinger, and Florence Hubert. A new mathematical model for optimizing the combination between antiangiogenic and cytotoxic drugs in oncology. *C. R. Math. Acad. Sci. Paris*, 350(1-2) :23–28, 2012.
- [7] Guillemette Chapuisat and Romain Joly. Asymptotic profiles for a traveling front solution of a biological equation. *Math. Models Methods Appl. Sci.*, 21(10) :2155–2177, 2011.
- [8] Guillemette Chapuisat, Marie-Aimée Dronne, Emmanuel Grenier, Marc Hommel, and Jean-Pierre Boissel. In silico study of the influence of intensity and duration of blood flow reduction on cell death through necrosis or apoptosis during acute ischemic stroke. *Acta Biotheor.*, 58(2) :170–190, 2010.
- [9] C. Pucci, A. Moussa, F. Hubert, and G. Chapuisat. Numerical study of the stopping of aura during migraine. In *CEMRACS 2009 : Mathematical modelling in medicine*, volume 30 of *ESAIM Proc.*, pages 44–52. EDP Sci., Les Ulis, 2010.
- [10] Cristiana Di Russo, Jean-Baptiste Lagaert, Guillemette Chapuisat, and Marie-Aimée Dronne. A mathematical model of inflammation during

- ischemic stroke. In *CEMRACS 2009 : Mathematical modelling in medicine*, volume 30 of *ESAIM Proc.*, pages 15–33. EDP Sci., Les Ulis, 2010.
- [11] Guillemette Chapuisat. Modélisation des dépressions corticales envahissantes et existence de fronts progressifs. In *CANUM 2008*, volume 27 of *ESAIM Proc.*, pages 90–106. EDP Sci., Les Ulis, 2009.
- [12] Taissia Lelekov-Boissard, Guillemette Chapuisat, Jean-Pierre Boissel, Emmanuel Grenier, and Marie-Aimée Dronne. Exploration of beneficial and deleterious effects of inflammation in stroke : dynamics of inflammation cells. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. Ser. A Math. Phys. Eng. Sci.*, 367(1908) :4699–4716, 2009.
- [13] Guillemette Chapuisat, Emmanuel Grenier, Marie-Aimée Dronne, Marc Hommel, and Jean-Pierre Boissel. A global model of ischemic stroke with stress on spreading depression. *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, 97(1) :4–27, 2008.
- [14] Jean-Pierre Boissel, Benjamin Ribba, Emmanuel Grenier, Guillemette Chapuisat, and Marie-Aimée Dronne. Modelling methodology in physiopathology. *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, 97(1) :28–39, 2008.
- [15] Marie-Aimée Dronne, Emmanuel Grenier, Guillemette Chapuisat, Marc Hommel, and Jean-Pierre Boissel. A modelling approach to explore some hypotheses of the failure of neuroprotective trials in ischemic stroke patients. *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, 97(1) :60–78, 2008.
- [16] Guillemette Chapuisat. Discussion of a simple model of spreading depressions. In *Paris-Sud Working Group on Modelling and Scientific Computing 2006–2007*, volume 18 of *ESAIM Proc.*, pages 87–98. EDP Sci., Les Ulis, 2007.
- [17] Guillemette Chapuisat. Existence and nonexistence of curved front solution of a biological equation. *J. Differential Equations*, 236(1) :237–279, 2007.
- [18] Guillemette Chapuisat and Emmanuel Grenier. Existence and nonexistence of traveling wave solutions for a bistable reaction-diffusion equation in an infinite cylinder whose diameter is suddenly increased. *Comm. Partial Differential Equations*, 30(10-12) :1805–1816, 2005.

Thèses co-encadrées

- [19] Cécile Carrère. *Prise en compte de l'hétérogénéité dans l'optimisation d'une chimiothérapie : contrôle optimal, analyse théorique et numérique*. Thèse, Aix-Marseille Université. Ecole doctorale en Mathématiques et Informatique de Marseille, Marseille, France, 2017.
- [20] Benjamin Contri. *Equations de réaction-diffusion dans un environnement périodique en temps - Applications en médecine*. Thèse, Aix-Marseille Université. Ecole doctorale en Mathématiques et Informatique de Marseille, Marseille, France, 2016.
- [21] Niklas Hartung. *Modelling of metastatic growth and in vivo imaging*. Thèse, Aix-Marseille Université. Ecole doctorale en Mathématiques et Informatique de Marseille, Marseille, France, 2014.

