



**HAL**  
open science

# Modélisation et optimisation du traitement du cancer

Ghassen Haddad

► **To cite this version:**

Ghassen Haddad. Modélisation et optimisation du traitement du cancer. Cancer. Sorbonne Université; Université de Tunis El Manar, 2019. Français. NNT : 2019SORUS143 . tel-03403382

**HAL Id: tel-03403382**

**<https://theses.hal.science/tel-03403382>**

Submitted on 26 Oct 2021

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

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



**THÈSE DE DOCTORAT**  
**en cotutelle entre SORBONNE UNIVERSITÉ**  
**et**  
**l'UNIVERSITÉ DE TUNIS EL MANAR**

Spécialité  
**Mathématiques appliquées**

École doctorale de mathématiques appliquées (Paris 6)  
École doctorale de mathématiques appliquées (ENIT)

Présentée par

**Ghassen HADDAD**

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR de la SORBONNE UNIVERSITÉ**

Sujet de la thèse :

**Modélisation et optimisation du traitement du cancer**

soutenue le 01 Mars 2019 devant le jury composé de :

M. Slimane BEN MILED	Directeur de thèse
M. Jean CLAIRAMBAULT	Directeur de thèse
Mme. Amira KEBIR	Co-encadrante
M. Mostafa ADIMY	Rapporteur
M. Frédéric MAZENC	Rapporteur
Mme. Nadia RAISSI	Examinatrice
M. Sidi Mahmoud KABER	Examineur

" La maladie est le côté nocturne de la vie, une citoyenneté plus coûteuse. Chacun détient à la naissance deux citoyennetés, l'une du royaume de la santé, l'autre de la maladie. Bien que nous préférions tous n'utiliser que le bon passeport, chacun de nous est obligé, tôt ou tard, au moins un temps, de nous identifier comme citoyen de l'autre endroit."  
SUASAN SONTAG

# Table des matières

<b>1</b>	<b>Concepts de bases</b>	<b>13</b>
1.1	Introduction . . . . .	14
1.2	Qu'est ce que le cancer ? . . . . .	15
1.2.1	Le cancer : une population inertielle . . . . .	15
1.2.2	Le cancer : une organisation sociale pluricellulaire . . . . .	17
1.3	Modélisation du cancer . . . . .	20
1.3.1	Développement du cancer : contexte biomédical . . . . .	20
1.3.2	Approches thérapeutiques . . . . .	29
1.4	Les modèles écologiques et leurs limites . . . . .	32
1.4.1	Les modèles populationnels . . . . .	33
1.4.2	Modèle physiologique : La théorie DEB . . . . .	38
1.5	La théorie du contrôle optimal . . . . .	39
1.6	Description de la thèse . . . . .	39
<b>2</b>	<b>Modélisation d'une tumeur in vivo</b>	<b>42</b>
2.1	Introduction . . . . .	43
2.2	Descriptions des modèles . . . . .	45
2.2.1	Croissance malthusienne . . . . .	48
2.2.2	Le modèle "Tumor-in-host model" . . . . .	49
2.3	Résultats numériques . . . . .	54
2.3.1	Évaluation de la dose optimale, $t_{pri}$ , et l'agressivité optimale du traitement, $a^*$ : . . . . .	54
2.3.2	Analyse de sensibilité . . . . .	55
2.4	Discussion . . . . .	58
2.5	Conclusion . . . . .	61
<b>3</b>	<b>Contrôle optimale des cellules souches cancéreuses</b>	<b>62</b>
3.1	Introduction . . . . .	63

3.2	Description du modèle . . . . .	65
3.2.1	Le modèle sans traitement . . . . .	66
3.2.2	Le modèle avec traitement . . . . .	68
3.3	Formulation du problème de contrôle optimal . . . . .	70
3.4	Résultats numériques . . . . .	78
3.4.1	Protocole thérapeutique optimal . . . . .	81
3.4.2	Monothérapie versus multithérapie . . . . .	81
3.4.3	L'influence du traitement adaptatif sur la totalité de la tumeur . . . . .	82
3.5	Discussion . . . . .	83
3.6	Conclusion . . . . .	85
<b>4</b>	<b>Modélisation du mécanisme de résistance</b>	<b>88</b>
4.1	Introduction . . . . .	89
4.2	Description du modèle . . . . .	90
4.2.1	La dynamique des CSC . . . . .	91
4.2.2	La dynamique des CC . . . . .	91
4.2.3	La dynamique du traitement . . . . .	91
4.3	Analyse du modèle . . . . .	92
4.4	Comportement collectif optimal de la tumeur . . . . .	93
4.5	Application du principe du maximum de Pontryagin . . . . .	95
4.6	Résultats numériques . . . . .	99
4.7	Conclusion . . . . .	100
<b>5</b>	<b>Séparateurs algébriques et réseaux de régulation de gènes</b>	<b>103</b>
5.1	Introduction . . . . .	104
5.2	Système dynamique polynomial . . . . .	106
5.2.1	Les séparateurs algébriques . . . . .	108
5.2.2	Séparateur algébrique optimal . . . . .	110
5.2.3	Système dynamique booléen . . . . .	112
5.2.4	Les séparateurs affines . . . . .	113
5.3	Application à la biologie systémique . . . . .	115
5.3.1	Background biologique . . . . .	116
5.3.2	Construction d'un réseau en utilisant les séparateurs . . . . .	117
5.4	Conclusion . . . . .	118
	<b>Conclusion générale</b>	<b>119</b>

<b>A</b>	<b>Démonstrations</b>	<b>121</b>
A.1	Tumor in host model : . . . . .	121
A.2	L'équilibre thermodynamique : . . . . .	122
A.3	Evaluation des écarts types relatifs $\sigma_{back}^s$ , $\sigma_{back}^c$ et $\sigma_{back}^e$ : . . .	122

# Table des figures

1.1	Approche complexe VS approche réductionniste. . . . .	19
1.2	Organisation holonique sous forme de holarchie. (figure inspirée de la représentation d'organisations agents de [Ferber] . . . . .	20
1.3	Le cycle cellulaire. . . . .	22
1.4	Les caractéristiques d'une cellule cancéreuse [Hanahan and Weinberg, 2000] . . . . .	24
1.5	Exemples de simulations in silico. Réponse à la chimiothérapie avec des périodes de repos, à gauche les cellules cancéreuses sont bien sensibles au traitement par contre à droite les cellules cancéreuses échappent au traitement. . . . .	31
1.6	Une croissance tumorale sigmoïdale. Leucémie humaine des cellules Jurkat T [Reuss et al., 2004]. . . . .	35
1.7	Représentation schématique des éléments structurels d'un problème de contrôle optimal. . . . .	40
2.1	Illustration des deux modèles de croissance cellulaire avec le protocole thérapeutique. . . . .	46
2.2	Les flux énergétiques du modèle standard DEB. . . . .	50
2.3	Les flux énergétiques du modèle. . . . .	51
2.4	Durée optimale d'absorption $t_{pri}$ en fonction du volume initial de la tumeur. Nous observons que $t_{pri}$ est une fonction croissante du volume initial de la tumeur. Le nombre de cures est $n = 4$ , $T_{course} = 8$ jours ( <i>i.e.</i> la durée totale du traitement est de 32 jours). Les valeurs initiales sont $V_s(0) = 73cm^3$ et $V_c(0) = 0.2cm^3$ [Hubert et al., 2000]. Nous supposons qu'au début de chaque cure, et après chaque temps de récupération, la réserve de l'organisme vaut 1. . . . .	56

2.5	L'agressivité optimale du traitement en fonction de $\frac{t_{pri}}{t_{rec}}$ . Nous observons que $a^*$ est inversement proportionnelle à $\frac{t_{pri}}{t_{rec}}$ . Le nombre de cures est $n = 4$ , $T_{course} = 8$ jours ( <i>i.e.</i> la durée totale du traitement est de 32 jours). Les valeurs initiales sont $V_s(0) = 73cm^3$ et $V_c(0) = 0.2cm^3$ [Hubert et al., 2000]. Nous supposons qu'au début de chaque cure, et après chaque temps de récupération, la réserve de l'organisme vaut 1. . . . .	57
2.6	Effets de sensibilité des paramètres physiologiques sur la dose optimale $t_{pri}^*$ . . . . .	58
2.7	Surface de réponse : la dose optimale, $t_{pri}^*$ en fonction de $\mu_u$ et $V_\infty$ . . . . .	59
2.8	Dans la figure 2.8a : La dose conventionnelle efficace qui maximise les effets secondaires tolérés. Dans la figure 2.8b : la dose optimale efficace qui minimise les effets secondaires tolérés. . . . .	60
3.1	Illustration du modèle-Vue d'ensemble . . . . .	66
3.2	Illustration du processus de carcinogénèse en tenant compte de l'hétérogénéité intra-tumorale. . . . .	67
3.3	Développement de la résistance aux médicaments cytotoxique. . . . .	71
3.4	La figure 3.4a (respectivement la figure 3.4b) montre en bleue la dynamique de la densité totale des CSC du type 1 (resp. type 2) et en rouge la planification optimale des médicaments. ( $T = 5, \beta_1 = 0.7, \beta_2 = 0.3, \delta_1 = 0.15, \delta_2 = 0.3, \mu_1 = 0.15, \mu_2 = 0.4, p(1, 1) = p(1, 2) = p(2, 1) = p(2, 2) = 0.5, \lambda_1 = \lambda_2 = 1.$ ) . . . . .	80
3.5	De haut en bas : Planification optimale de l'agent cytotoxique des CSC du type 1, Planification optimale de l'agent cytotoxique des CSC du type 2, Chevauchement des deux types d'agents (multithérapie), Administration d'un seul type d'agent (monothérapie). . . . .	86
3.6	En ligne pointillée, la dynamique de la densité des CC et en ligne continue la dynamique de la densité des CSC. Le temps final normalisé est fixé à ( $T = 20$ ). . . . .	87
4.1	Protocole thérapeutique utilisé pour les simulations. . . . .	101
4.2	Sélection des CC. . . . .	101



4.3	Adaptation optimale de la tumeur au traitement. . . . .	102
5.1	Graphe de dépendance de $f$ où $n = 3$ , $m = 3$ et $p = 2$ . . . .	114
A.1	Variation de l'erreur relative, $\sigma_{back}^j$ (figure A.1a) et l'erreur normalisée $\hat{\sigma}_{back}^j$ $j \in \{s, c, e\}$ (figure A.1b), en fonction du nombre de cures pour une durée $T_{course} = 8$ jours et avec $t_{pri} = 2$ jours. . . . .	124

# Liste des tableaux

1.1	Les différents types de cancer selon le tissu dont ils sont originaires . . . . .	23
2.1	Les paramètres du modèle selon [Kooijman, 2010] et les expériences de <i>Hubert2000 et al.</i> . . . . .	53
4.1	Tableau du choix des paramètres tel que : $f_1 \ll f_2$ et $\beta_1 - \mu_1 \ll \beta_2 - \mu_2$ . . . . .	99
5.1	Exemple de 5 gènes communs à 2 lignées cellulaires C1 et C2 en 3 pas de temps. . . . .	117

## Liste des manuscrits soumis

- Global metabolism issues in cancer treatment optimization with Dynamic Energy Budget theory.  
Auteurs : Ghassen Haddad, Slimane Ben Miled, Jean Clairambault.  
Journal : Theory in biosciences.
- Optimal control model of tumor treatment in the context of cancer stem cell.  
Auteurs : Ghassen Haddad, Amira Kebir, Nadia Raissi, Slimane Ben Miled.  
Journal : Mathematical Biosciences and Engineering.
- A Linear Algorithm For Computing Polynomial Dynamical Systems.  
Auteurs : Ines Abdeljaoued-Tej, Alia Benkahla, Ghassen Haddad, An-nick Valibouze.  
Journal : Discrete Mathematics and Theoretical Computer Science.

À ma famille,  
à ma nounours,  
à la conscience collective à qui je me dois.

# Remerciements

J'adresse tous mes remerciements aux membres du jury et plus spécialement au professeur Frédéric Mazenc, ainsi qu'au professeur Mostafa Adimy, de l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant d'être rapporteurs de cette thèse, je leur suis très reconnaissant.

J'exprime ma profonde reconnaissance au professeur Slimane Ben Miled, porteur du projet de la thèse et mon directeur de recherche à l'université Tunis El Manar, qui a bien voulu m'accompagner et me guider dans ce projet. Monsieur Slimane Ben Miled a cru en moi et il a su éveiller en moi des compétences qui ont été autrefois en état de quiescence. Avec lui, j'ai appris à penser d'une manière complexe, tant sur le niveau scientifique que sur le niveau social et personnel. Je ne saurais dire combien il m'a apporté. Ses conseils et sa patience m'ont permis d'avancer et de prétendre au métier de chercheur.

J'exprime ma gratitude, au professeur Jean Clairambault, mon directeur de thèse à la Sorbonne Université. Ses conseils et son encouragement, surtout pendant la dernière phase de thèse, m'ont été d'un énorme réconfort. C'est à ses côtés que j'ai compris ce que rigueur et précision voulaient dire.

Je suis très reconnaissant aussi, à madame Amira Kebir, qui m'a encadré, encouragé, orienté durant toute la thèse dans un esprit de rigueur et d'amabilité. Sans ce mélange unique, je n'aurais pas pu acquérir des compétences dans la recherche en mathématiques appliquées.

Je ne manquerais pas d'exprimer ma gratitude au professeur Nadia Raissi, de l'université Mohamed V de Rabat, qui m'a accueilli au Maroc pendant un stage au sein de son laboratoire. C'est grâce à elle que j'ai pu concilier, avec bonheur, la théorie du contrôle optimale et la dynamique cellulaire. Elle a incontestablement une grande contribution dans l'accomplissement de cette thèse.

J'ai passé la majorité de mes recherches au sein du laboratoire BIMS, à l'institut Pasteur de Tunis. Je tiens à remercier profondément, Mme Alia Ben-

kahla pour sa bienveillance, l'ambiance saine et sa gestion du laboratoire ainsi que son soutien infailible. J'exprime aussi toute ma gratitude et mon amitié sincère pour tous les membres du laboratoire BIMS, spécialement Mme. Ines Abdeljaouad avec qui j'ai commencé mes premières recherches. Je tiens aussi à remercier tous mes collègues au laboratoire qui ont répondu avec calme et patience aux questions quotidiennes dont je les accablais : La Dorra, Wajdi, Mariem, Leila, Aymen et Amina.

Ce travail a été financé par le programme doctoral international de modélisation de systèmes complexes. Je remercie de ce fait les membres de l'unité UMMISCO, M. Jean-Daniel Zucker, M. Christophe Cambier, M. Serge Stinckwich et M. Nicolas Marilleau pour l'accueil, pour les discussions et les conseils qu'ils m'ont apporté à chaque fois que j'étais à l'IRD de Bondy. Je remercie également, Mesdames Kathy Baumont, Elisabeth Pereira, Rolande Altemaire qui ont organisé mes séjours à l'IRD et les ont rendus agréables par leur gentillesse.

# Chapitre 1

## Définitions et concepts de base

*"Les mathématiques sont une gymnastique de l'esprit et une préparation à la philosophie." Isocrate*

### Sommaire

---

<b>1.1</b>	<b>Introduction</b>	<b>14</b>
<b>1.2</b>	<b>Qu'est ce que le cancer ?</b>	<b>15</b>
1.2.1	Le cancer : une population inertielle	15
1.2.2	Le cancer : une organisation sociale pluricellulaire	17
<b>1.3</b>	<b>Modélisation du cancer</b>	<b>20</b>
1.3.1	Développement du cancer : contexte biomédical	20
1.3.2	Approches thérapeutiques	29
<b>1.4</b>	<b>Les modèles écologiques et leurs limites</b>	<b>32</b>
1.4.1	Les modèles populationnels	33
1.4.2	Modèle physiologique : La théorie DEB	38
<b>1.5</b>	<b>La théorie du contrôle optimal</b>	<b>39</b>
<b>1.6</b>	<b>Description de la thèse</b>	<b>39</b>

---

## 1.1 Introduction

La définition la plus commune et élémentaire de la modélisation est la conception d'un modèle pour établir et instaurer une loi qui nous permet de prédire la dynamique d'un système donnée dans le but d'anticiper ou d'optimiser certaines évolutions. Le mathématicien français Ivar Ekeland définit la modélisation comme : "*la construction (intellectuelle) d'un modèle mathématique c'est-à-dire d'un réseau d'équations censé décrire la réalité*". Cette définition est pertinente quand il s'agit d'une modélisation mathématiques. Cependant, elle est très restrictive si on se met dans le contexte plus large, d'une épistémologie postulant l'unité des sciences. Dans ce cadre, la définition de la modélisation serait : "*La modélisation est un processus de construction intentionnelle représentant, par un système de symboles, quelques perceptions d'une expérience de la réalité perçue par le sujet modélisant*". Dès lors, un modèle n'est pas, et n'a pas, à être parfaitement ressemblant à la réalité. Le but est d'atteindre une ressemblance suffisante qui dépend de l'utilisation souhaitée et motivée par une question précise. Les modèles sont donc hypothétiques et ils sont pertinents pour certains problèmes dans leurs contextes.

Largement associée aux sciences de l'ingénieur et aux sciences physiques et mécaniques, la modélisation mathématique appliquée à la biologie et au contexte biomédical s'est diffusée d'une manière relativement rapide au fil des vingt dernières années, vu les enjeux majeurs de la médecine.

C'est dans ce cadre qu'intervient ce chapitre, consacré aux définitions et aux concepts de bases où nous présentons notre approche de modélisation d'un phénomène qui se trouve au carrefour des sciences : le cancer. Nous commençons en premier lieu, par donner une définition générique du cancer qui soit en harmonie avec les sciences physiques et sociales. Par la suite, nous nous arrêtons sur quelques concepts de bases de biologie relatifs aux cancer. Après cela, nous introduisons brièvement la théorie du contrôle optimal, le principal outil mathématique utilisé dans l'optimisation des traitements anticancéreux. Finalement, et avant de conclure nous décrivons et synthétisons le manuscrit.



## 1.2 Qu'est ce que le cancer ?

### 1.2.1 Le cancer : une population inertielle

Le prix Nobel de physiologie ou médecine a été remis en 1973, pour la première fois à des spécialistes du comportement : Konrad Lorenz, Nikolaas Tinbergen et Karl von Frisch, pour leurs découvertes au sujet de "*l'organisation et la mise en évidence des modes de comportements individuels et social*". Sans trop s'étaler à propos de ce sujet, ce trio d'ethologues a largement étudié le comportement des espèces animales dans leurs environnement et a surtout abordé la question de l'instinct, l'innée et l'acquis : une question, à ce jour, controversée.

A la recherche d'une définition générique du cancer, nous allons nous arrêter sur le concept d'instinct tel qu'il est défini par Lorenz et ses collègues : l'acte élémentaire à l'état pur qui s'efforce de faire dériver tout comportement animal et humain de réflexes conditionnés [Lorenz, 1970]. D'un autre côté, Jean-Baptiste Lamarck, l'un des premiers naturalistes à avoir compris la nécessité théorique de l'évolution des êtres vivants, définit l'instinct comme étant : "*le produit d'un sentiment intérieur qu'il possède ; sentiment très-obscur qui, dans certaines circonstances, l'entraîne à exécuter des actions à son insu, sans détermination préalable, sans l'emploi d'aucune idée, et par suite, sans la participation de la volonté : telle est, pour moi, la véritable définition de l'instinct*" [Deterville and Jean-François-Pierre, 1817]. Ce qu'il y a en commun entre ces deux définitions c'est le fait que l'instinct pourrait être défini comme une force, une action ou une énergie emmagasinée, intrinsèque à l'individu ou à son espèce et qui résiste aux forces physiques environnantes ; une action non conditionnée.

Afin d'analyser un peu plus ces définitions nous allons nous inspirer d'une analogie, entre le mouvement des astres et la dynamique des populations, faite par Lev Ginzburg et Mark Colyvan [Ginzburg et al., 2004]. Il est vrai que la physique et l'écologie sont deux disciplines qui ont peu de choses en commun. Cependant, en écologie, nous définissons l'instinct par la tendance naturelle commune chez les individus de la même espèce. Cela nous renvoie à un concept assez similaire, en physique newtonienne, celui de l'inertie que nous définissons comme étant la tendance naturelle commune de tout objet physique. Au XVII<sup>e</sup> siècle, la physique a connu un bouleversement extrêmement important, une nouvelle vision a été annoncée par Galilée et Newton,

qui ont vu le mouvement rectiligne uniforme comme étant l'état naturel, ou pour employer les termes de Konrad Lorenz, l'état pur de tout objet physique, contrairement à l'idée reçue, dictée par la physique aristotélicienne, qui attestait que l'état naturel de n'importe quel objet physique est l'immobilité et que la tendance naturelle de cet objet s'est d'y retourner et de retrouver cet état de repos. Ainsi, selon Aristote, si un objet est en mouvement, il est sans doute soumis à une force le contraignant à se déplacer. Par contre, selon le principe d'inertie newtonienne, si un corps est en mouvement, alors, il resterait en mouvement à moins qu'une force l'oblige à s'immobiliser. Dès lors, selon la vision aristotélicienne, pour que les planètes continuent à tourner autour du soleil, elles doivent être soutenues par une force. De plus, cette force doit changer constamment de direction pour rester en orbite. Elles ont besoin, pour ainsi dire, de «la main de Dieu». Par contre, selon le principe de Newton, les planètes n'ont besoin d'aucune force externe pour les maintenir en mouvement, au contraire, c'est même leur état pur, leur "instinct". Ainsi, pour synthétiser, ce que représente l'instinct en éthologie représente l'inertie en physique.

Une question à tirer de cette analogie : que se passerait-il si rien ne se passe ? La réponse la plus intuitive c'est le repos, l'état par défaut, et donc rien ne se passe en absence de forces agissant sur les objets, alors que le vrai état par défaut, quelque peu étonnamment, se révèle être un mouvement rectiligne uniforme.

Revenons maintenant à notre problématique de base, celle du cancer. Nous aborderons la question en considérant la tumeur comme une population formant un organisme à part entier et essayons d'y appliquer les principes de la dynamique des populations.

De toute évidence, le nombre d'individus d'une population peut augmenter de deux manières : la naissance et l'immigration. De même, la population peut décroître de deux manières : décès et émigration. On peut donc dire que la population à un moment donné est égale à la population initiale plus les nouveaux immigrants et toutes les naissances moins les émigrants et les décès. Puisque le processus de naissance et de mort nous intéresse le plus, nous négligeant la migration et donc la seule manière avec laquelle les nouveaux individus apparaissent est la reproduction, de la même manière, la seule façon avec laquelle ils disparaissent est la mort. Le nombre d'individu à tout moment est alors égal à la population initiale plus les nouveaux nés, moins les décès. Il est important ici, de ne pas confondre le taux de naissance et

le nombre de naissance. Le taux de naissance ou de natalité  $p$  est la vitesse normalisée de naissance. De même, pour le taux de mortalité  $m$ . Ainsi, nous exprimons le taux d'accroissement  $r$  (*i.e.* vitesse d'accroissement normalisée d'une population) d'une population donnée par :

$$r = p - m.$$

Il est aussi à noter que travailler avec des entiers comme le nombre de naissance n'est pas adéquat pour des modèles mathématiques, il convient donc de se ramener à des variables d'états réelles. De ce fait, nous considérons la variables d'états comme étant des densités d'individus (*e.g.* nombre d'individu par unité d'espace).

Supposons maintenant que la densité de la population à un moment donné  $t_0$  est  $N(0)$ . Après un certain temps, la population sera égale au nombre initiale  $N(0)$ , plus toutes les naissances dans la période intermédiaire moins tous les décès au cours de la même période. En absence de toute force externe sur cette dynamique, le taux d'accroissement  $r$  de la population demeure constant. Cette dynamique est centrale dans l'écologie des populations et décrit une croissance exponentielle ou malthusienne des populations (nous y reviendrons un peu plus en détail dans la section suivante). Cette dynamique décrit la situation par défaut, l'état pur, de toute population en absence de toute force externe. Par conséquent, en dehors des forces externes agissant sur la population, si le nombre de naissance est supérieur au nombre de décès (*i.e.* un taux d'accroissement positif), la population va croître exponentiellement, par analogie aux planètes qui vont tourner indéfiniment au tour du soleil. La dynamique, décrite ci dessus, représente donc l'instinct ou l'inertie de toute population.

Nous supposons maintenant que nos individus sont en réalité des cellules vivantes. Nous pourrions, ainsi, définir le cancer comme une population de cellules inertielles qui ne se fient qu'à leur instinct celui de croître indéfiniment. En d'autres termes, le cancer est une population de cellules qui évolue en absence de toute force externe et dont l'environnement a perdu tout contrôle. Une population de cellules qui se trouvent à leur état pur et naturel.

### **1.2.2 Le cancer : une organisation sociale pluricellulaire**

Le corps humain a longtemps été considéré plus compliqué que le mécanisme d'horlogerie fine jamais conçu. Et comme tout mécanisme d'hor-

logerie, on pensait qu'il pourrait être réduit à de nombreux composants qui pourraient être isolés et examinés. Ce genre d'approche, longuement adoptée, est considéré comme mécaniste, réductionniste qui, par sa nature, nécessite un regard de plus en plus petit sur les choses. Sauf qu'en adoptant cette approche, et en regardant de plus en plus petit, la grande image pourrait être omise et non reconnue. D'où la nécessité d'adopter une nouvelle approche qui, contrairement à la pensée réductionniste, considère que tout système complexe est un phénomène indivisible, que nous devons l'étudier dans sa totalité et surtout dans son contexte social, conformément au dicton : "*le tout est plus que la somme de ses parties*". Ceci s'explique par le fait que les interactions sociales entre les éléments d'un système induit l'émergence de nouvelles propriétés non déductibles de ces entités. C'est dans ce contexte, que Charles Darwin évoque la loi de corrélation de croissance : "*les formes déterminées de diverses parties d'un être organique sont toujours liées à certaines formes d'autres parties qui apparemment n'ont aucun lien avec elles*" [Darwin, 1880]. Ce qui nous renvoie à une définition élémentaire du système complexe qui considère tout phénomène comme une entité avec des caractéristiques liées à sa totalité et des propriétés non déductibles de ses éléments.

En sociologie, et par opposition à l'approche réductionniste, l'approche complexe considère les individus d'une société comme des agents qui sont conditionnés, d'une manière relativement inconsciente par un phénomène de socialisation à travers des normes, des règles et des valeurs. Par ailleurs, ce qui détermine l'existence et la valeur de l'individu c'est son existence sociale et son interaction avec son milieu (voir figure 1.1). Dans [Durkheim, 2017] Émile Durkheim expliqua que : "*La cause déterminante d'un fait social doit être cherchée parmi les faits sociaux antécédents, et non parmi les états de la conscience individuelle*".

Cette approche représente donc le problème clé et le fil conducteur de la sociologie cellulaire. En effet, un organisme biologique est composé, à toutes les échelles (moléculaire, cellulaire, organes, individuelle,...) d'entité structurales et fonctionnelles qui sont en interaction permanente. Dès lors, en s'inspirant de l'explication de Durkheim, l'expansion d'une population cellulaire ou son extinction est un fait social dont la cause déterminante réside dans les interactions cellulaires antécédentes. Le cancer n'en fait pas une exception. Effectivement, un cancer est composé d'un bon nombre de cellules cancéreuses qui interagissent ensemble pour former un organisme pluricellulaire dont le seul objectif c'est l'expansion. En interagissant ensemble cette

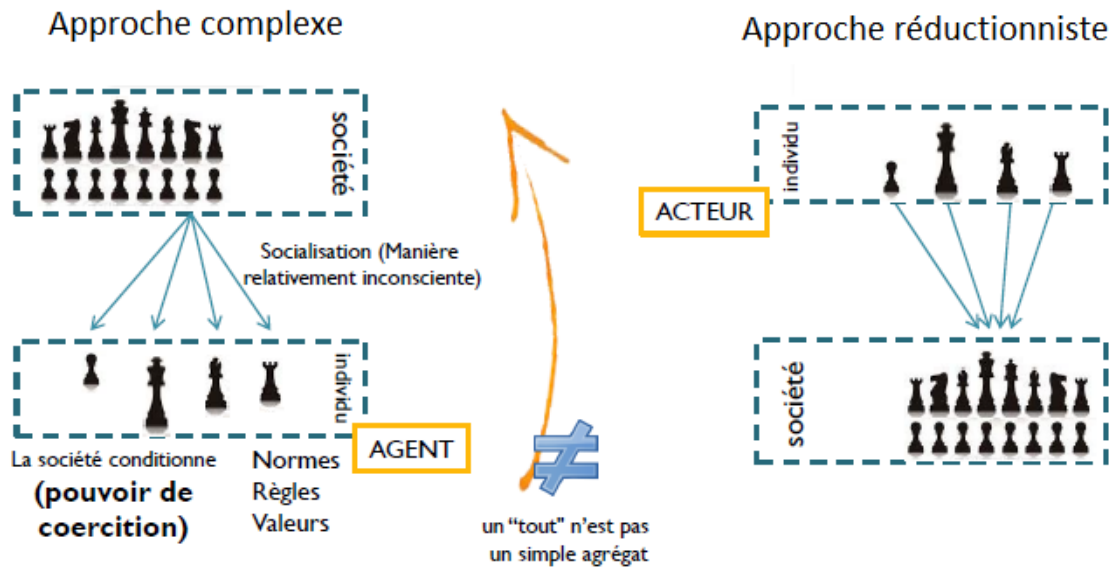


FIGURE 1.1 – Approche complexe VS approche réductionniste.

agglomération de cellules cancéreuses a pu trouver, à travers les interactions sociales antécédentes, un objectif commun. C'est ce qui nous amène à abandonner la vision réductionniste "individualiste" de la cellule et à adopter une perspective sociale qui pourrait expliquer la formation et l'évolution des cancers. Il y a donc deux principes qui illustrent l'approche complexe au niveau écologique :

- Changer tout élément affecte à terme le système.
- Changer le système affecte à terme tout élément.

En ce sens, nous allons percevoir le cancer comme un "tout", tout en considérant la cellule individuelle comme un système en équilibre et en interaction constante avec son environnement. Ainsi, le cancer est considéré comme étant un organisme qui conditionnera les interactions cellulaires (le comportement des cellules) et répondra comme une totalité, à la fois aux changements intérieurs et extérieurs.

Ceci rejoint le concept de *holon*, introduit par le philosophe Arthur Koestler qui a largement étudié les organismes vivants et les organisations sociales [Adam et al., 1999]. Ce concept met en évidence le fait que dans la vie réelle, une entité peut être un tout ou une partie, et ne peut pas être considérée comme "un absolu". Dès lors, un holon est défini comme étant, un ensemble et est inclus dans un autre Holon. Il est donc une partie de quelque chose de plus grand que lui-même, qu'on appelle *superholon*, et ainsi de suite.

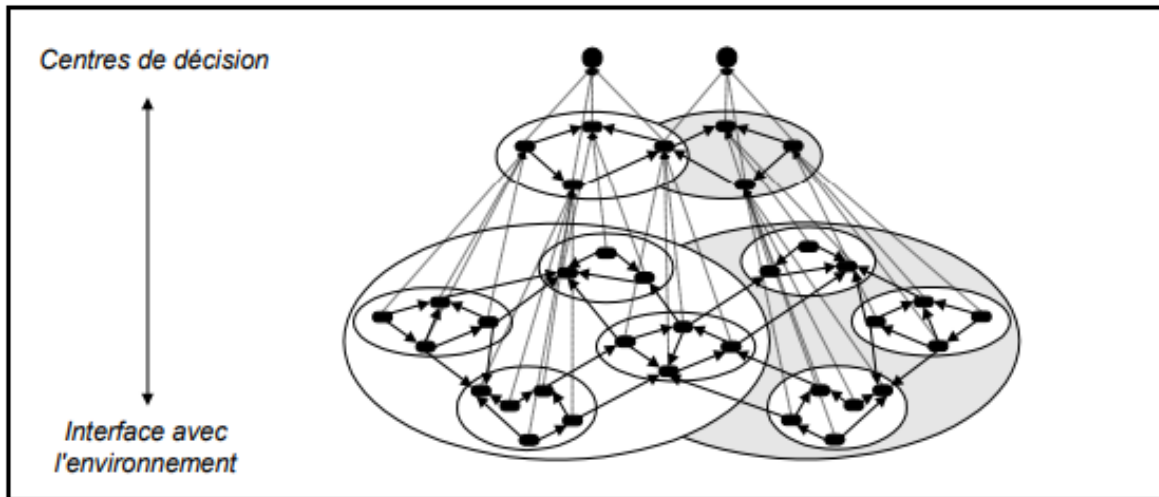


FIGURE 1.2 – Organisation holonique sous forme de holarchie. (figure inspirée de la représentation d’organisations agents de [Ferber])

Plusieurs holons en interactions forment alors une hiérarchie dite *holarchie* (voir figure 1.2). Ceci nous renvoie à la définition de la cellule, qui pourrait être perçue comme un être vivant à part entier, mais fait aussi partie d’un autre organisme vivant.

Il est à noter aussi, qu’un *superholon* est influencé par les entités qui le composent, en même temps qu’il les influence. Par analogie, il y a une interdépendance entre les cellules et le groupe cellulaire formé, un tissu, un organe, un organisme, etc...

Dans une structure holarchique, si cette communication bidirectionnelle entre les niveaux est compromise, tout le système s’effondre, ce qui est le cas pour les systèmes biologiques. Quand l’interdépendance entre les cellules et le tissu est rompue nous remarquons le déclenchement d’anomalies d’ordre systémique tel que le cancer.

## 1.3 Modélisation du cancer

### 1.3.1 Développement du cancer : contexte biomédical

**Le cycle cellulaire :** Les cellules représentent les briques élémentaires de la construction de toute vie. Elles se renouvellent et se reproduisent constamment par division cellulaire avec un cycle périodique appelé le cycle cellulaire (voir la figure 1.3). Ce cycle cellulaire couvre la durée de vie d’une cellule et représente la transition d’une cellule de sa naissance à sa division.

Au cours de cette transition, chaque cellule passe par une séquence complexe d'événements moléculaires régulés et codés dans l'ADN (acide désoxyribonucléique).

La première phase du cycle cellulaire est une phase de croissance qu'on appelle la phase  $G_1$ . Au cours de cette phase, la taille de la cellule augmente et la synthèse des enzymes nécessaires à la réplication de l'ADN est réalisée. Ensuite, la cellule passe à une deuxième phase, qu'on note  $S$ , où se produit la synthèse de l'ADN et où tous les chromosomes sont dupliqués, doublant ainsi la quantité d'ADN dans la cellule. Par la suite, la cellule entre dans une deuxième phase de croissance  $G_2$  durant laquelle d'autres composants cellulaires tels que les microtubules nécessaires à la mitose sont synthétisés. La phase qui suit, c'est la phase  $M$ , la dernière phase du cycle cellulaire. Durant cette phase, la croissance cellulaire s'arrête, la mitose se produit, et on obtient donc deux cellules filles génétiquement identiques à la cellule mère, modulo des mutations. Chacune des deux cellules filles rentre ensuite dans le cycle cellulaire et recommence le processus entier.

Tout au long de ce cycle cellulaire il y a des mécanismes de contrôle, généralement à la fin de chaque phase, afin de vérifier que les processus ont été correctement exécutés avant le début de la phase suivante. Ainsi, des points de contrôle sont situés à la fin de la phase  $G_1$  pour vérifier si l'ADN a été endommagé et si les conditions environnementales (par exemple, apport d'oxygène et de nutriments) sont adéquates pour la duplication cellulaire. À ce stade, il est décidé si la cellule doit avancer dans le cycle cellulaire pour se diviser ou retarder la division et entrer dans un stade de repos qu'on note  $G_0$ . Dès lors, si tous les points de contrôle sont passés, la duplication de la cellule commence.

Les points de contrôle représentent donc, l'interface de communication entre une population cellulaire (tissu, organe, etc...) et son environnement. Ce dernier, conditionne la croissance de la population, en intervenant sur les mécanismes de contrôle du cycle cellulaire. C'est ce que nous appelons les forces externes dues à l'environnement.

Cependant, des erreurs de mitose peuvent survenir et provoquer des mutations pouvant éventuellement mener à une coupure de communication et ainsi, au développement de maladie comme le cancer. C'est pourquoi, il est dit généralement que le cancer est une maladie de l'ADN c'est-à-dire, le résultat d'une altération ou d'une succession de mutations au niveau du matériel génétique.