Bibliographie

- [Alfaro et al., 2013] Alfaro, M., Coville, J., and Raoul, G. (2013). Travelling waves in a nonlocal reaction-diffusion equation as a model for a population structured by a space variable and a phenotypic trait. *Comm. Partial Differential Equations*, 38(12) :2126–2154.
- [Alikakos et al., 1999] Alikakos, N. D., Bates, P. W., and Chen, X. (1999). Periodic traveling waves and locating oscillating patterns in multidimensional domains. *Trans. Amer. Math. Soc.*, 351(7) :2777–2805.
- [André et al., 2014] André, N., Carré, M., and Pasquier, E. (2014). Metronomics : towards personalized chemotherapy? *Nat Rev Clin Oncol*, 11(7) :413–431.
- [Aronson and Weinberger, 1978] Aronson, D. G. and Weinberger, H. F. (1978). Multidimensional nonlinear diffusion arising in population genetics. *Adv. Math.*, 30 :33–76.
- [Barbolosi et al., 2009] Barbolosi, D., Benabdallah, A., Hubert, F., and Verga, F. (2009). Mathematical and numerical analysis for a model of growing metastatic tumors. *Math. Biosci.*, 218(1) :1–14.
- [Barbolosi et al., 2003] Barbolosi, D., Freyer, G., Ciccolini, J., and Iliadis, A. (2003). Optimisation de la posologie et des modalités d’administration des agents cytotoxiques à l’aide d’un modèle mathématique. *Bulletin du Cancer*, 90 :167–175.
- [Benzekry et al., 2012] Benzekry, S., André, N., Benabdallah, A., Ciccolini, J., Faivre, C., Hubert, F., and Barbolosi, D. (2012). Modeling the impact of anti-cancer agents on metastatic spreading. *Math. Model. Nat. Phenom.*, 7(1) :306–336.
- [Berestycki and Hamel, 2007] Berestycki, H. and Hamel, F. (2007). Generalized travelling waves for reaction-diffusion equations. In *Perspectives in nonlinear partial differential equations*, volume 446 of *Contemp. Math.*, pages 101–123. Amer. Math. Soc., Providence, RI.
- [Berestycki et al., 2009] Berestycki, H., Hamel, F., and Matano, H. (2009). Bistable traveling waves around an obstacle. *Comm. Pure Appl. Math.*, 62(6) :729–788.
- [Berestycki et al., 2005a] Berestycki, H., Hamel, F., and Nadirashvili, N. (2005a). The speed of propagation for KPP type problems. I. Periodic framework. *J. Eur. Math. Soc. (JEMS)*, 7(2) :173–213.
- [Berestycki et al., 2005b] Berestycki, H., Hamel, F., and Roques, L. (2005b). Analysis of the periodically fragmented environment model. I. Species persistence. *J. Math. Biol.*, 51(1) :75–113.