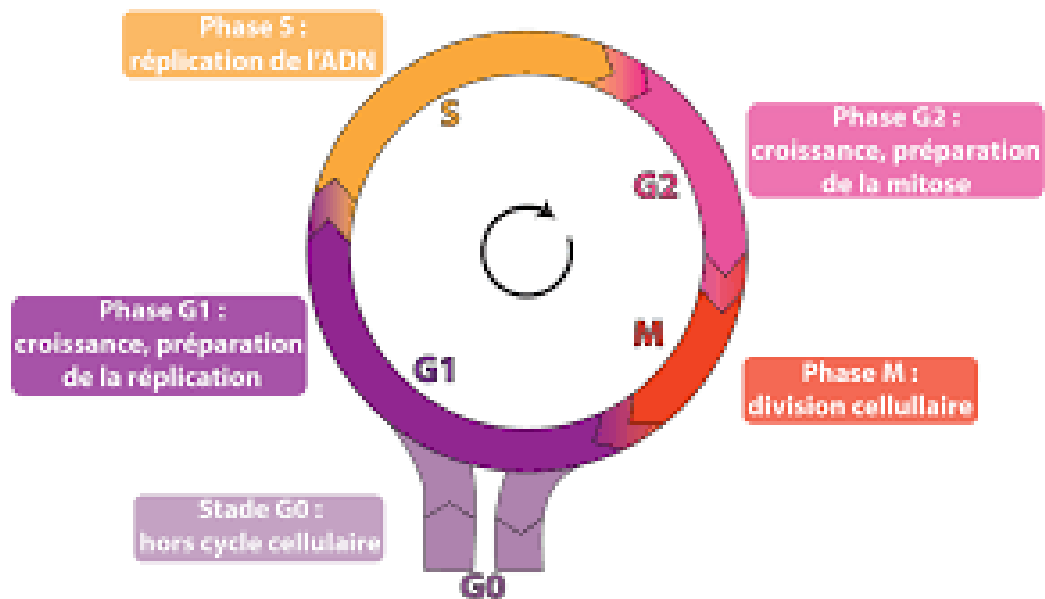


FIGURE 1.3 – Le cycle cellulaire.

**Classification des cancers :** Les mots *cancer* ou *tumeur* sont couramment utilisés pour décrire toute croissance non contrôlée des cellules. Une définition générique qui regroupe une centaine de maladies très différentes avec chacune ses propres stratégies thérapeutiques. En effet, en fonction du type de cellule, de l'organe concerné et du type de mutations qui se sont produites, nous distinguons différents types de cancer. Par exemple, on repère les tumeurs solides qui forment une masse bien définie et qui se développent dans les tissus et les organes (reins, prostate, etc...) des tumeurs liquides du sang (lymphome et myélome). De ce fait, une classification dite histologique (*i.e.* en fonction de la nature du tissu dans lequel le cancer se développe) est effectuée pour distinguer les différents types de cancer (voir tableau 1.1).

**Les principales caractéristiques des cellules cancéreuses :** La prolifération et la division des cellules normales sont conditionnées par le milieu où elles évoluent. Dé lors, la croissance d'un tissu sain est finement régulée par son environnement. En effet, les cellules normales ne se divisent que lorsqu'elles sont stimulées par des facteurs de croissance présents dans leur milieu. De plus, si elles sont endommagées, des mécanismes se mettent en place les empêchant de se diviser davantage, jusqu'à ce qu'elles soient entièrement réparées. Si non, les cellules endommagées et non réparées subissent une mort programmée (*apoptose*). D'autre part, les cellules normales ne peuvent se di-



Principaux type de cancers	Tissu d'origine de la tumeur	Localisation
Adénocarcinome	Épithélium (tissu de recouvrement des glandes)	Sein, foie, rein, prostate, ovaire, thyroïde, colon, estomac, glandes salivaires, poumon,...
Carcinome épidermoïde	Épithélium malpighien (peau, muqueuses, épiderme)	Peau, voies digestives, poumon, sphère ORL (larynx, pharynx, cavité buccale), col utérin,...
Sarcome	Tissu de soutien ou musculo-squelettique (os, muscles, tissu conjonctif ou graisseux,...)	Os, cartilage, tissu graisseux, vaisseaux,...
Lymphome de Hodgkin	Lymphocytes B ou T, cancer caractérisé par la présence de grosses cellules atypiques	Ganglions, rate
Lymphome non-Hodgkinien	Lymphocytes B ou T	Ganglions, voies digestives, peau, cerveau, os, organes génitaux, poumon,...
Leucémie	Cellules de la moelle osseuse (blastés)	Sang
Myélome	Cellules de la moelle osseuse (plasmocytes)	Moelle osseuse

TABLE 1.1 – Les différents types de cancer selon le tissu dont ils sont originaires

viser qu'un nombre limité de fois et elles ont besoin d'un apport constant en nutriments.

Contrairement aux cellules normales, les cellules cancéreuses ont échappé à leurs environnement et à leur contexte social, ne se fiant qu'à leurs instincts. De ce fait, elles ont acquis de nouvelles capacités, qui les différencient des cellules normales.

Dans une première étude, publiée en 2000, dans la revue *Cell*, Douglas Hanahan et Robert A. Weinberg distinguent 6 caractéristiques pour les cellules cancéreuses [Hanahan and Weinberg, 2000] (voir figure 1.4) :

**Auto-stimulation de signaux de croissance :** L'une des caractéristiques les plus importantes est l'auto-stimulation des signaux de prolifération. Ainsi, pour proliférer, les cellules cancéreuses ne dépendent plus des signaux de croissance émis par l'environnement, et elles vont désormais, répondre aux signaux qu'elles produisent elles-mêmes, il s'agit ici de stimulation *auto-crine*. Ces signaux de croissance, sécrétés par les cellules cancéreuses stimulent aussi les cellules voisines, on parle alors de stimulation *paracrine*.

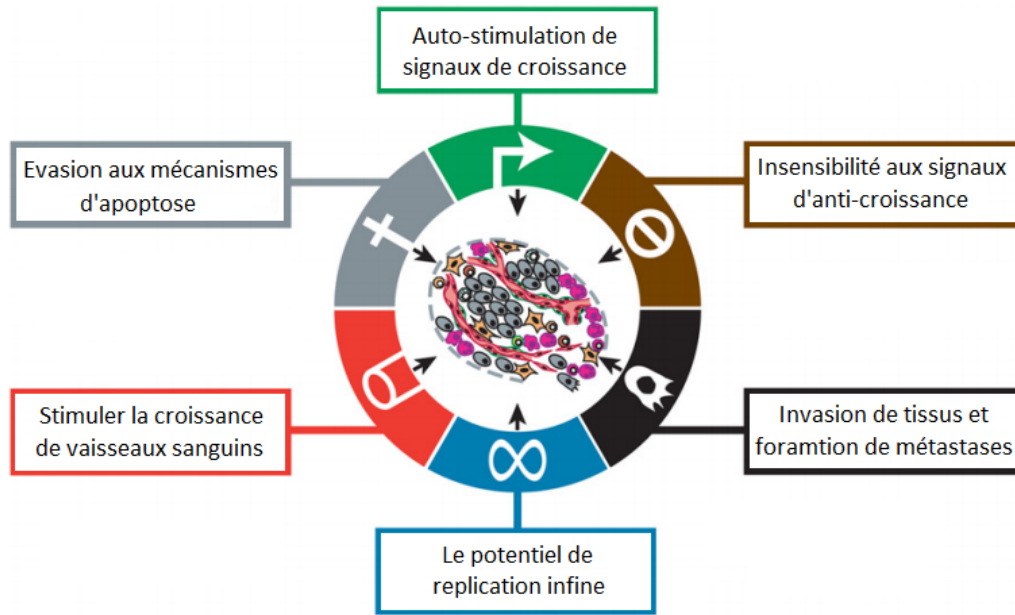


FIGURE 1.4 – Les caractéristiques d’une cellule cancéreuse [Hanahan and Weinberg, 2000]

En plus, la présence des cellules cancéreuses stimule les composants de la matrice extracellulaire tels que les *fibroblastes*, qui sécrètent en retour, des facteurs de croissance.

D’autre part la quantité de récepteurs membranaires d’une cellule cancéreuse augmente, ce qui amplifie la réponse cellulaire à ces facteurs de croissance. D’un autre côté, les boucles de rétroaction, censées atténuer cette réponse, sont inactivées, conduisant à une croissance accrue et à une division cellulaire anormale [Evan and Vousden, 2001].

**Insensibilité aux signaux d’anti-croissance :** Les cellules cancéreuses sont généralement résistantes aux signaux qui empêchent leurs croissance.

La progression dans le cycle cellulaire est normalement contrôlée et conditionnée par un ensemble de mécanismes de contrôle moléculaires. Si des erreurs de réplication génétique sont repérées (mutation(s) au niveau de l’ADN), des protéines interviennent pour arrêter le cycle cellulaire, empêchant ainsi, la cellule de se diviser et de proliférer. Sauf que, dans de nombreuses cellules cancéreuses, ces protéines sont altérées ou considérablement inhibées. C’est le cas, par exemple, des complexes Cyclin-CDKs.

Une autre façon, avec laquelle le milieu contrôle la croissance des cellules normales, c’est *l’inhibition de contact*. Les cellules cessent de se diviser

lorsqu'elles sont en contact avec d'autres cellules voisines. En effet, des protéines, dites de jonction, s'instaurent entre les cellules et empêchent la division cellulaire lorsque les cellules entrent en contact les unes avec les autres [Abercrombie, 1970].

Les cellules cancéreuses perdent généralement cette propriété et se divisent et se développent les unes sur les autres de manière incontrôlée, même au contact des cellules voisines [McClatchey and Yap, 2012].

**Evasion aux mécanismes d'apoptose :** Les cellules cancéreuses se caractérisent par leurs insensibilités aux signaux d'apoptose ou de mort cellulaire. Ces signaux empêchent la duplication des cellules endommagées, et donc le développement des tumeurs.

L'insensibilité à ces signaux de régulation entraîne la réplication des cellules dont le matériel génétique est altéré. Plusieurs types d'altération génétiques induisent cette insensibilité. L'une des mutations les plus classiques est l'inactivation du gène codant la protéine p53, une protéine *suppresseur de tumeur* responsable de la mort cellulaire programmée [Elmore, 2007].

**Le potentiel de réplication infinie :** Les cellules saines du corps n'ont pas la capacité de se diviser indéfiniment. Elles ont un nombre limité de divisions avant d'entrer irréversiblement en *sénescence*, un état stable mais non prolifératif. Ce processus est régulé par l'érosion des télomères, les parties terminales des chromosomes (*i.e.* la taille du télomère diminue et il perd les nucléotides aux extrémités des chromosomes, au cours de chaque cycle cellulaire). Ainsi, une cellule ayant des télomères trop érodés cesse de se diviser. Par exemple, les cellules de mammifères sont limitées à environ 50 à 70 multiplications, point à partir duquel elles atteignent un stade de sénescence. Cette limite est dite *la limite de Hayflick* [Marieb and Hoehn, 2014].

Cependant, on observe, chez les cellules cancéreuses, une surproduction de *téломérase*, une protéine qui reconstruit les télomères érodés, ce qui permet à la cellule de se reproduire indéfiniment [Greenberg, 2005]. Environ 85% des cancers régulent positivement la télomérase et les 15% restants utilisent une méthode appelée allongement alternatif des télomères [Reddel, 2003].

**La capacité à stimuler la croissance de vaisseaux sanguins :** L'*angiogenèse* est le processus par lequel de nouveaux vaisseaux sanguins se forment. Les cellules cancéreuses semblent être en mesure de relancer ce processus afin de s'assurer qu'elles reçoivent un apport continu d'oxygène et d'autres nutriments nécessaires à leurs survies.

Les tissus normaux du corps sont traversés par des vaisseaux sanguins qui délivrent l'oxygène circulant dans le sang. Les cellules doivent être à proximité des vaisseaux sanguins, pour obtenir suffisamment d'oxygène afin de subvenir à leurs besoins. De nouveaux vaisseaux sanguins se forment lors du développement des embryons ou par exemple lors de la réparation d'une plaie. Une tumeur en expansion nécessite de nouveaux vaisseaux sanguins pour fournir suffisamment d'oxygène, surtout aux cellules cancéreuses qui se trouvent à l'intérieur du volume tumoral, exploitant ainsi ces processus physiologiques normaux à son avantage. Pour ce faire, les cellules cancéreuses acquièrent la capacité de créer un nouveau système vasculaire, en activant le *commutateur angiogénique* [Bergers and Benjamin, 2003]. Ainsi, elles contrôlent les cellules non cancéreuses présentes dans la tumeur, qui peuvent former des vaisseaux sanguins, à la fois, en réduisant la production de facteurs inhibant la production de vaisseaux sanguins et en augmentant la production de facteurs favorisant leur formation [Folkman, 2006].

**Invasion d'autres tissus en formant des métastases :** L'une des propriétés les plus connues des cellules cancéreuses est leur capacité à envahir les tissus voisins et former des *métastases*. C'est ce qui différencie une tumeur maligne d'une tumeur bénigne.

Les cellules cancéreuses doivent subir plusieurs modifications pour acquérir la capacité de métastaser. C'est un processus comprenant plusieurs étapes qui commence par une invasion locale des cellules dans les tissus environnants. Ils doivent ensuite, envahir les vaisseaux sanguins, survivre dans l'environnement hostile du système circulatoire, quitter ce système et commencer à se diviser dans le nouveau tissu. Pour pouvoir se déplacer, plusieurs classes de protéines impliquées dans la fixation des cellules à leur tissu sont modifiées. Ces protéines sont principalement les *cadhérines* et les *intégrines*. De plus, les cellules cancéreuses favorisent la sécrétion des enzymes de *protéolyse* ou de *métalloprotéinases* (MMP) qui dégradent la matrice extracellulaire. Ainsi, les cellules cancéreuses acquièrent une mobilité et peuvent dés

lors migrer dans les tissus voisins [van Zijl et al., 2011].

Dans une deuxième étude plus récente, publiée en 2011, Weinberg et Hanahan proposent 4 nouvelles caractéristiques [Hanahan and Weinberg, 2011], qui sont :

**Voies métaboliques anormales :** La plupart des cellules cancéreuses utilisent des voies métaboliques anormales pour générer de l'énergie. Otto Warburg a même, émis le postulat, selon lequel ce changement dans le métabolisme constitue la cause fondamentale du cancer [Warburg, 1956].

En fait, la majorité des cellules normales produisent de l'énergie grâce à un taux relativement bas de *glycolyse* (*i.e.* morcellement du glucide en molécules plus simples) suivie d'une oxydation du *pyruvate* dans la mitochondrie [Alfarouk et al., 2011, Gatenby and Gillies, 2004, Kim and Dang, 2006]. Par contre, on observe, chez les cellules cancéreuses que la production de l'énergie s'effectue moyennant un taux comparativement fort de glycolyse suivie d'une fermentation d'acide lactique dans le *cytosol* en empêchant les mitochondries de terminer leur respiration aérobie normale (oxydation du pyruvate, du cycle de l'acide citrique et de la chaîne de transport d'électrons) [Alfarouk et al., 2014, Alfarouk, 2016]. Ce phénomène est appelé *effet Warburg*.

**Échappement à la surveillance et à l'action du système immunitaire :** Notre organisme est doté de plusieurs mécanismes immunitaires, de surveillance et de contrôle. En fait, un grand nombre de tumeurs restent à un stade bénin et ne forment pas de métastases. C'est évidemment, la surveillance immunitaires qui les empêche d'acquérir plus de mutations et de devenir invasives. Cependant, les tumeurs malignes sont insensibles à cette surveillance immunitaire.

**Instabilité du génome :** Les cellules cancéreuses présentent, généralement, des anomalies chromosomiques importantes, qui s'aggravent au fur et à mesure de l'évolution de la maladie. Les cellules HeLa, par exemple, sont extrêmement proliférantes, et présentent une tétraploïdie 12, des trisomies 6, 8 et 17 et un nombre de chromosomes modaux de 82 (plutôt que le nombre diploïde normal de 46). La *tumorigenèse* (*i.e.* le déclenchement du processus tumoral) commence probablement, par de petites mutations génétiques, mais une fois que le processus est déclenché les cellules cancéreuses sont

capables de muter à des vitesses beaucoup plus rapides [Hanahan and Weinberg, 2011].

**Le caractère inflammatoire :** Des découvertes récentes ont mis en évidence le rôle de l'inflammation chronique locale dans l'apparition de nombreux types de cancer. En effet, les pathologistes reconnaissent depuis longtemps, que certaines tumeurs sont infiltrées par des cellules du système immunitaire, reflétant ainsi les conditions inflammatoires survenant dans les tissus non néoplasiques (*i.e.* avant le déclenchement du processus tumoral) [Desmoulière, 2008]. Avec l'apparition de marqueurs permettant la détermination des différents types de cellules immunitaire, il est maintenant clair que chaque tumeur contient des cellules immunitaires présentes à des densités variables, allant d'une petite quantité détectables uniquement avec des anticorps spécifiques, à des inflammations importantes qui sont apparentes même avec les techniques de coloration histochimique standard [Pages et al., 2010].

Il est désormais évident, que dans certains cas, l'inflammation intervient aux premiers stades du processus tumoral et elle est capable de favoriser le développement d'un petit volume tumoral en cancers à part entière [Qian and Pollard, 2010].

**Les différentes phases de la croissance tumorale :** Pour les tumeurs solides, on peut distinguer différentes phases de développement. Une phase avasculaire qui représente la première étape de la croissance tumorale. Au fur et à mesure de son développement, une tumeur nécessite un apport régulier d'oxygène et de nutriments pour subvenir à ses besoins et se dupliquer. Au début de la maladie, les cellules tumorales se regroupent et forment une unité cohérente et organisée. Au fil du temps, les cellules qui se trouvent au centre sont privées des nutriments nécessaires pour se diviser. Dès lors, un noyau nécrotique de cellules mortes se développe à l'intérieur de la tumeur [Anderson and Chaplain, 1998, Marušić et al., 1994]. Face à cette pénurie de nutriments, les cellules tumorales déclenchent une sécrétion de facteurs de croissance endothélial vasculaire (VEGF) qui favorisent la création d'un réseau de vaisseaux sanguins qui permettent l'alimentation de la tumeur en nutriment. De nos jours, plusieurs études et approches thérapeutiques sont basées sur cette phase, en essayant de cibler ces facteurs de croissance [Folkman, 1971, 1972].