- [Berestycki et al., 2005c] Berestycki, H., Hamel, F., and Roques, L. (2005c). Analysis of the periodically fragmented environment model. II. Biological invasions and pulsating travelling fronts. *J. Math. Pures Appl. (9)*, 84(8) :1101–1146.
- [Berestycki and Lions, 1980] Berestycki, H. and Lions, P.-L. (1980). Une méthode locale pour l'existence de solutions positives de problèmes semi-linéaires elliptiques dans \mathbf{R}^N . *J. Analyse Math.*, 38 :144–187.
- [Berestycki and Nirenberg, 1992] Berestycki, H. and Nirenberg, L. (1992). Travelling fronts in cylinders. *Ann. Inst. H. Poincaré Anal. Non Linéaire*, 9(5) :497–572.
- [Bernouilli, 1760] Bernouilli, D. (1760). Essai d'une nouvelle analyse de la mortalité causée par la petite vérole, & des avantages de l'inoculation pour la prévenir. *Histoire et Mémoires de l'Académie Royale des Sciences de Paris*, pages 1–45.
- [Birkhead et al., 1987] Birkhead, B. G., Rankin, E. M., Gallivan, S., Dones, L., and Rubens, R. D. (1987). A mathematical model of the development of drug resistance to cancer chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 23(9) :1121–1127.
- [Bresch et al., 2009] Bresch, D., Colin, T., Grenier, E., Ribba, B., and Saut, O. (2009). A viscoelastic model for avascular tumor growth. *Discrete Contin. Dyn. Syst.*, Dynamical systems, differential equations and applications. 7th AIMS Conference, suppl. :101–108.
- [Byrne and Chaplain, 1995] Byrne, H. and Chaplain, M. (1995). Mathematical models for tumour angiogenesis : numerical simulations and nonlinear wave solutions. *Bull Math Biol*, 57(3) :461–486.
- [Carrère, 2017] Carrère, C. (2017). Optimization of an *in vitro* chemotherapy to avoid resistant tumours. *J. Theoret. Biol.*, 413 :24–33.
- [Carrère, 2018] Carrère, C. (2018). Spreading speeds for a two-species competition-diffusion system. *J. Differential Equations*, 264(3) :2133–2156.
- [Chaplain et al., 2006] Chaplain, M., McDougall, S., and Anderson, A. (2006). Mathematical modeling of tumor-induced angiogenesis. *Annu Rev Biomed Eng.*
- [Contri, 2016] Contri, B. (2016). Pulsating fronts for bistable on average reaction-diffusion equations in a time periodic environment. *J. Math. Anal. Appl.*, 437(1) :90–132.
- [Contri, 2018] Contri, B. (2018). Fisher-KPP equations and applications to a model in medical sciences. *Netw. Heterog. Media*, 13(1) :119–153.
- [Ding et al., 2012] Ding, L., Ley, T. J., [...], and DiPersio, J. F. (2012). Clonal evolution in relapsed acute myeloid leukaemia revealed by whole-genome sequencing. *Nature*, 481 :506–510.

- [Ding et al., 2017] Ding, W., Hamel, F., and Zhao, X.-Q. (2017). Bistable pulsating fronts for reaction-diffusion equations in a periodic habitat. *Indiana Univ. Math. J.*, 66(4) :1189–1265.
- [d’Ónofrio and Gandolfi, 2004] d’Ónofrio, A. and Gandolfi, A. (2004). Tumour eradication by antiangiogenic therapy : analysis and extensions of the model by Hahnfeldt et al. (1999). *Math. Biosci.*, 191(2) :159–184.
- [Dronne et al., 2009] Dronne, M. A., Descombes, S., Grenier, E., and Gilquin, H. (2009). Examples of the influence of the geometry on the propagation of progressive waves. *Math. Comput. Modelling*, 49(11-12) :2138–2144.
- [Du et al., 2017] Du, Y., Wang, M., and Zhou, M. (2017). Semi-wave and spreading speed for the diffusive competition model with a free boundary. *J. Math. Pures Appl. (9)*, 107(3) :253–287.
- [Ducros et al., 2002] Ducros, A., Tournier-Lasserre, E., and Bousser, M. (2002). The genetics of migraine. *Lancet Neurol*, 1(5) :285–293.
- [Ducrot et al., 2014] Ducrot, A., Giletti, T., and Matano, H. (2014). Existence and convergence to a propagating terrace in one-dimensional reaction-diffusion equations. *Trans. Amer. Math. Soc.*, 366(10) :5541–5566.
- [El Smaily, 2011] El Smaily, M. (2011). The homogenized equation of a heterogeneous reaction-diffusion model involving pulsating traveling fronts. *Commun. Math. Sci.*, 9(4) :1113–1128.
- [Fang and Zhao, 2015] Fang, J. and Zhao, X.-Q. (2015). Bistable traveling waves for monotone semiflows with applications. *J. Eur. Math. Soc. (JEMS)*, 17(9) :2243–2288.
- [Fife and McLeod, 1977a] Fife, P. C. and McLeod, J. B. (1977a). The approach of solutions of nonlinear diffusion equations to travelling front solutions. *Arch. Ration. Mech. Anal.*, 65(4) :335–361.
- [Fife and McLeod, 1977b] Fife, P. C. and McLeod, J. B. (1977b). The approach of solutions of nonlinear diffusion equations to travelling front solutions. *Arch. Ration. Mech. Anal.*, 65(4) :335–361.
- [Fisher, 1937] Fisher, R. K. (1937). The wave of advance of advantageous genes. *Ann Eugenics*, 7 :335–369.
- [Folkman, 1971] Folkman, J. (1971). Tumor angiogenesis : therapeutic implications. *N Engl J Med*, 285(21) :1182–1186.
- [Folkman, 1972] Folkman, J. (1972). Anti-angiogenesis : New concept for therapy of solid tumors. *Annals of Surgery*, 175(3) :409–416.
- [Frejacques, 2005] Frejacques, G. (2005). *Ondes progressives pour des équations de réaction-diffusion avec des coefficients périodiques en temps*. Thèse, Aix-Marseille Université. Ecole doctorale en Mathématiques et Informatique de Marseille, Marseille, France.

- [Friedman, 2004] Friedman, A. (2004). A hierarchy of cancer models and their mathematical challenges. *Discrete and Continuous dynamical Systems - Series B*, 4(1) :147–159.
- [Gatenby and Gawlinski, 1996] Gatenby, R. A. and Gawlinski, E. T. (1996). A reaction-diffusion model of cancerinvasion. *Cancer Research*, 56 :5745–5753.
- [Gatenby et al., 2002] Gatenby, R. A., Maini, P. K., and Gawlinski, E. T. (2002). Analysis of tumor as an inverse problem provides a novel theoretical framework for understanding tumor biology and therapy. *Appl. Math. Lett.*, 15(3) :339–345.
- [Gertner and Freĩ dlin, 1979] Gertner, J. and Freĩ dlin, M. I. (1979). The propagation of concentration waves in periodic and random media. *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, 249(3) :521–525.
- [Goldie and Coldman, 1979] Goldie, J. H. and Coldman, A. J. (1979). A mathematical model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep*, 63(11-12) :1727–1733.
- [Gompertz, 1825] Gompertz, B. (1825). On the nature of the function expressiv of the law of human mortality and on a new mode of determining the value of life contingencies. *Phil. Trans. Royal Soc. of London*, 115 :513–583.
- [Hahnfeldt et al., 1999] Hahnfeldt, P., Panigrahy, D., Folkman, J., and Hlatky, L. (1999). Tumor development under angiogenic signaling : a dynamical theory of tumor growth, treatment response, and postvascular dormancy. *Cancer Res*, 59(19) :4770–4775.
- [Hanahan et al., 2000] Hanahan, D., Bergers, G., and Bergsland, E. (2000). Less is more, regularly : metronomic dosing of cytotoxic drugs can target tumor angiogenesis in mice. *J Clin Invest*, 105(8) :1045–1047.
- [Harpold et al., 2007] Harpold, H. L., Alvord, E. C. J., and Swanson, K. R. (2007). The evolution of mathematical modeling of glioma proliferation and invasion. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 66(1) :1–9.
- [Henin et al., 2016] Henin, E., Meille, C., Barbolosi, D., You, B., Guitton, J., Iliadis, A., and Freyer, G. (2016). Revisiting dosing regimen using pk/pd modeling : The model1 phase i/ii trial of docetaxel plus epirubicin in metastatic breast cancer patients. *Breast Cancer Research and Treatment*, 156(2) :331–341.
- [Hudson and Zinner, 1995] Hudson, W. and Zinner, B. (1995). Existence of traveling waves for reaction diffusion equations of Fisher type in periodic media. In *Boundary value problems for functional-differential equations*, pages 187–199. World Sci. Publ., River Edge, NJ.
- [Imbs et al., 2018] Imbs, D. C., El Cheikh, R., Boyer, A., Ciccolini, J., Mascaux, C., Lacarelle, B., Barlesi, F., Barbolosi, D., and Benzekry, S. (2018). Revisiting bevacizumab + cytotoxics scheduling using mathematical modeling : proof of