Avec la création de ce réseau vasculaire, la tumeur passe à la deuxième

phase appelée angiogénèse tumorale. Une fois que la tumeur a réussi à développer son propre système vasculaire, sa taille devient suffisamment grande et des petites parties de la tumeur se détachent et migrent, à travers la circulation sanguine, vers d'autres organes ou parties du corps. C'est le dernier stade du développement de la tumeur qu'on appelle métastase. Cette phase de développement tumorale est l'une des principales caractéristiques d'une tumeur maligne. Effectivement, dans ce cas, les chances de survie diminuent et les options de traitement sont limitées. D'où l'importance de connaître le degré de développement d'une tumeur dans le pronostic et l'évaluation de la maladie. On définit 4 stades de développement qu'on note TNM (*i.e.* T pour tumeur, N pour ganglion ou nodes en anglais et M pour métastase) de classification des tumeurs solides :

- Le stade 1 correspond à une tumeur de petite taille.
- Le stade 2 correspond à un volume plus important.
- Le stade 3 correspond à un envahissement des ganglions lymphatiques.
- Le stade 4 correspond à une extension plus large sous forme de métastases.

Cette classification nous permet d'évaluer l'évolution de la tumeur et d'affiner le pronostic. Cependant, elle ne constitue pas un verdict. Chaque personne est différente et chaque tumeur est différente. L'évolution de la tumeur dépend de plusieurs autres paramètres, comme : les antécédents médicaux de la personne et sa réponse au traitement.

Dans les modèles qui suivent, nous allons nous intéresser aux trois premiers stades du développement, soit la phase avasculaire de la tumeur.

### **1.3.2 Approches thérapeutiques**

Compte tenu du fait qu'il existe plusieurs types de cancer et que les personnes atteintes ne répondent pas toutes de la même manière au traitement, il existe plusieurs thérapies contre le cancer et avec plusieurs modalités d'administration. Elles peuvent être prescrites seules ou d'une manière combinée en fonction de chaque situation.

On distingue deux grandes familles de traitements anticancéreux. Les traitements curatifs dont l'objectif est l'éradication complète de la tumeur. On adopte ce genre de traitement pour certains types de cancer, par exemple, dans le cas du cancer de la prostate, si la tumeur est locale, l'ablation de la prostate élimine généralement la maladie. Dans d'autres situations, une gué-

raison totale n'est pas réaliste, dès lors l'objectif serait de gérer la maladie, de retarder sa progression ou de la maintenir à un niveau tolérable avec un minimum de symptômes.

On peut illustrer 5 grands types de traitements :

**La chirurgie :** Il s'agit du premier traitement proposé pour les personnes atteintes d'un cancer. C'est la forme la plus ancienne du traitement des cancers dont le principe est assez simple ; une fois la tumeur est diagnostiquée et localisée on opère le patient pour la soustraire. Tout dépend de la situation, de la localisation de la tumeur et du type de la tumeur en question, l'objectif est soit l'élimination totale de la tumeur, et ainsi la guérison du patient, soit amoindrir la taille de la tumeur, dans la mesure du possible, afin de soulager le patient.

**La chimiothérapie :** La chimiothérapie est un traitement basé sur l'administration d'une ou de plusieurs substances chimiques cytotoxiques qui permettent l'inhibition de la prolifération des cellules tumorales ou même leurs destruction. Elle dépend de/des agent(s) cytotoxique(s) employé(s). La chimiothérapie reste à ce jour la principale option non chirurgicale pour le traitement du cancer. On peut avoir recours à la chimiothérapie en tant que procédure principale pour éliminer la tumeur ou comme traitement adjuvant pour cibler les métastases microscopiques après une chirurgie ou une radiothérapie. En fonction de la situation, la chimiothérapie est planifiée sous la forme d'un calendrier qui détermine les doses, les jours de traitement ainsi que la durée totale du traitement et le mode d'administration des agents cytotoxiques. On appelle la séance de perfusion ou d'administration *une cure*. Elle est généralement suivie par une période de repos permettant à l'organisme de récupérer et de se préparer pour la cure suivante. Néanmoins, durant ces périodes de récupérations, la tumeur reprend elle aussi sa croissance et retrouve son développement habituel. Les calendriers d'administration sont variables d'un protocole de traitement à un autre. Ils comprennent habituellement 4 à 6 cures, le plus souvent espacées de 21 jours. La durée totale du traitement s'étale donc souvent sur une période de 3 à 6 mois. La détermination de la dose à administrer au patient s'effectue au préalable lors des essais cliniques. Cette dose ne prend en compte que la substance utilisée et la surface corporelle du patient. Elle est évaluée sur la base de la dose maximale tolérée



(i.e. en fonction du maximum d'effets secondaires tolérables), appelée MTD. L'évaluation de la dose optimale fera notre objet d'étude au deuxième chapitre de ce manuscrit. La figure 1.5 illustre qualitativement certaines courbes de réponse à la chimiothérapie avec des périodes de repos.

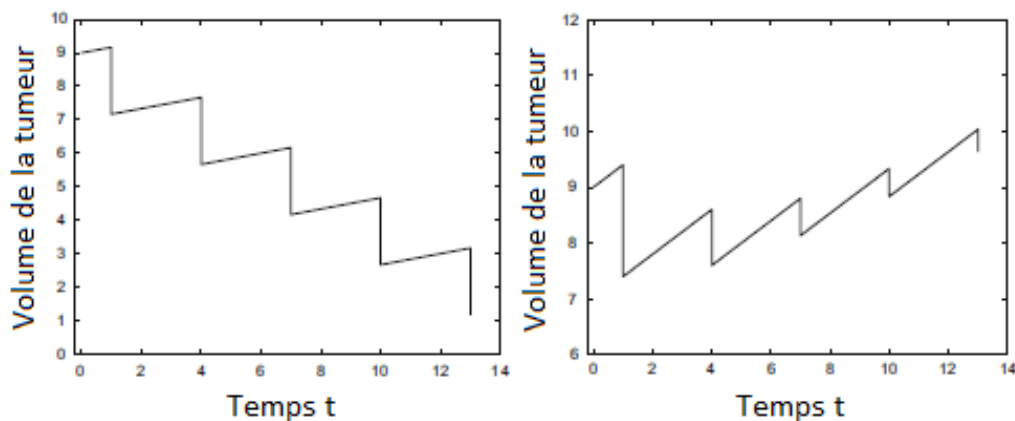


FIGURE 1.5 – Exemples de simulations in silico. Réponse à la chimiothérapie avec des périodes de repos, à gauche les cellules cancéreuses sont bien sensibles au traitement par contre à droite les cellules cancéreuses échappent au traitement.

**La radiothérapie :** L'emploi de la radiothérapie est assez fréquent dans la prise en charge des cancers. Elle consiste en l'exposition des cellules cancéreuses à des rayons qui provoquent une transformation des cellules, induisant la perte de leur faculté à se diviser. Généralement, seule la zone tumorale est exposée à ces rayons afin d'éviter que des cellules saines ne soient elles aussi altérées. La radiothérapie peut être aussi réalisée avant ou après une intervention chirurgicale, selon l'objectif à atteindre : diminuer la taille de la tumeur ou, tout simplement, l'éliminer complètement.

**L'hormonothérapie :** L'hormonothérapie repose sur l'idée de bloquer la production ou l'activité d'une ou de plusieurs hormones. En effet, l'une des forces extérieures exercées par l'environnement sur une population cellulaire, s'effectue à travers plusieurs hormones qui peuvent avoir soit un effet positif, soit un effet négatif sur sa croissance. En fait, la présence de certaines hormones produites naturellement par l'organisme favorisent la multiplication de certaines cellules cancéreuses. En bloquant l'action de ces hormones moyennant une drogue, on peut réduire considérablement la croissance de la tumeur.

**Les thérapies ciblées :** Les thérapies ciblées présentent l'un des enjeux les plus importants de la médecine personnalisée. Un concept qui tend à prendre en compte avant la prescription du traitement le profil biologique du patient et les caractéristiques moléculaires de la maladie dans le but d'adapter le bon traitement pour chaque situation. Jusqu'à récemment, pour un même diagnostic, les médecins prescrivaient exactement le même protocole thérapeutique à tous les patients. Cependant, les patients sont différents biologiquement les uns des autres.

Aujourd'hui, c'est surtout en cancérologie que le concept de thérapies ciblées a connu de grands progrès. Ces thérapies peuvent agir sur des récepteurs spécifiques pour bloquer la croissance de la tumeur, c'est le cas, par exemple, du trastuzumab/Herceptin, du pertuzumab/Omnitarg ou du lapatinib/Tykerb [Badache and Hynes, 2004]. D'autres types de thérapies ciblées agissent comme des anti-angiogéniques (par exemple bevacizumab/Avastin ou sunitinib/Sutent) qui s'opposent à la formation des nouveaux vaisseaux sanguins qui contribuent énormément à la croissance des tumeurs [Ferrara et al., 2005].

Une autre perspective thérapeutique intervenant dans ce cadre, repose sur l'existence d'une petite fraction de cellules dans la tumeur ayant les caractéristiques de cellules souches, CSC, et qui sont directement responsables de la croissance tumorale, de l'apparition des métastases, et expliquent la résistance au traitement [Donnenberg and Donnenberg, 2005]. De nombreuses recherches et études expérimentales sur les tumeurs solides, renforcent cette hypothèse. Dés lors, une thérapie ciblant les CSC semble être une voie prometteuse pour lutter contre le cancer. Ceci fera l'objet d'étude aux troisième et quatrième chapitre.

## **1.4 Les modèles écologiques et leurs limites**

Les modèles mathématiques sont des représentations subjectives (perception) de la réalité qui traduisent un phénomène ou une situation en termes et formules mathématiques afin de répondre à une question définie au préalable. Les modèles sont donc pertinents seulement pour certains problèmes et dans certains contextes. Deux types de modèles peuvent être distingués ; les modèles descriptifs et les modèles prédictifs [par exemple, Rice, 1983].

Les modèles descriptifs sont un ensemble de tableaux, de relations et de

données décrivant une situation ou un phénomène, sans prendre en compte les fluctuations et les interactions par rapport au temps. L'objectif de ce type de modélisation est de faire parler les données afin de décrire la réalité et de comprendre ses mécanismes. Par contre, les modèles prédictifs sont une collection de ces mêmes objets mais qui décrivent comment une situation ou un phénomène change d'un état à l'autre dans le but d'anticiper des événements ou des situations. L'avantage de ce type de modélisation, c'est qu'il peut être implémenté sur un ordinateur pour produire et simuler des réponses à partir de formules qui dépendent des données, des paramètres et des variables connues, dites « explicatives » qui vont être utilisées pour identifier d'autres variables inconnues, dites « à expliquer ».

Les deux objectifs majeurs des simulations sont : l'identification et la description de la dynamique et le contrôle du système. C'est dans ce cadre, que la modélisation mathématique se met au service de la médecine en générale, et de l'étude des différentes interactions intervenant dans le développement d'un cancer en particulier.

Dans cette section, nous allons présenter les principaux types de modèles mathématiques couramment utilisés pour décrire la croissance tumorale tout en mettant l'accent sur leurs limites.

Pour commencer, un modèle qui décrit la croissance d'une population de cellules cancéreuses peut simplement être écrit sous la forme générale suivante :

$$\frac{dN}{dt} = \text{taux instantané de [Naissances - Décès + migration]}. \quad (1.1)$$

Avec  $N$  la densité des cellules cancéreuses.

### 1.4.1 Les modèles populationnels

#### La croissance exponentielle :

Le modèle de croissance exponentielle, souvent évoqué sous le terme de croissance malthusienne et l'un des modèles linéaires les plus basiques et élémentaires qui soient. En fait, en 1956, Collins a proposé que les tumeurs, en absence de toutes forces extérieures, ne se fient qu'à leur instinct et donc se développent d'une manière exponentielle, avec une cellule donnant naissance à deux cellules, ces deux cellules à quatre cellules ... et ainsi de suite [Collins, 1956]. Effectivement, sur une courte période et dans des conditions environnementales constantes et sans migration, les taux de naissance et de décès

peuvent être considérés constants et proportionnels à la densité des cellules  $N$ . Dans un tel cas, la loi de croissance générale (1.1) devient exponentielle (*i.e.* malthusienne) c'est à dire de la forme :

$$\frac{dN}{dt} = rN, \quad (1.2)$$

avec  $r$  le taux d'accroissement de la population :

$$r = p - m,$$

où  $p$  et  $m$  sont des paramètres constants représentant respectivement le taux de naissance et le taux de décès. Ainsi, si le volume tumoral initial à l'instant  $t = 0$  est donné par  $N_0$ , alors la population tumorale évolue de la manière suivante :

$$N(t) = N_0 e^{rt}. \quad (1.3)$$

Dés lors, si  $r > 0$  alors la population va croître d'une manière exponentielle, si par contre  $r < 0$  nous aurons une décroissance exponentielle de la population des cellules cancéreuses qui tend vers l'extinction.

En utilisant ce modèle de croissance malthusien, on peut expliciter le *temps de dédoublement* d'une tumeur ( $DT$ ) qui caractérise sa croissance :

$$DT = \frac{\ln(2)}{r}. \quad (1.4)$$

Ce temps de doublement représente la durée nécessaire pour qu'une tumeur double de volume. Au cours des années 60-70, les temps de doublement de nombreuses tumeurs ont été identifiés [Spratt Jr and Spratt, 1964].

Le modèle malthusien (*i.e.* croissance exponentielle) est couramment utilisé pour décrire la croissance tumorale au début de son développement, soit au cours de la croissance avasculaire et au début de la phase de vascularisation. Néanmoins, l'utilisation de ce type de croissance pourrait ne pas être applicable et réaliste sur de longues périodes du fait que, à un certain moment, des forces extérieures vont intervenir sur la dynamique de la tumeur et ralentir sa croissance. En effet, la capacité écologique du milieu représentée par, la limitation de l'espace et la pénurie des nutriments qui s'accroissent au fur et à mesure de la croissance tumorale, induit des forces de compétitions entre les cellules. Ces forces s'opposent à la dynamique de la tumeur.

C'est pourquoi, il est, cliniquement observable, que le taux d'accroissement net  $r$  diminue en fonction de  $N$ . Ceci s'explique simplement par le fait

que, avec des quantités limitées d'oxygène et de nutriments disponibles et une concurrence accrue pour ces ressources, le taux de naissance  $p$  diminue en fonction de la taille de la population  $N$  tandis que le taux de décès  $m$  augmente. Afin de remédier à ce problème, de nombreux modèles proposent une croissance tumorale suivant une courbe sigmoïdale (*i.e.* S-shaped, voir figure 1.6), comme par exemple le modèle de Gompertz et le modèle logistique.

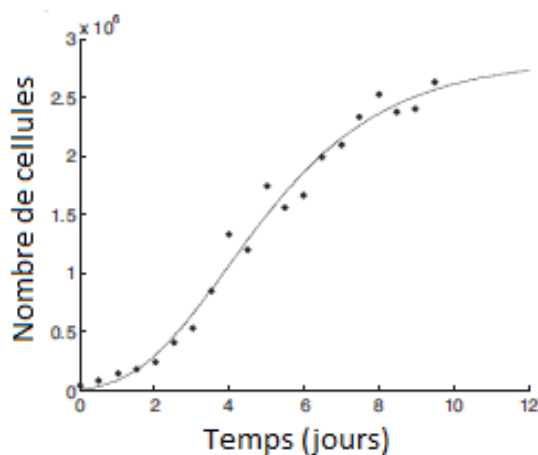


FIGURE 1.6 – Une croissance tumorale sigmoïdale. Leucémie humaine des cellules Jurkat T [Reuss et al., 2004].

### La croissance Gompertzienne :

La loi de croissance Gompertzienne, a été introduite en 1825 par Benjamin Gompertz comme modèle démographique de la mortalité. Étant donné que ce modèle, prend en considération les forces extérieures du milieu qui se développent proportionnellement à la croissance tumorale et qui s'opposent à son expansion, il est l'un des modèles les plus couramment utilisés pour décrire la croissance tumorale, surtout à ses derniers stades. Ce modèle suggère la diminution exponentielle de la densité des cellules proportionnellement à la taille totale de la tumeur et c'est ce qui nous permet de tenir compte de la capacité de l'environnement. Avec une telle approche de modélisation, le taux d'accroissement net de la population cellulaire  $r$  dépend désormais de la taille de la tumeur  $N$  et s'écrit de cette manière :

$$r(N) = \lambda - R \ln(N),$$

avec  $\lambda$  un paramètre positif résumant les effets de l'inhibition mutuelle entre les cellules et la compétition pour les nutriments et  $R$  un paramètre positif

représentant un retard (*i.e.* une pénalité) de croissance pour les tumeurs ayant un grand volume tumoral.

L'équation différentielle décrivant le volume de la tumeur (1.2), devient :

$$\frac{dN}{dt} = (\lambda - R \ln(N))N. \quad (1.5)$$

Ainsi, le volume de la tumeur est donné par :

$$N(t) = \exp\left(\frac{\lambda}{R}(1 - e^{-Rt})\right). \quad (1.6)$$

Le terme  $\exp(\lambda/R)$ , est souvent décrit comme la capacité limite du milieu. Du fait que :

$$\lim_{t \rightarrow \infty} N(t) = \exp\left(\frac{\lambda}{R}\right).$$

La loi de croissance Gompertzienne est assez descriptive pour la dynamique des grands volumes de tumeurs qui se rapprochent de cette capacité limite.

#### La croissance logistique :

L'un des modèles le plus utilisé pour décrire la dynamique des cellules tumorales. Tout comme le modèle de Gompertz le modèle logistique prend en compte la capacité du milieu en proposant :

$$r(N) = \lambda N \left(1 - \frac{N}{K}\right),$$

avec  $\lambda$  un paramètre positif résumant le taux intrinsèque d'accroissement de la population et  $K$  la capacité limite du milieu appelé aussi *charge utile de l'environnement*. Ainsi, selon la croissance logistique, l'équation différentielle décrivant le volume de la tumeur (1.2), devient :

$$\frac{dN}{dt} = \lambda N \left(1 - \frac{N}{K}\right). \quad (1.7)$$

Il est clair que 0 est une solution de l'équation (1.7). Supposons que  $N(t) \neq 0, \forall t \geq 0$ , et soit  $x(t) = \frac{1}{N(t)}$ . Alors :

$$\frac{dx}{dt} = \lambda \left(x - \frac{1}{K}\right).$$

Cette équation peut être résolue analytiquement et donne :

$$x(t) = \mu e^\lambda + \frac{1}{K} \quad \text{avec } \mu \text{ une constante.}$$

donc

$$N(t) = \frac{K}{K\mu e^\lambda + 1}$$

A l'équilibre nous avons :

$$\frac{dN}{dt} = 0 \Leftrightarrow N^* = 0 \text{ ou } N^* = K$$

Analysons maintenant la stabilité des différents points d'équilibre.

Nous avons  $r'(N) = \lambda(1 - \frac{2N}{K})$ .

Dés lors :

- Stabilité locale de 0 :  $R'(0) = \lambda > 0$  alors, 0 localement asymptotiquement instable.
- Stabilité locale de  $K$  :  $R'(K) = -\lambda < 0$  alors,  $K$  localement asymptotiquement stable.

L'avantage de la croissance logistique se résume au fait qu'elle est très polyvalente. En effet, si  $K$  est très grand, la cinétique devient presque exponentielle pour de petites valeurs de temps. Effectivement, loin de la capacité limite du milieu, la population se développe d'une manière exponentielle, mais au fur et à mesure, les restrictions commencent à se faire sentir, la croissance de la population s'amortit et la population finit par se stabiliser.

Le modèle logistique est essentiellement empirique et doit être ajusté à des données cliniques. Il convient à plusieurs ensembles de données de tumeurs et il est très utilisé (voir [Choe et al., 2011]).

Tout comme les deux derniers modèles de croissance (Malthusienne et Gompertzienne) le modèle de croissance logistique ne prend pas en compte l'interaction entre l'organisme porteur de la tumeur et la tumeur elle-même. Et étant donné que chaque patient est différent et que chaque tumeur est différente, l'utilisation de ce genre de modèles classiques reste injustifié quand il s'agit d'une médecine personnalisée. En fait, à aucun moment dans ces modèles, on a fait intervenir des paramètres physiologiques qui caractérisent le patient. Pour ce faire, nous avons besoin d'un cadre mathématique qui décrit la physiologie de l'organisme, un tel cadre est fourni par la théorie DEB. (Dynamic Energy Budget) [Kooijman, 2010].

## 1.4.2 Modèle physiologique : La théorie DEB

La théorie DEB s'appuie sur un ensemble de règles métaboliques caractérisant les individus. Ces règles sont basées sur des mécanismes fondamentaux que tous les organismes vivants semblent avoir en commun. À partir de ces règles, nous sommes capables de fournir des expressions quantitatives pour divers processus physiologiques.

Conformément à la théorie, tout organisme vivant est structuré en deux composantes, la structure de la biomasse et la réserve. La structure de la biomasse peut être considérée comme étant le volume de l'organisme, qu'on note  $V(t)$ , et la réserve, c'est là où l'organisme stock l'énergie assimilée, qu'on note  $E(t)$ . Cette énergie sera, par la suite, mobilisée pour deux types de processus physiologiques, les processus somatiques et les processus de maturation et de reproduction.

L'innovation de DEB, par rapport aux autres théories physiologiques, est le concept de la réserve : les nutriments absorbés de l'environnement sont d'abord convertis en une réserve avant d'être utilisés pour un métabolisme ultérieur [Kooijman, 2010]. Cette réserve est séparée de la structure et elle est synthétisée à partir des nutriments assimilés pour subvenir aux besoins métaboliques de l'organisme : maintenance somatique, croissance (augmentation de la masse structurale, préparation à la reproduction, maintien des systèmes de défense, tel que le système immunitaire), maturation (augmentation de l'état de maturité) et reproduction. Cette séparation entre la réserve et la structure crée un environnement chimique interne plutôt constant, ce qui permet d'intégrer le concept de la mémoire métabolique. Ainsi, les fluctuations de l'abondance des ressources n'affectent pas à terme l'individu [Kooijman, 2010].

De plus, la théorie DEB est en cohérence avec les principes physiques de la conservation de la masse et de l'énergie. En effet, elle prend en compte les contraintes stoechiométriques sur la production [Kooijman, 2010].

Le modèle standard de la théorie DEB décrit l'organisation métabolique de base de l'individu. C'est le modèle élémentaire, non-dégénéré le plus simple [Kooijman, 2010]. Il définit un individu par ses variables d'états qui caractérisent son volume  $V$  et sa réserve  $E$  et fait intervenir plusieurs paramètres physiologiques relatifs au profil biologique de l'organisme. Dans le deuxième chapitre, nous allons construire un modèle décrivant la réponse tumorale au traitement en se basant sur les travaux de Van Leeuwen [van



[Leeuwen et al., 2003] qui a intégré au modèle standard de la théorie DEB une deuxième structure représentant le volume tumoral. Ainsi, nous serons en mesure de décrire la réponse d'une tumeur au traitement, tout en prenant en considération le profil biologique du patient.

## 1.5 La théorie du contrôle optimal

La théorie du contrôle optimal est une branche du calcul des variations. Elle est apparue après la seconde guerre mondiale, pour remédier à des problèmes pratiques surtout dans le domaine de l'aéronautique. Les problèmes de contrôle optimaux concernent la minimisation de certains critères de performance imposés à un système dynamique soumis à des contraintes. En fait, le but de cette théorie est d'amener un système d'un état initial donné à un certain état final, en respectant certains critères. L'objectif pourrait être soit la stabilisation d'un système pour le rendre insensible aux perturbations externes, soit le contrôler via une commande optimale [Trélat, 2008].

De nos jours, cette théorie est largement utilisée dans le domaine de la biologie et en particulier dans la conception des protocoles thérapeutiques.

Au cours des essais cliniques et, en raison de la grande complexité des phénomènes, la planification des agents et de leurs dosages se fait généralement par des approches d'essais très coûteuses. C'est dans ce contexte qu'intervient la théorie du contrôle optimal et ce afin d'identifier un traitement optimal qui maximise ou minimise une fonction de performance appelée aussi *fonction objectif*. Cette fonction de performance peut représenter le volume de la tumeur. Ainsi, l'inertie de la tumeur aura tendance à maximiser cette fonction, ce qui est le cas du quatrième chapitre. Par contre, les forces exercées par l'environnement et par le traitement auront tendance à minimiser cette fonction, ce qui est le cas dans le troisième chapitre.

La figure 1.7 donne un aperçu sur les principaux composants impliqués dans un tel problème.

## 1.6 Description de la thèse

Ce travail de recherche est structuré sur cinq chapitres : un premier chapitre consacré aux définitions et aux concepts de base biologiques et mathématiques, où nous avons développé notre approche conceptuelle et essayé

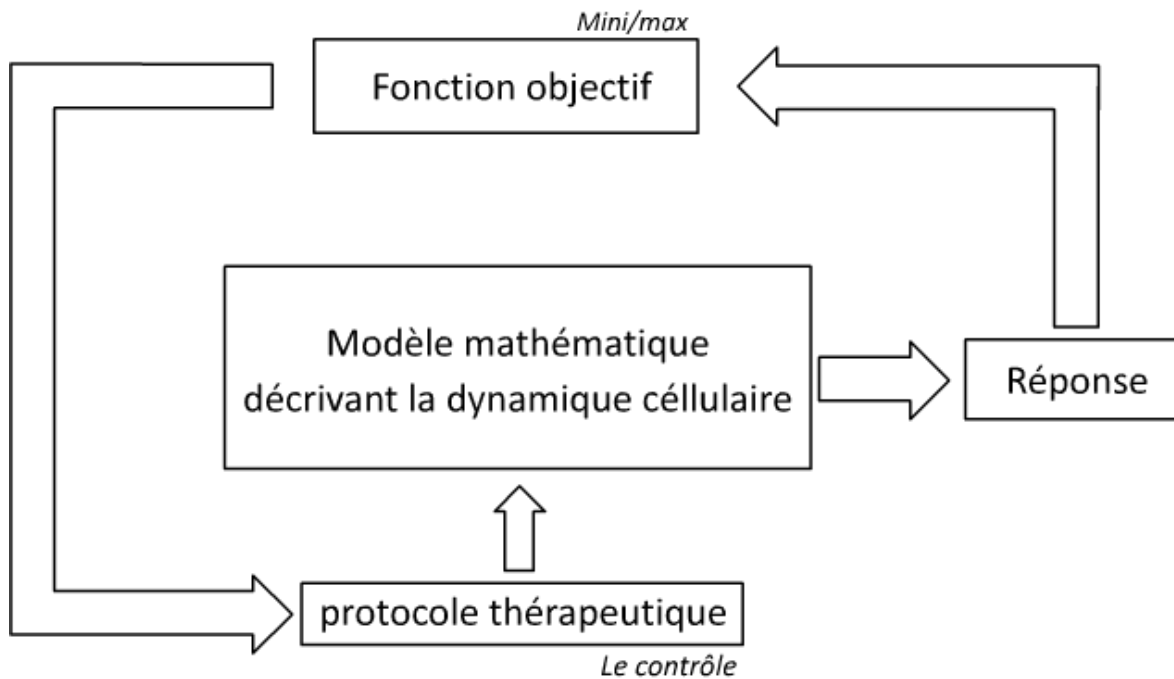


FIGURE 1.7 – Représentation schématique des éléments structurels d'un problème de contrôle optimal.

de former une définition générique du cancer qui soit en cohérence avec les sciences physiques et sociales.

Le deuxième chapitre, a pour objectif de trouver et d'identifier la concentration optimale de la dose du traitement à administrer au patient, tout en prenant en considération son profil biologique et les caractéristiques moléculaires de la maladie. Ce chapitre s'inscrit dans le cadre d'une médecine personnalisée et permet une discussion au tour de la notion de *la dose maximale tolérée (MDT)* qui ne prend en compte que la surface corporelle du patient. Ce chapitre présente une nouvelle approche de modélisation de la dynamique tumorale et de la réponse au traitement en se basant sur une théorie métabolique dite la théorie DEB (Dynamic Energy Budget)[Kooijman, 2010]. Ce travail a été soumis au journal *theory in Bioscience*.

Dans le chapitre 3, le modèle conçu est basé sur l'hypothèse des *cellules souches cancéreuses (CSC)* et prend en compte l'hétérogénéité de la tumeur. De plus, ce chapitre rentre dans le cadre des nouvelles tendances thérapeutiques, où nous qualifions le cancer comme une maladie chronique qui doit être traitée comme tout autre maladie chronique. En d'autres termes, nous ne cherchons plus à éradiquer totalement le cancer mais plutôt à trouver un certain équilibre en essayant de stabiliser et de contrôler la croissance tumorale

moyennant une thérapie ciblée composée de plusieurs agents chacun visant un type cellulaire. L'objectif majeur de ce chapitre est d'identifier un calendrier optimal pour l'administration des agents thérapeutiques en utilisant la théorie du contrôle optimal. Ce travail a été soumis au journal *Mathematical Biosciences and Engineering*.

Le quatrième chapitre de ce manuscrit s'inscrit dans la continuité du chapitre précédent dans la mesure où le modèle a été étendu de manière à ce qu'il prenne en considération d'autres phénomènes biologiques tel que la différenciation des CSC, ce qui nous a permis de modéliser la résistance au traitement et l'adaptation de la tumeur.

Le chapitre 5, un peu en marge des études précédentes a pour but d'introduire une nouvelle méthode de modélisation basée sur les systèmes dynamiques polynomiaux sur des corps finis. Nous montrons comment cette approche permet de bien modéliser les réseaux de régulations de gènes. D'autre part, cette approche nous permet d'introduire le niveau moléculaire, complémentaire au niveau cellulaire, traité dans les chapitres précédents. Ce travail a été soumis au journal *Discrete Mathematics & Theoretical Computer Science*.

## Chapitre 2

# Problèmes de métabolisme global dans l'optimisation du traitement du cancer avec la théorie du budget énergétique dynamique

*"Notre corps n'est pas une marchandise produite en masse fabriquée en usine sur un modèle unique" Haruki Murakami*

### Sommaire

---

<b>2.1</b>	<b>Introduction</b>	<b>43</b>
<b>2.2</b>	<b>Descriptions des modèles</b>	<b>45</b>
2.2.1	Croissance malthusienne	48
2.2.2	Le modèle "Tumor-in-host model"	49
<b>2.3</b>	<b>Résultats numériques</b>	<b>54</b>
2.3.1	Évaluation de la dose optimale, $t_{pri}$ , et l'agressivité optimale du traitement, $a^*$ :	54
2.3.2	Analyse de sensibilité	55
<b>2.4</b>	<b>Discussion</b>	<b>58</b>
<b>2.5</b>	<b>Conclusion</b>	<b>61</b>

---

## 2.1 Introduction

Le problème thérapeutique majeur en oncologie est de limiter les effets secondaires toxiques des médicaments [Michalopoulos and DeFrances, 1997]. Ainsi, l'objectif est d'obtenir le meilleur contrôle de la tumeur avec un minimum de complications dans les tissus sains. La durée de la chimiothérapie et sa fréquence (quotidienne, hebdomadaire ou mensuelle) dépendent du type de cancer dont souffre le patient, de l'agent cytotoxique utilisé et de la manière dont l'organisme porteur de la tumeur répond au traitement. En effet, le médicament est généralement administré par cycles intermittents, en alternance avec des périodes de repos pour permettre à l'organisme de reprendre ses forces et de récupérer [Gasparini, 2001]. De plus, les périodes de traitement courtes permettent de diminuer le risque de résistance aux médicaments [Pouchol et al., 2018]. Dans ce cadre, le médecin devrait être en mesure de donner au patient au moins un aperçu sur la durée du traitement de la chimiothérapie. Il est possible que le protocole thérapeutique planifié, au début, soit légèrement modifié avec le temps pour l'adapter aux réactions de l'organisme.

En fait, généralement, dans de nombreux protocoles, on commence par espacer les cycles de chimiothérapie, en retardant la prochaine administration du médicament d'une semaine ou deux pour permettre une récupération hématologique plus complète (une autre raison, moins souvent mentionnée dans les études traitant principalement la minimisation des effets secondaires indésirables est le fait d'administrer des doses importantes d'agents cytotoxiques implique la sélection de populations cellulaires résistantes aux traitements ce qui rend le processus de guérison plus compliqué [Pouchol et al., 2018]).

Parfois, il existe différentes règles d'adaptation impliquant une diminution de la dose [Ewesuedo and Ratain, 2003]. En général, si après deux cycles successifs, le traitement n'est pas efficace ou si on remarque d'importants effets indésirables, la dose est réévaluée pour assurer un rythme plus ou moins satisfaisant. Ainsi, la détermination du traitement approprié, et du temps de récupération optimal nécessaire, diminuera la quantité de toxicité à laquelle les patients sont exposés.

Généralement, les modèles conventionnels impliquent des fonctions de croissance classiques largement utilisées en écologie, telles que les fonctions malthusiennes, logistiques ou de Gompertz [Vaidya and Alexandro Jr., 2018]. Ce type de réponses fonctionnelles est très utile pour décrire la croissance

d'une tumeur sphérique qui évolue in vitro. Néanmoins, leur application reste moins justifiée quand il s'agit d'une tumeur qui évolue in vivo car aucun des paramètres de ces modèles ne prend en compte l'interaction entre la tumeur et l'hôte (*i.e.* l'organisme porteur de la tumeur). Pour surmonter cette difficulté, on se propose d'introduire un modèle tenant compte de la physiologie de l'organisme basé sur la théorie du budget énergétique dynamique (*i.e.* Théorie DEB) [Kooijman, 2010]. Cette approche nous permet d'introduire des paramètres physiologiques cliniquement identifiables et adaptés à la fois à la tumeur et au patient tels que la masse grasse du patient et la gourmandise de la tumeur.

Ainsi, notre objectif est de déterminer la dose optimale (*i.e.* exprimée par la durée d'absorption de l'agent cytotoxique) et l'agressivité optimale du traitement (*i.e.* choix de l'agent cytotoxique) correspondant aux paramètres physiologiques d'un patient donné et qui nous permettront de réduire la taille de la tumeur à un volume étant quasiment nulle. Par conséquent, nous avons conçu un modèle mathématique qui permet de simuler les protocoles de traitement pour évaluer les stratégies optimales de la chimiothérapie qui permettent l'éradication de la tumeur, dans les limites de la toxicité tolérable pour l'organisme. Cette approche nous permet d'améliorer les protocoles de chimiothérapie conventionnels pour un meilleur contrôle des tumeurs.

Dans la deuxième section de ce chapitre, nous introduisons deux modèles de croissance tumorale intégrant les mêmes protocoles de traitement cytotoxique pour étudier et comparer la réponse des cellules tumorales à ce traitement.

Le premier modèle (un modèle de croissance cellulaire malthusienne) est un modèle linéaire explicatif que nous avons utilisé pour calculer analytiquement la durée optimale d'absorption du traitement (*i.e.* la dose optimale de l'agent cytotoxique à administrer) et son agressivité optimale. Nous avons étendu ce premier modèle en se référant à la théorie DEB, et nous avons, par la suite, réalisé des simulations numériques pour évaluer les effets des paramètres physiologiques de l'hôte et de la tumeur sur la durée optimale d'absorption du traitement et sur son agressivité optimale (section 2.3). Le traitement optimal est formulé en termes de résolution d'un problème d'optimisation dont le principal objectif est d'assurer l'éradication de la tumeur tout en minimisant la dose du traitement, sous la contrainte de préserver toutes les caractéristiques des tissus sains.

Dans la troisième section, nous avons effectué une analyse de sensibilité

pour identifier les paramètres les plus influents affectant la durée optimale d'absorption. Enfin, dans la quatrième section, nous discuterons nos résultats.

## 2.2 Descriptions des modèles

Dans cette section, nous introduisons deux modèles avec différentes réponses fonctionnelles de croissance cellulaire pour simuler des traitements cytotoxiques. (*i.e.* la réponse au traitement est considérée linéaire pour les deux modèles). Le premier modèle utilise la fonction de Malthus pour décrire la dynamique de croissance cellulaire [Steel, 1967]. Il nous permet de définir les conditions d'efficacité du traitement en termes de cellules tumorales et saines. Il est également utilisé comme référence de comparaison avec le deuxième modèle. Ce modèle est ensuite étendu en se basant sur la théorie DEB [van Leeuwen et al., 2003] qui nous permet d'introduire des paramètres physiologiques afin de prendre en compte le profil biologique du patient et les caractéristiques moléculaires de la tumeur. Nous appellerons ce dernier modèle *Tumor in host model*.

Pour les deux modèles, nous supposons que le programme thérapeutique suivi par le patient consiste en l'administration de  $n$  doses d'un seul agent cytotoxique (toxique pour toute cellule vivante) [Drewinko et al., 1981, Fuse et al., 1994, Schabel, 1969]. Nous supposons également que l'agressivité du traitement ne dépend que du type d'agent administré. Par contre, la concentration de la dose interfère avec la durée de l'absorption que nous notons,  $t_{pri}$ . Par conséquent, pendant  $t_{pri}$ , le taux de croissance de toutes les cellules vivantes (*i.e.* Les cellules tumorales et les cellules saines) est supposé constant. Tenant compte du fait que le traitement est toxique, aussi bien pour les cellules cancéreuses que pour les cellules saines, il y a un temps maximale (*i.e.* limite temporelle) à ne pas dépasser que nous notons  $t_f$ . Par conséquent, le patient devra ingérer plusieurs doses séparées par des temps de récupération,  $t_{rec}$ . Nous supposons ainsi que la période d'une cure,  $T_{course} = t_{rec} + t_{pri}$ , est constante tout au long du processus (voir la figure 2.1).