- concept study in experimental non-small cell lung carcinoma. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 7(1) :42–50.
- [Iwata et al., 2000] Iwata, K., Kawasaki, K., and Shigesada, N. (2000). A dynamical model for the growth and size distribution of multiple metastatic tumors. *Journal of theoretical biology*, 203 2 :177–86.
- [Jain, 2003] Jain, R. K. (2003). Molecular regulation of vessel maturation. *Nature Medicine*, 9 :685–693.
- [Kan-on, 1995] Kan-on, Y. (1995). Parameter dependence of propagation speed of travelling waves for competition-diffusion equations. *SIAM J. Math. Anal.*, 26(2) :340–363.
- [Kanel', 1960] Kanel', Y. I. (1960). The behavior of solutions of the Cauchy problem when the time tends to infinity, in the case of quasilinear equations arising in the theory of combustion. *Sov. Math., Dokl.*, 1 :533–536.
- [Kolmogorov et al., 1937] Kolmogorov, A. N., Petrovsky, I. G., and Piskunov, N. S. (1937). Etude de l'équation de la diffusion avec croissance de la quantité de matière et son application à un problème biologique. *Bulletin Université d'Etat à Moscou (Bjul. Moskowskogo Gos. Univ.)*, Ser. Intern. A 1 :1–26.
- [Laird, 1964] Laird, A. K. (1964). Dynamics of tumor growth. *Br J Cancer*, 13 :490–502.
- [Le et al., 2017] Le, M., Delingette, H., Kalpathy-Cramer, J., Gerstner, E. R., Batchelor, T., Unkelbach, J., and Ayache, N. (2017). Personalized radiotherapy planning based on a computational tumor growth model. *IEEE Trans Med Imaging*, 36(3) :815–825.
- [Leão, 1944] Leão, A. (1944). Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *Journal of Neurophysiology*, 10(7) :359–390.
- [Liang and Zhao, 2010] Liang, X. and Zhao, X.-Q. (2010). Spreading speeds and traveling waves for abstract monostable evolution systems. *J. Funct. Anal.*, 259(4) :857–903.
- [Lorz et al., 2013] Lorz, A., Lorenzi, T., Hochberg, M. E., Clairambault, J., and Perthame, B. t. (2013). Populational adaptive evolution, chemotherapeutic resistance and multiple anti-cancer therapies. *ESAIM Math. Model. Numer. Anal.*, 47(2) :377–399.
- [Mascheroni et al., 2017] Mascheroni, P., Boso, D., Preziosi, L., and Schrefler, B. A. (2017). Evaluating the influence of mechanical stress on anticancer treatments through a multiphase porous media model. *J. Theoret. Biol.*, 421 :179–188.
- [Matano, 1979] Matano, H. (1979). Asymptotic behavior and stability of solutions of semilinear diffusion equations. *Publ. Res. Inst. Math. Sci.*, 15(2) :401–454.