Enfin, nous définissons un protocole thérapeutique comme une séquence de  $n$  doses d'ingestion d'agent cytotoxique et de temps de récupération,  $(t_i)_{0 \leq i \leq n}$  avec  $t_{i+1} - t_i = T_{course}$ , ceci en respectant la limite temporelle  $t_f$  (*i.e.*  $t_n \leq t_f$ ). Nous supposons, qu'au delà de cette limite, la tumeur échappera au traitement et développera une résistance au traitement administré

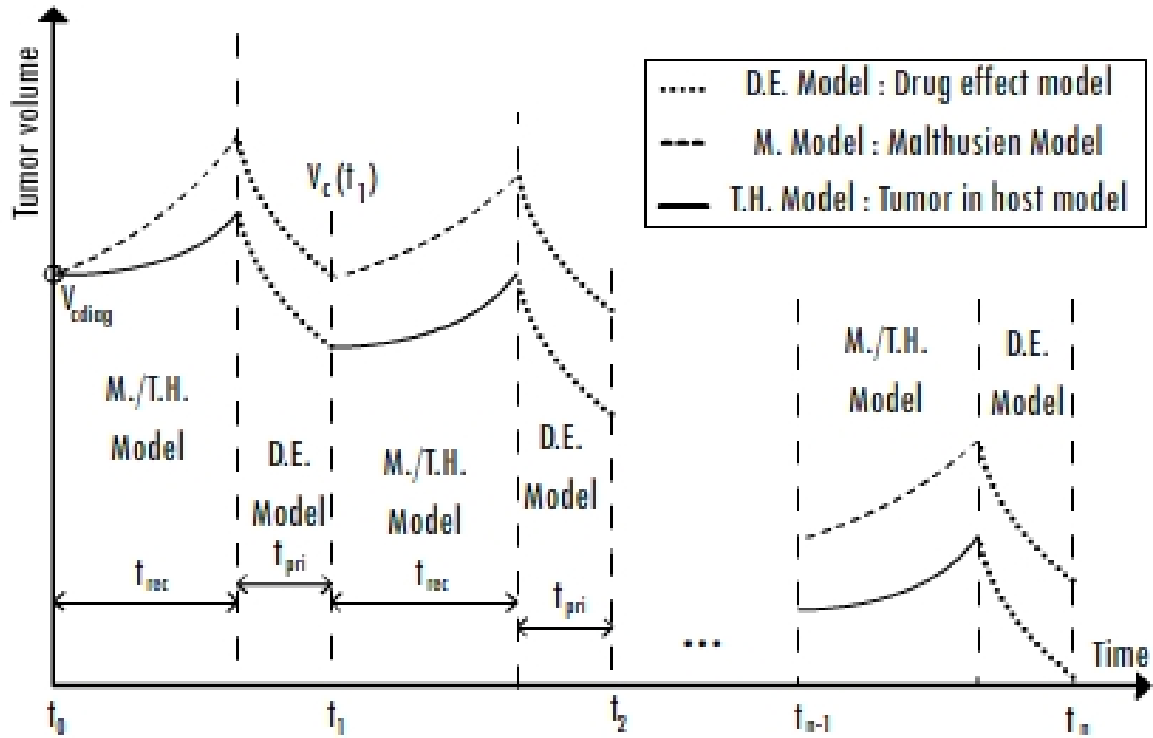


FIGURE 2.1 – Illustration des deux modèles de croissance cellulaire avec le protocole thérapeutique.

par adaptation au nouvel environnement cytotoxique, une question largement étudiée par [Pouchol et al., 2018].

Soit  $V_c$  et  $V_s$  respectivement la densité de la tumeur et la densité des cellules saines, sachant qu'un agent cytotoxique agit négativement sur  $V_c$  et  $V_s$ , alors, on a pour tous  $0 < i < n$  et  $t \in [t_i + t_{rec}, t_{i+1}[$  (ou  $t \in [t_{i+1} - t_{pri}, t_{i+1}[$  comme  $t_i + t_{rec} = t_{i+1} - t_{pri}$ ) :

$$\frac{dV_s(t)}{dt} = -r_T^s V_s(t) \quad (2.1)$$

$$\frac{dV_c(t)}{dt} = -r_T^c V_c(t) \quad (2.2)$$

où  $r_T^s$  and  $r_T^c$  sont respectivement les taux de régression des cellules saines et tumorales dû au traitement.

Le taux de mortalité cellulaire dû au médicament (la relation dose-réponse) agit proportionnellement à la concentration du médicament,  $\beta$  et à la sensibilité des cellules [Holford and Sheiner, 1981, Keefe et al., 1982]. Par conséquent, le taux de régression spécifique au volume dû à la chimiothérapie s'écrit :

$$r_T^c = a s_c \beta, \quad (2.3)$$



avec  $a$  représentant l'agressivité du traitement, qui ne dépend que du composé administré et  $s_c$  la sensibilité intrinsèque des cellules tumorales au traitement administré.

Durant les périodes de récupération,  $\forall 1 \leq i < n$  et  $t \in [t_i, t_i + t_{rec}[$ , le nombre des cellules tumorales et saines augmentent selon leurs réponses fonctionnelles spécifiques. Soit  $f$  et  $g$  respectivement les réponses fonctionnelles de croissance des cellules tumorales et des cellules saines (voir figure 2.1). Ainsi,

$$\frac{dV_s(t)}{dt} = g(V_c, V_s)V_s(t) \quad (2.4)$$

$$\frac{dV_c(t)}{dt} = f(V_c, V_s)V_c(t) \quad (2.5)$$

Habituellement, il y a un délai entre le diagnostic et l'administration de la première dose ; pendant cette période de traitement, la tumeur continue de croître. Soient  $t_0$  le temps de diagnostic,  $V_c^{diag}$  et  $V_s^{diag}$  respectivement, les volumes de la tumeur et des cellules saines au moment du diagnostic (voir figure 2.1). Ainsi on a :

$$\begin{cases} \frac{dV_c(t)}{dt} = f(V_c, V_s)V_c(t) \\ V_c(t_0) = V_c^{diag} \end{cases} \quad (2.6)$$

et

$$\begin{cases} \frac{dV_s(t)}{dt} = g(V_c, V_s)V_s(t) \\ V_s(t_0) = V_s^{diag} \end{cases} \quad (2.7)$$

Notre objectif est donc de définir la dose efficace minimale  $t_{pri}^*$  et l'agressivité minimale du traitement  $a^*$ , qui nous permettent de minimiser les effets secondaires après exactement  $n$  cures (*i.e.*  $t = t_f$ ) :

$$t_{pri}^* = \min \{ t_{pri}, t.q. V_c(t_f) \leq V_c^* \text{ et } V_c(t_0) = V_c^{diag} \} \quad (2.8)$$

$$a^* = \min \{ a, t.q. V_c(t_f) \leq V_c^* \text{ et } V_c(t_0) = V_c^{diag} \} \quad (2.9)$$

où  $V_c^*$  est un voisinage de 0, tel que :

$$V_s(t_f) \geq V_s^* \quad (2.10)$$

où  $V_s^*$  est un seuil défini tel qu'au dessous de cette limite, l'organe porteur de la tumeur perd sa fonction.

## 2.2.1 Croissance malthusienne

Sur une courte période, et dans des conditions environnementales relativement constantes, où nous supposons qu'il n'y a pas de migration, il est raisonnable de supposer que les taux de naissance et de décès sont constants et proportionnels à la densité des cellules. Dés lors, nous supposons,  $\forall i < n$  et  $t \in [t_i, t_i + t_{rec}[$ , que le volume des cellules tumorales  $V_c$  suit une croissance malthusienne (*i.e.*  $f(V_c, V_s) = r_c$ ) où  $r_c$  est le taux d'accroissement de la population des cellules cancéreuses que nous percevons ici comme étant l'agressivité de la tumeur.

$$\frac{dV_c(t)}{dt} = r_c V_c, \quad (2.11)$$

avec la condition initiale  $V_c(t_i)$ .

Ainsi,

$$t_{pri}^* = \min \left\{ t_{pri}, t.q. V_c(t_n) = V_c(t_0) e^{n(r_c T_{course} - (r_c + r_T^c) t_{pri})} \leq V_c^* \text{ et } V_s(t_f) \geq V_s^* \right\}, \quad (2.12)$$

$$a^* = \min \left\{ a, t.q. V_c(t_n) = V_c(t_0) e^{n(r_c T_{course} - (r_c + r_T^c) t_{pri})} \leq V_c^* \text{ et } V_s(t_f) \geq V_s^* \right\}, \quad (2.13)$$

et par conséquent,

$$t_{pri}^* = \frac{r_c T_{course} - \frac{1}{n} \ln\left(\frac{V_c^*}{V_c(t_0)}\right)}{r_T^c + r_c} \quad (2.14)$$

$$a^* = \frac{r_c t_{rec} - \frac{1}{n} \ln\left(\frac{V_c^*}{V_c(t_0)}\right)}{s_c \beta t_{pri}}. \quad (2.15)$$

De plus, les équations décrivant l'effet cytotoxique sur les cellules saines (équations (2.1) et (2.3)) impliquent :

$$\frac{dV_s(t)}{dt} = -a s_s \beta t_{pri} V_s(t), \quad (2.16)$$

où  $s_s$  est la sensibilité intrinsèque des cellules saines au traitement.

Tout comme les cellules tumorales, les cellules saines profitent du temps de récupération pour se régénérer [Michalopoulos and DeFrances, 1997]. Nous supposons que les cellules saines suivent aussi une croissance malthusienne avec un taux de croissance,  $r_s$ , tel que  $r_s > r_c$  et devrait être toujours

au-dessus d'une certaine limite fonctionnelle qu'on note  $V_s^*$ , (voir équation (2.18)). Alors,

$$V_s(t_n) = V_s(t_0)e^{n(r_s T_{course} - (r_s + r_T^s)t_{pri})} \geq V_s^* \quad (2.17)$$

Ainsi,

$$t_{pri} \leq \frac{r_s T_{course} - \frac{1}{n} \ln\left(\frac{V_s^*}{V_s(t_0)}\right)}{r_T^s + r_s} \quad (2.18)$$

En se référant aux équations (2.14) et (2.18), on obtient une condition nécessaire à l'existence de  $t_{pri}^*$  :

$$\frac{r_c T_{course} - \frac{1}{n} \ln\left(\frac{V_c^*}{V_c(t_0)}\right)}{r_T^c + r_c} \leq \frac{r_s T_{course} - \frac{1}{n} \ln\left(\frac{V_s^*}{V_s(t_0)}\right)}{r_T^s + r_s} \quad (2.19)$$

Étant donnée que  $r_s > r_c$ , l'inégalité (2.19) est satisfaite dans le cas spécial où :

$$\frac{V_c(t_0)}{V_s(t_0)} \leq \frac{V_c^*}{V_s^*} \quad (2.20)$$

On remarque que l'équation (2.20) est valable dans le cadre d'un diagnostic précoce (*i.e.* le ratio  $\frac{V_c(t_0)}{V_s(t_0)}$  est petit).

### 2.2.2 Le modèle "Tumor-in-host model"

Nous supposons maintenant que,  $\forall i < n$  et  $t \in [t_i, t_i + t_{rec}[$ , la tumeur et les cellules saines suivent, cette fois-ci, une fonction de croissance non linéaire qui dépend des ressources disponibles et qui est modélisée par une formule dérivée du modèle standard de la théorie DEB [Kooijman, 2010].

**Le modèle standard DEB :** Le modèle standard de la théorie DEB représente l'organisation métabolique de base de tout organisme vivant. Conformément au modèle standard DEB, tout organisme vivant est structuré en deux composantes : une, représentant la structure du biomasse et l'autre, la réserve. La structure du biomasse peut être considérée comme étant le volume de l'organisme qu'on note  $V_s(t)$ , par contre, la réserve, qu'on note  $E(t)$  est là où l'organisme mobilise son énergie assimilée  $C(t)$ . Cette énergie est par la suite dépensée sur deux types de processus physiologiques : les processus somatiques (croissance et maintenance de la structure) et les processus de reproduction (développement et maintenance de la maturation) (voir figure

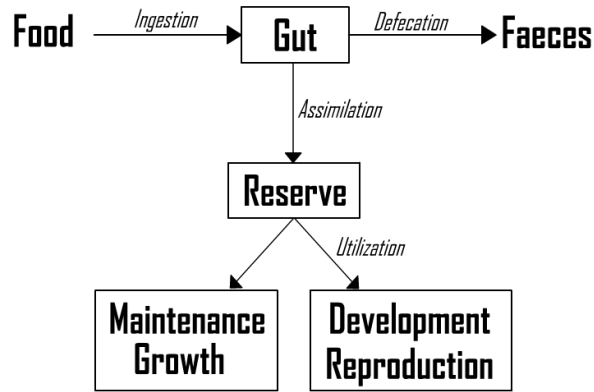


FIGURE 2.2 – Les flux énergétiques du modèle standard DEB.

3.1). En vertu de ce qu'on appelle  $\kappa$  – *rule*, chaque individu dépense, prioritairement, une fraction fixe,  $\kappa$ , de son énergie aux processus somatiques sous forme d'un coût énergétique, tandis que le reste de son énergie  $1 - \kappa$  est alloué aux processus de reproduction. En se basant sur des observations empiriques, le modèle standard DEB suppose que la valeur de  $\kappa$  est constante et indépendante de la dynamique de la réserve et de la structure. La fraction  $\kappa$  est alors estimée à partir de données observables que nous désignons par paramètres primaires qui caractérisent l'espèce en question [Kooijman, 2010], ainsi :

$$\text{Coût de la croissance} = \kappa C(t) - \text{coût de la maintenance} \quad (2.21)$$

De plus, la théorie DEB suppose que les coûts de maintenance par unité de volume structurel et par unité de temps  $[M]$  sont constants, ce qui implique que les coûts de maintenance totaux s'élèvent à :

$$M(t) = [M]V_s(t). \quad (2.22)$$

En outre, les coûts de la croissance par unité de volume  $[G]$  sont proportionnels à la vitesse de croissance de la structure de l'individu. Ceci implique que les coûts de croissance totaux sont :

$$G(t) = [G] \frac{V_s}{dt}. \quad (2.23)$$

A partir des équations (2.21), (2.22) et (2.23) nous pouvons écrire la dynamique de la structure de l'individu tel que :

$$\frac{dV_s(t)}{dt} = \frac{\kappa C(t) - [M]V_s(t)}{[G]} \quad (2.24)$$

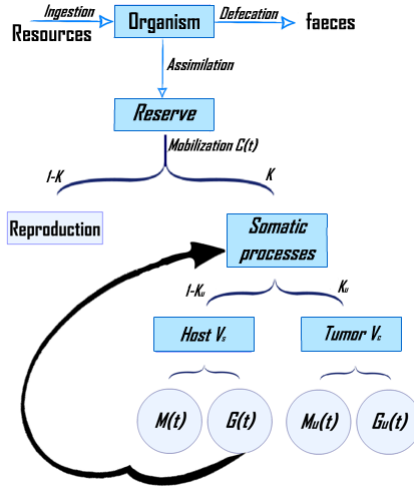


FIGURE 2.3 – Les flux énergétiques du modèle.

En posant  $g$  et  $m$ , respectivement les taux d'énergie dépensée dans la croissance et la maintenance et  $e$  l'énergie normée, on obtient :

$$\frac{dV_s(t)}{dt} = \frac{1}{g[E_m]} C(t) - mV_s, \quad (2.25)$$

avec  $g = [G]/\kappa[E]$ ,  $m = [M]/[G]$  et  $e = [E]/[E_m]V_s$ , où  $[E_m]$  est le maximum d'énergie que l'individu pourrait mobiliser par unité de volume structural. De plus, selon la théorie DEB, l'énergie mobilisée est donnée par :

$$C = \frac{E}{V_s} (\nu V_s^{2/3} - \frac{dV_s}{dt}), \quad (2.26)$$

avec  $\nu$  est la conductivité de l'énergie relatif à l'organisme. Donc, en remplaçant l'équation (2.26) dans la dynamique de la structure, (2.25) on obtient une expression quantitative décrivant la dynamique de la structure de l'individu en prenant en considération plusieurs paramètres physiologiques :

$$\frac{dV_s(t)}{dt} = \frac{\nu e V_s^{2/3} - gmV_s}{g + e}. \quad (2.27)$$

**La croissance tumorale selon DEB [van Leeuwen et al., 2003] :** Nous rajoutons au modèle précédent (le modèles DEB standard) une deuxième structure qu'on note  $V_c$  qui représente une tumeur solide. Celle-ci puise de l'énergie mobilisée dans la réserve au dépend de tout l'organisme [van Leeuwen et al., 2003] (voir figure 3.2). Ainsi, nous généralisons  $\kappa$  – *rule* de manière à ce que le modèle prenne en considération cette nouvelle structure  $V_c$  qui représente la

tumeur. Comme les tissus tumoraux sont généralement moins différenciés que les autres tissus, les coûts de croissance et maintenance tumoral sont plus faibles que pour les cellules normales, ce qui leur permet de proliférer plus rapidement. Néanmoins, compte tenu du fait que la tumeur se trouve dans un environnement qui est hors de contrôle, l'énergie mobilisée est allouée prioritairement à la croissance de la tumeur. Soit, donc  $\kappa_u(V_c) \in [0, 1]$  est la fraction de l'énergie que la tumeur s'est appropriée et a alloué à ses processus somatiques (croissance et maintenance de sa structure). En reprenant l'équation du bilan énergétique (2.21), on obtient :

$$G_u = \kappa\kappa_u C(t) - \text{coût de la maintenance de la tumeur}, \quad (2.28)$$

$$G = \kappa(1 - \kappa_u)C(t) - \text{coût de la maintenance de l'hôte}, \quad (2.29)$$

avec  $G_u$  est le coût énergétique allouée à la croissance de la tumeur. Par conséquent, on obtient (voir annexe A.1 pour la démonstration) :

$$\frac{dV_s(t)}{dt} = \frac{(1 - \kappa_u(V_c))\nu e(t)V_s(t)^{2/3} - gmV_s(t)}{g + (1 - \kappa_u(V_c))e(t)} \quad (2.30)$$

$$\frac{dV_c(t)}{dt} = \frac{(\nu V_s(t)^{2/3} + mV_s(t))g\kappa_u(V_c)e(t)}{gg_u + (1 - \kappa_u(V_c))g_u e(t)} - m_u V_c(t) \quad (2.31)$$

$$\frac{de(t)}{dt} = \frac{\nu}{V_s(t)^{1/3}} \left( \rho \left( \frac{V_\infty}{V_c(t) + V_s(t)} \right)^{2/3} - e(t) \right) \quad (2.32)$$

où  $V_\infty$  représente le volume structurel maximum asymptotique que peut atteindre un individu avec des ressources abondantes (*ad libitum*),  $g_u$  est le ratios d'investissement énergétique de la tumeur,  $m_u$  représente l'énergie allouée à la maintenance de la tumeur, et  $\rho$  est le coefficient d'approvisionnement alimentaire (voir tableau 2.1 pour la définition et les valeurs de tous les paramètres).