- [Nadin, 2011] Nadin, G. (2011). Some dependence results between the spreading speed and the coefficients of the space-time periodic Fisher-KPP equation. *European J. Appl. Math.*, 22(2) :169–185.
- [Panetta, 1996] Panetta, J. C. (1996). A mathematical model of periodically pulsed chemotherapy : tumor recurrence and metastasis in a competitive environment. *Bulletin of Mathematical Biology*, 58(3) :425–447.
- [Pauthier, 2016] Pauthier, A. (2016). Entire solution in cylinder-like domains for a bistable reaction-diffusion equation. *arXiv :1604.00928*.
- [Pérez-García and Pérez-Romasanta, 2016] Pérez-García, V. M. and Pérez-Romasanta, L. A. (2016). Extreme protraction for low-grade gliomas : theoretical proof of concept of a novel therapeutical strategy. *Math. Med. Biol.*, 33(3) :253–271.
- [Piretto et al., 2018] Piretto, E., Delitala, M., and Ferraro, M. (2018). How combination therapies shape drug resistance in heterogeneous tumoral populations. *Lett. Biomath.*, 5(suppl. 1) :S160–S177.
- [Ribba et al., 2006] Ribba, B., Saut, O., Colin, T., Bresch, D., Grenier, E., and Boissel, J. P. (2006). A multiscale mathematical model of avascular tumor growth to investigate the therapeutic benefit of anti-invasive agents. *J. Theoret. Biol.*, 243(4) :532–541.
- [Rockne et al., 2009] Rockne, R., Alvord, Jr., E. C., Rockhill, J. K., and Swanson, K. R. (2009). A mathematical model for brain tumor response to radiation therapy. *J. Math. Biol.*, 58(4-5) :561–578.
- [Roose et al., 2007] Roose, T., Chapman, S. J., and Maini, P. K. (2007). Mathematical models of avascular tumor growth. *SIAM Rev.*, 49(2) :179–208.
- [Roques, 2013] Roques, L. (2013). *Modèles de réaction-diffusion pour l'écologie spatiale*. Quae, Versailles, France.
- [Scott et al., 2013] Scott, J. G., Gerlee, P., Basanta, D., Fletcher, A. G., Maini, P. K., and Anderson, A. R. A. (2013). Mathematical modeling of the metastatic process. In *Experimental Metastasis : Modeling and Analysis*, volume 9, pages 189–208. Springer, Dordrecht.
- [Shen, 1999a] Shen, W. (1999a). Travelling waves in time almost periodic structures governed by bistable nonlinearities. I. Stability and uniqueness. *J. Differential Equations*, 159(1) :1–54.
- [Shen, 1999b] Shen, W. (1999b). Travelling waves in time almost periodic structures governed by bistable nonlinearities. II. Existence. *J. Differential Equations*, 159(1) :55–101.
- [Shigesada et al., 1986] Shigesada, N., Kawasaki, K., and Teramoto, E. (1986). Traveling periodic waves in heterogeneous environments. *Theoret. Population Biol.*, 30(1) :143–160.

- [Somjen, 2004] Somjen, G. G. (2004). *Ions in the brain : normal function, seizures, and stroke*. Oxford University Press.
- [Strong et al., 2002] Strong, A., Fabricius, M., Boutelle, M., Hibbins, S., Hopwood, S., Jones, R., Parkin, M., and Lauritzen, M. (2002). Spreading and synchronous depressions of cortical activity in acutely injured human brain. *Stroke*, 33(12) :2738–2743.
- [Swanson, 1999] Swanson, K. R. (1999). *Mathematical modeling of the growth and control of tumors*. ProQuest LLC, Ann Arbor, MI. Thesis (Ph.D.)–University of Washington.
- [Swanson et al., 2002] Swanson, K. R., Alvord, E. C. J., and Murray, J. (2002). Quantifying efficacy of chemotherapy of brain tumors with homogeneous and heterogeneous drug delivery. *Acta Biotheoretica*, 50(4) :223–237.
- [Tracqui, 1995] Tracqui, P. (1995). From passive diffusion to active cellular migration in mathematical models of tumour invasion. *Acta Biotheoretica*, 43(4) :443–464.
- [Tracqui et al., 1995] Tracqui, P., Cruywagen, G., Woodward, D., Bartoo, G., Murray, J. D., and Alvord, E. C. J. (1995). A mathematical model of glioma growth : the effect of chemotherapy on spatio-temporal growth. *Cell Prolif*, 28(1) :17–31.
- [Vega, 1993] Vega, J. M. (1993). Travelling wavefronts of reaction-diffusion equations in cylindrical domains. *Comm. Partial Differential Equations*, 18(3-4) :505–531.
- [Wheldon, 1988] Wheldon, T. E. (1988). *Mathematical models in cancer research*. Adam Hilger.
- [Xin, 1991] Xin, X. (1991). Existence and stability of traveling waves in periodic media governed by a bistable nonlinearity. *J. Dynam. Differential Equations*, 3(4) :541–573.