Nous caractérisons la gourmandise de la tumeur (demande en énergie) par le coefficient  $\mu_u$ . Si  $\mu_u = 1$ , alors chaque cellule tumorale consomme la même quantité d'énergie qu'une cellule normale moyenne, si par contre  $\mu_u > 1$ , alors une cellule tumorale consomme plus qu'une cellule normale moyenne [van Leeuwen et al., 2003]. Nous supposons aussi que cette demande énergétique  $\mu_u$  augmente proportionnellement avec la taille de la tumeur, dès lors [van Leeuwen et al., 2003] :

$$\kappa_u(V_c) = \frac{\mu_u V_c(t)}{V_c(t) + \mu_u V_c(t)}.$$

paramètres	Interprétations	Valeurs	Unités
$g$	Ratio d'investissement énergétique	7.1	-
$g_u$	Ratio d'investissement énergétique de la tumeur	3.5	-
$\nu$	Conductivité de l'énergie	2.22	$cm.week^{-1}$
$m$	L'énergie allouée à la maintenance	0.041	$week^{-1}$
$V_\infty$	Le volume maximal que l'hôte peut atteindre	436.96	$cm^3$
$m_u$	Energie allouée à la maintenance de la tumeur	0.33	$week^{-1}$
$\omega$	Coefficient de conversion énergétique	0.75	-
$\rho$	Coefficient d'approvisionnement alimentaire	1	-

TABLE 2.1 – Les paramètres du modèle selon [Kooijman, 2010] et les expériences de *Hubert2000 et al.*

On obtient donc un système d'équations différentielles décrivant la dynamique de la structure de l'hôte  $V_s$  (organisme porteur de la tumeur), sa réserve énergétique  $e$  ainsi que la dynamique du volume tumorale  $V_c$ .

Il faut souligner ici le fait que quand  $\frac{dV_c(t)}{dt} < 0$ , l'équilibre énergétique du modèle est négatif dû à la dégradation de la structure sans ré-allocation de cette énergie dissipée. C'est pourquoi, les équations (2.30), (2.31), et (2.32) ne sont valables que pour  $\frac{dV_c(t)}{dt} \geq 0$ . Afin de remédier à ce problème, soit  $\hat{t}$  l'instant où  $\frac{dV_c(t)}{dt} = 0$  et on suppose  $\hat{V}_s = V_s(\hat{t})$ ,  $\hat{V}_c = V_c(\hat{t})$ , et  $\hat{e} = e(\hat{t})$ . De plus, l'énergie dissipée due à la dégradation de la structure est ré-allouée aux processus somatiques de l'organisme. Soit  $\omega$  est le coefficient d'efficacité relatif au taux de ré-allocation (*i.e.* pour  $\omega = 1$ , l'efficacité est à 100% et la totalité de la structure dégradée est reconvertie aux processus somatique de l'hôte).

Par conséquent, en intégrant ce fait dans les équations (2.30) et (2.31), on obtient pour  $t \geq \hat{t}$  (voir annexe A.2 pour la démonstration) :

$$\frac{dV_s(t)}{dt} = \frac{(1 - \kappa_u(V_c))\nu e(t)V_s(t)^{2/3} - gmV_s(t)}{(\omega g + e)(1 - \kappa_u(V_c))} \quad (2.33)$$

$$\frac{dV_c(t)}{dt} = \frac{gm\kappa_u(V_c)V_s}{g_u(1 - \kappa_u(V_c))} - m_u V_c(t) \quad (2.34)$$

avec les conditions initiales  $V_s(\hat{t}) = \hat{V}_s$ ,  $V_c(\hat{t}) = \hat{V}_c$  and  $e(\hat{t}) = \hat{e}$ .

Rappelons, que notre objectif est de trouver la dose efficace minimale  $t_{pri}^*$  et l'agressivité minimale du traitement  $a^*$ , qui nous permettent de minimiser les effets secondaires après exactement  $n$  cures (*i.e.*  $t = t_f$ ), telles qu'elles sont définies, respectivement en (3.6) et (2.9).

## 2.3 Résultats numériques

Nous avons résolu les équations décrivant l'effet de l'agent cytotoxique sur les cellules saines et cancéreuses (2.1) et (2.2) et les équations du modèle "Tumot-in-host" (2.30), (2.31), (2.32), (2.33), et (2.34), cure après cure en fixant la durée d'absorption  $t_{pri}$  le temps de récupération  $t_{rec}$  et le nombre de cures  $n$ . La dose optimale est obtenue en implémentant une dichotomie sur  $t_{pri}$  ainsi que sur l'agressivité du traitement  $a$  pour atteindre un volume tumoral très proche de 0 après exactement  $n = 4$  cures (voir annexe A.3 pour le choix de  $n = 4$ ).

Les valeurs des paramètres dans le tableau 2.1 dépendent significativement du patient et de sa tumeur. En pratique, ces paramètres devraient, idéalement, être cliniquement évalués. Cependant, dans notre étude, nous avons utilisé des données ajustées empiriquement [Hubert et al., 2000, van Leeuwen et al., 2003].

### 2.3.1 Évaluation de la dose optimale, $t_{pri}$ , et l'agressivité optimale du traitement, $a^*$ :

Nous avons résolu les équations (2.1), (2.2), (2.30), (2.31), (2.32), (2.33), et (2.34) avec un raisonnement rétrograde (*i.e.* chaînage arrière) : en commençant par une cure finale réussie (soit un volume tumoral au voisinage de 0) et en calculant le volume de la tumeur au temps  $t = t_0$  tout en fixant l'agressivité du traitement  $a$  et la période d'une cure  $T_{course}$ . Ainsi, en comparant le volume tumoral obtenu après  $n = 4$  cures au volume tumoral à  $t_0$ , nous évaluons la durée optimale d'absorption  $t_{pri}^*$  (*i.e.* soit la dose optimale).

Notons que pour une valeur fixe de  $t_{pri}$ , si le volume de la tumeur obtenu en simulant  $n$  cures est supérieur au volume de la tumeur au moment du diagnostic, la tumeur est curable. Néanmoins, cette durée d'absorption  $t_{pri}$  et donc la concentration de la dose  $\beta$  (voir l'équation (2.3)) sont efficaces mais non efficaces car  $t_{pri}$  est surestimée. Inversement, si le volume tumoral simulé est inférieur au volume de la tumeur au moment du diagnostic, donc la durée d'absorption  $t_{pri}$  est insuffisante. On obtient  $t_{pri}^*$  en implémentant une dichotomie sur  $t_{pri}$ . Étant donné que  $T_{course} = t_{pri} + t_{rec}$  est constant alors  $t_{pri}^*$  maximise le temps de récupération  $t_{rec}$ .

L'évaluation de l'agressivité optimale du traitement  $a^*$  est réalisée de la même manière mais avec une résolution normale (*i.e.* en avant) : en com-



mençant par les états initiaux à  $t_0$ , on résout les équations, cure après cure, tout en fixant, cette fois-ci, la durée d'absorption  $t_{pri}$  et la durée d'une cure  $T_{course}$ . Nous évaluons, par la suite, la valeur optimale de  $a^*$  en comparant le volume tumoral obtenu par simulation au volume tumoral objectif (*i.e.* soit au voisinage de 0). Ainsi, l'agressivité optimale du traitement  $a^*$  est obtenue en implémentant un dichotomie sur  $a$ .

Sur la figure 2.4, nous avons tracé la durée optimale d'absorption  $t_{pri}^*$  en fonction du volume initial de la tumeur pour les deux modèles (*i.e.* le modèle malthusien et le modèle "Tumor-in-host"). Nous constatons que la durée optimale de l'absorption augmente proportionnellement avec le volume tumoral au moment du diagnostic. De plus, nous constatons que cette durée optimale d'absorption  $t_{pri}^*$  est plus sensible aux variations du volume de la tumeur au moment du diagnostic avec le modèle "Tumoral-in-host" que dans le modèle malthusien. En effet, il convient de noter que :

$$\left( \frac{dt_{pri}^*}{dV_c(t_0)} \right)_{\text{Tumor-in-host}} > \left( \frac{dt_{pri}^*}{dV_c(t_0)} \right)_{\text{croissance malthusienne}} .$$

Dans la figure 2.5, nous avons tracé l'agressivité optimale du traitement  $a^*$  en fonction du rapport  $\frac{t_{pri}}{t_{rec}}$ . Pour les deux modèles, nous remarquons que  $a^*$  est inversement proportionnel à  $\frac{t_{pri}}{t_{rec}}$ .

### 2.3.2 Analyse de sensibilité

Nous avons effectué une analyse de criblage au moyen d'une matrice de Hadamard [Lewis et al., 1998] pour déterminer les paramètres physiologiques DEB de la tumeur et de l'hôte (voir figure 2.6) pour identifier les paramètres les plus significatifs pour la durée d'absorption optimale  $t_{pri}^*$ .

Il apparaît que, l'énergie allouée à la maintenance de la tumeur, a un faible effet sur  $t_{pri}^*$ , quel que soit le volume tumoral. En fait, l'énergie allouée à la maintenance de la tumeur est utilisée pour réparer les cellules endommagées. Le fait que ce paramètre ait un faible effet explique le fait que la tumeur résiste au traitement par la prolifération et division cellulaire (*i.e.* par reproduction) plutôt que par la réparation des cellules endommagées. Par conséquent, l'efficacité d'un traitement dépend fortement de sa capacité à stabiliser cette croissance et à cibler les processus de reproduction cellulaire.

De plus, le facteur le plus influent sur  $t_{pri}^*$  est le volume maximal de la structure de l'organisme porteur de la tumeur  $V_\infty$ .

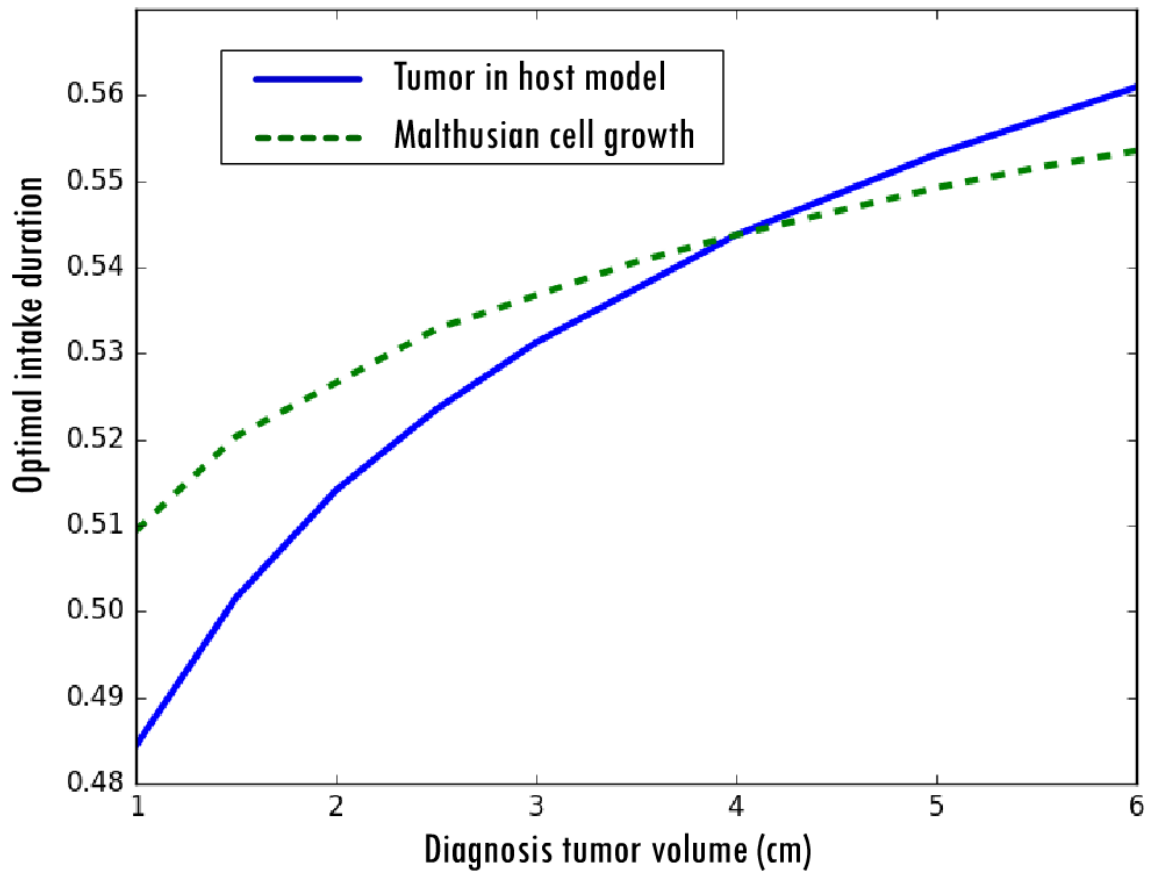


FIGURE 2.4 – Durée optimale d’absorption  $t_{pri}$  en fonction du volume initial de la tumeur. Nous observons que  $t_{pri}$  est une fonction croissante du volume initial de la tumeur. Le nombre de cures est  $n = 4$ ,  $T_{course} = 8$  jours (*i.e.* la durée totale du traitement est de 32 jours). Les valeurs initiales sont  $V_s(0) = 73cm^3$  et  $V_c(0) = 0.2cm^3$  [Hubert et al., 2000]. Nous supposons qu’au début de chaque cure, et après chaque temps de récupération, la réserve de l’organisme vaut 1.

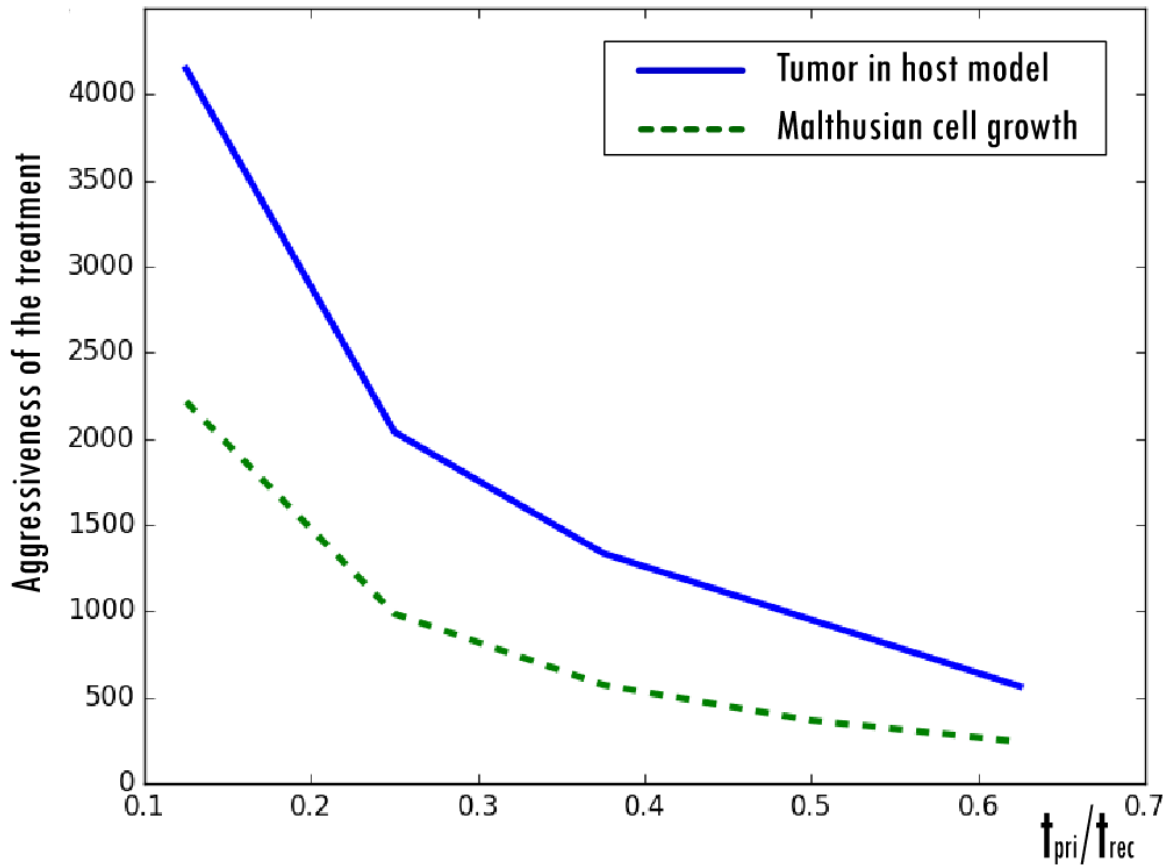


FIGURE 2.5 – L’agressivité optimale du traitement en fonction de  $\frac{t_{pri}}{t_{rec}}$ . Nous observons que  $a^*$  est inversement proportionnelle à  $\frac{t_{pri}}{t_{rec}}$ . Le nombre de cures est  $n = 4$ ,  $T_{course} = 8$  jours (*i.e.* la durée totale du traitement est de 32 jours). Les valeurs initiales sont  $V_s(0) = 73cm^3$  et  $V_c(0) = 0.2cm^3$  [Hubert et al., 2000]. Nous supposons qu’au début de chaque cure, et après chaque temps de récupération, la réserve de l’organisme vaut 1.

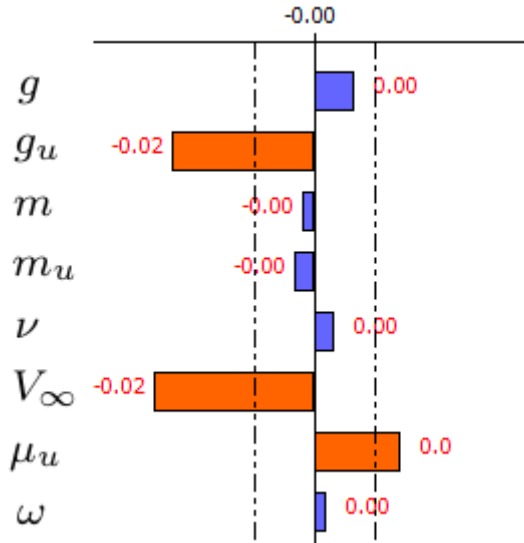


FIGURE 2.6 – Effets de sensibilité des paramètres physiologiques sur la dose optimale  $t_{pri}^*$ .

Ce résultat est, par conséquent conforme avec l'application de la proportionnalité de la dose à administrer avec la surface corporelle de l'hôte.

Nous avons, dès lors, construit une surface de réponse (voir la figure 3.3) qui décrit la dynamique de  $t_{pri}^*$  par rapport à la gourmandise tumorale,  $\mu_u$ , et  $V_\infty$ .

Nous avons observé des effets, presque linéaires, de ces paramètres.

## 2.4 Discussion

Dans notre étude, nous nous sommes concentrés sur la durée optimale d'absorption du traitement (*i.e.* la dose optimale à administrer au patient) qui minimise le volume de la tumeur tout en minimisant les effets secondaires.

Nous avons déterminé cette dose optimale en utilisant deux modèles : un modèle linéaire (*i.e.* croissance cellulaire malthusienne) et un modèle basé sur la théorie DEB (*i.e.* modèle "Tumor-in-host").

Dans les deux cas, la dose optimale est une fonction croissante du volume tumoral initial. Ce résultat nous permet de mieux ajuster la dose du traitement en fonction de la taille de la tumeur diagnostiquée et d'améliorer les protocoles qui ne tiennent pas compte du volume initial de la tumeur et du profil physiologique du patient.

De plus, nous avons identifié les paramètres physiologiques les plus importants (*e.g.*  $\kappa_u$  et  $\mu_u$ ) intervenant dans la réponse tumorale au traitement

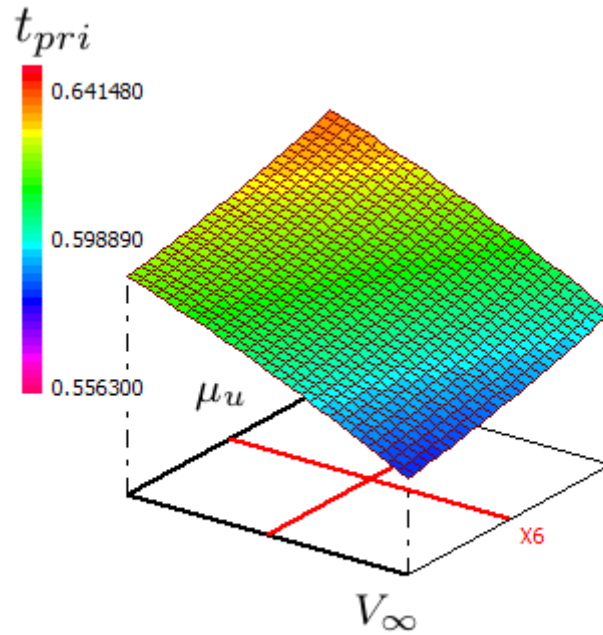


FIGURE 2.7 – Surface de réponse : la dose optimale,  $t_{pri}^*$  en fonction de  $\mu_u$  et  $V_\infty$

et qui peuvent être attribués à certaines mutations ou peuvent être le résultat de la co-évolution de la tumeur et de son micro-environnement. Notre approche nous permet, ainsi, de travailler sur une échelle phénotypique tout en tenant compte des caractères génétiques, sans ajouter le niveau de complexité phénotype - génotype.

A travers ces paramètres physiologiques, nous avons montré que, pour compenser la perte des cellules détruites par le traitement, la tumeur investit moins d'énergie dans la réparation des cellules endommagées que dans la division cellulaire. Cette situation peut être interprétée comme une sorte de résistance collective au traitement. En effet, la tumeur réagit au traitement en tant qu'organisme social unifié et auto-régulé. Les cellules appartenant à ce corps tumoral ont un objectif commun : l'expansion de la tumeur. En conséquence, pour compenser la perte induite par le traitement, la tumeur se focalise sur la prolifération cellulaire plutôt que sur la réparation des cellules endommagées une par une.

En fait, généralement, la dose conventionnelle du médicament administré est évaluée et déterminée en fonction seulement de la surface corporelle du patient. Elle est défini comme étant la dose la plus élevée d'un médicament qui produira l'effet souhaité, sans entraîner des effets secondaires inaccep-

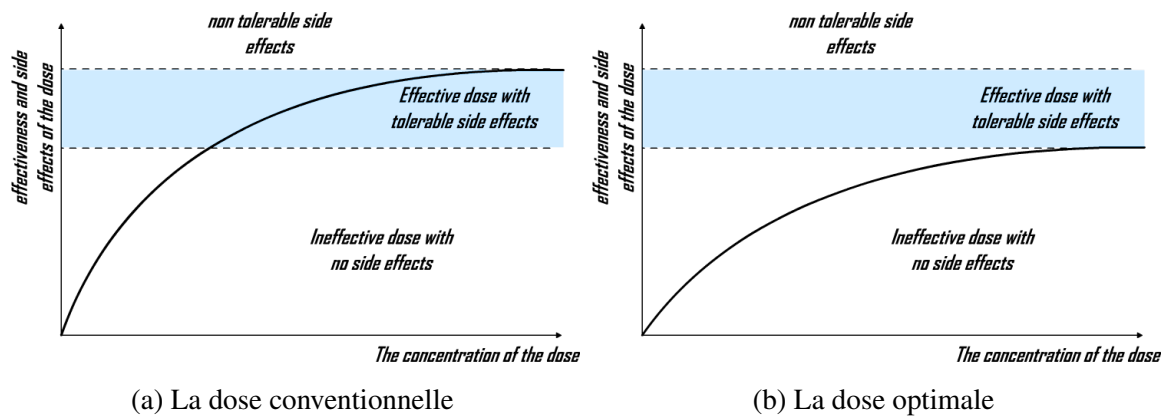


FIGURE 2.8 – Dans la figure 2.8a : La dose conventionnelle efficace qui maximise les effets secondaires tolérés. Dans la figure 2.8b : la dose optimale efficace qui minimise les effets secondaires tolérés.

tables. Autrement dit, c'est la dose qui maximise les effets secondaires tolérables, la dose maximum tolérée (DMT). Cette dose ne dépend pas du patient et elle est évaluée au préalable par des essais cliniques. La DMT demeure constante pendant toute la période thérapeutique et elle n'est réévaluée que si le patient subit une perte de poids significative et donc une modification de sa surface corporelle (figure 2.8), sans pour autant prendre en considération le volume de la tumeur. Dès lors, les patients ayant une très petite tumeur subiront les mêmes effets secondaires que les patients qui souffrent d'une grande tumeur, puisque la dose administrée ne prend pas en compte la taille de la tumeur. C'est pourquoi, nous pensons que le modèle "Tumour-in-host" est assez pertinent pour identifier la dose optimale. En effet, ce modèle prend en compte le profil physiologique du patient et de la tumeur et c'est, à notre connaissance, l'un des premiers modèles de traitement des tumeurs intégrant à la fois les paramètres et les processus physiologiques de la tumeur et de l'hôte.

Enfin, il faut souligner que nous n'avons pas pris en compte la dimension spatiale de la tumeur. Des modèles spatiaux ont été validés spécifiquement pour étudier les phénomènes métastatiques et la résistance au traitement ou pour comprendre les interactions microscopiques [Hinow et al., 2009, Anderson et al., 2000, Chaplain et al., 2006]. Par contre, l'approche DEB nous a permis de prendre en compte le micro-environnement de la tumeur à travers la variable  $e$  qui représente la densité énergétique, et à travers le volume maximal que peut atteindre l'organe hôte  $V_{\infty}$  et le coefficient d'approvisionnement alimentaire  $\rho$ . D'autre part, l'analyse de sensibilité a révélé que seul  $V_{\infty}$  a un

effet significatif sur la dose optimale à administrer. Cependant, même si notre modèle est un modèle compartimental, notre approche reste extensible aux modèles spatiaux.

## **2.5 Conclusion**

Nous avons pu déterminer, dans ce travail, la durée optimale d'absorption du traitement (*i.e.* la dose optimale qui minimise les effets secondaires) et l'agressivité optimale du traitement en prenant en compte la physiologie du patient. Cette méthode nous permet de développer un plan de traitement adapté et des stratégies de contrôle adaptatives en modulant la durée d'absorption du traitement.

# Chapitre 3

## Un modèle de contrôle optimal pour le traitement des tumeurs dans le contexte des cellules souches cancéreuses

*"Le cancer est une maladie chronique et devrait être traité comme toute autre maladie chronique" Fidler et Ellis*

### Sommaire

---

<b>3.1</b>	<b>Introduction</b>	<b>63</b>
<b>3.2</b>	<b>Description du modèle</b>	<b>65</b>
3.2.1	Le modèle sans traitement	66
3.2.2	Le modèle avec traitement	68
<b>3.3</b>	<b>Formulation du problème de contrôle optimal</b>	<b>70</b>
<b>3.4</b>	<b>Résultats numériques</b>	<b>78</b>
3.4.1	Protocole thérapeutique optimal	81
3.4.2	Monothérapie versus multithérapie	81
3.4.3	L'influence du traitement adaptatif sur la totalité de la tumeur	82
<b>3.5</b>	<b>Discussion</b>	<b>83</b>
<b>3.6</b>	<b>Conclusion</b>	<b>85</b>

---



### 3.1 Introduction

Le développement d'une tumeur cancéreuse *in vivo* est un processus complexe engageant un grand nombre d'interactions biologiques. De plus, au sein d'une même tumeur, les cellules cancéreuses ne se ressemblent pas. Cette différence entre les cellules cancéreuses est un caractère très important pour l'évolution de la maladie et la résistance aux traitements. Plusieurs études ont montré que les tumeurs hétérogènes sont susceptibles de développer des métastases et favorisent le développement d'une sous-population résistante aux traitements [Salk et al., 2010, Marusyk et al., 2012]. Ainsi, une tumeur est considérée comme une organisation hiérarchique de sous-populations de cellules ayant différentes capacités de prolifération.

Des progrès récents en oncologie ont démontré qu'à la base de cette hiérarchie, il existe une sous-population de cellules tumorales, dites cellules souches cancéreuses (CSC), jouant un rôle central dans l'initiation, la métastase et la résistance aux traitements. Elles ont été identifiées dans tous les types de tumeurs humaines. La première identification d'une cellule souche cancéreuse a eu lieu au milieu des années 90, avec l'identification de la cellule souche humaine de la leucémie myéloïde aiguë (LMA) par John Dick et ses collègues [Lapidot et al., 1994]. Par la suite, et au début des années 2000, des cellules souches cancéreuses ont été identifiées dans une tumeur solide du sein, au laboratoire de Michael Clarke [Al-Hajj et al., 2003].

Les CSC forment une sous-population de cellules cancéreuses indifférenciées, ou peu différenciées, qui se divisent très lentement et qui sont capables de s'auto-renouveler et de produire, par différenciation, des lignées hétérogènes de cellules cancéreuses. Ainsi, les tumeurs disposent d'une niche de CSC qui ont acquis les principales propriétés des cellules souches saines *e.g.* l'auto-renouvellement et le potentiel de repeuplement à long terme [Clarke et al., 2006, Nguyen et al., 2012]. Comme les organes, la tumeur est donc régulée par une niche de CSC qui se trouve dans une région anatomiquement distincte de son microenvironnement. Les interactions et la communication, entre les CSC et les cellules tumorales non souches, leurs confèrent une certaine plasticité, ce qui explique sa capacité à échapper à l'apoptose ou à développer des cellules résistantes aux produits chimiques ou radioactifs [Kreso A, 2014, Kreso et al., 2013]. C'est pourquoi nous assistons, presque inévitablement, à une récurrence à plus ou moins long terme.

L'idée de thérapies ciblant spécifiquement les CSC offre, dès lors, un nou-

vel avenir pour les traitements contre le cancer et constitue un défi majeur qui pourrait limiter la croissance tumorale et prévenir les métastases (*i.e.* des essais ont été concluants dans la lutte contre le mélanome). En effet, la possibilité de cibler les CSC, ou du moins, à les atteindre pour les éliminer (*i.e.* en ciblant des propriétés spécifiques aux CSC comme l'auto-renouvellement et la différenciation ou en ciblant des marqueurs de surface spécifiques), devrait permettre, à la fois, de toucher les cellules constitutives de la tumeur, mais également de limiter les possibilités de récurrence après traitement.

L'identification des CSC s'effectue à travers des marqueurs biologiques moléculaires tels que CD34+ / CD38 pour les leucémies, CD44+ / CD24 pour le cancer du sein ou CD133+ pour le cancer du cerveau, le cancer colorectal et le cancer de l'endomètre [Oliver and Wechsler-Reya, 2004, Fang et al., 2005a,b, Dalerba et al., 2007, Sagiv et al., 2008]. Ces marqueurs ont significativement contribué à la genèse de la révolution des thérapies ciblées.

Ainsi, cette nouvelle approche thérapeutique remplace les anciennes méthodes qui visent principalement à éradiquer complètement le cancer et qui sont généralement basées sur des traitements cytotoxiques tel que la chimiothérapie. Ces anciennes méthodes sont trop risquées du fait qu'elles induisent une toxicité élevée pour le patient. Ces thérapies induisent une nouvelle tendance qui vise à contrôler le cancer, en agissant sur les CSC, offrant au patient une vie saine et équilibrée.

Dans ce contexte, nous nous proposons de construire un modèle mathématique qui décrit la croissance d'une population hétérogène de cellules cancéreuses. Notre modèle comporte deux compartiments de populations de cellules cancéreuses : le premier décrit la dynamique des différents types de CSC, le second décrit la dynamique des différents types de cellules cancéreuses non souches (CC). Notre objectif est alors, d'identifier un calendrier multidrogue optimal visant à stabiliser les populations des CC à un certain équilibre compétitif, en ciblant les CSC, afin que la taille de la tumeur reste relativement constante et que les CC résistantes restent contrôlées par la compétition avec les cellules sensibles.

Dans la deuxième section, nous décrivons le modèle en détail, puis nous utilisons la théorie du contrôle optimal afin d'identifier une planification optimale des médicaments, qui peut contrôler la tumeur en stabilisant et en ciblant les CSC.

Dans la troisième section, nous effectuons des simulations en utilisant une méthode indirecte de la théorie du contrôle optimal. Enfin, dans la dernière

section, nous discutons nos résultats tout en donnant des perspectives et des éventuelles extensions du modèle.

### 3.2 Description du modèle

Nous nous sommes inspirés des travaux de Jinzhi Lei [Lei, 2014] pour construire un modèle mathématique décrivant la croissance d'une tumeur en tenant compte de l'hétérogénéité intra-tumorale, et en partant du principe que la croissance de cette tumeur est contrôlée par une niche de CSC.

Les travaux de Jinzhi Lei décrivent la dynamique d'une niche de cellules souches d'un tissu sain régulé génétiquement à travers des mutations (long terme) et épigénétiquement, à travers le micro-environnement des cellules (court terme : à chaque itération) pour atteindre un certain équilibre ; une homoéostasie tissulaire. Ce modèle est basé sur la modélisation du cycle cellulaire [Mackey, 1978] : les cellules souches actives dans le cycle cellulaire peuvent être, soit en phase de repos ( $G_0$ ), soit en phase de prolifération ( $G_1, S$  et  $G_2$ ). Dans ce travail nous avons tenu compte des états épigénétiques en relation avec les processus de différenciation, de prolifération et d'apoptose, c'est pourquoi, dans ce modèle, ces trois processus dépendent de l'état épigénétique de la cellule et donc de son micro-environnement.

Dans notre modèle, nous avons repris ces mêmes processus de régulation (*i.e.* différenciation, prolifération et apoptose), sauf qu'il s'agit, dans notre cas, d'un modèle continu qui traite un tissu tumoral et donc une niche de CSC dont le principal but n'est pas l'équilibre du tissu tumoral mais au contraire son expansion.

Nous proposons ici un modèle mathématique structuré en deux compartiments : l'un pour la sous-population des CSC et l'autre pour la population des CC. Nous supposons, ici, que la croissance du compartiment des CC est stimulée par la différenciation des CSC. En effet, au cours du cycle cellulaire, les CSC peuvent soit subir une apoptose ou se diviser indéfiniment (*i.e.* sans mortalité naturelle) pour donner naissance chacune à deux cellules filles ou se différencier en des CC. Quant aux CC, elles ne peuvent pas proliférer indéfiniment en raison du processus de vieillissement (*i.e.* taux de croissance inférieur au taux de mortalité), ne se différencient pas et ne sont pas sujettes à l'apoptose. Nous supposons que l'hétérogénéité de la tumeur est due à l'hétérogénéité de la sous-population des CSC. Ainsi, cette sous-population est

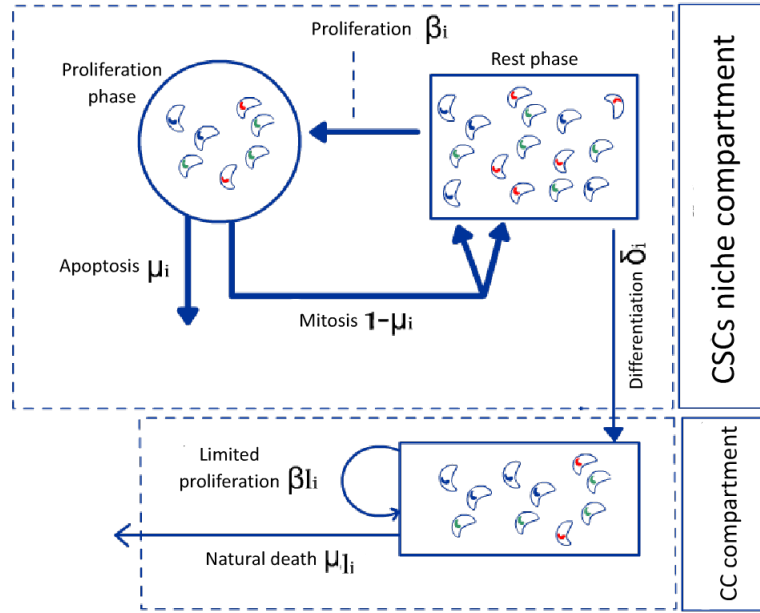


FIGURE 3.1 – Illustration du modèle-Vue d'ensemble

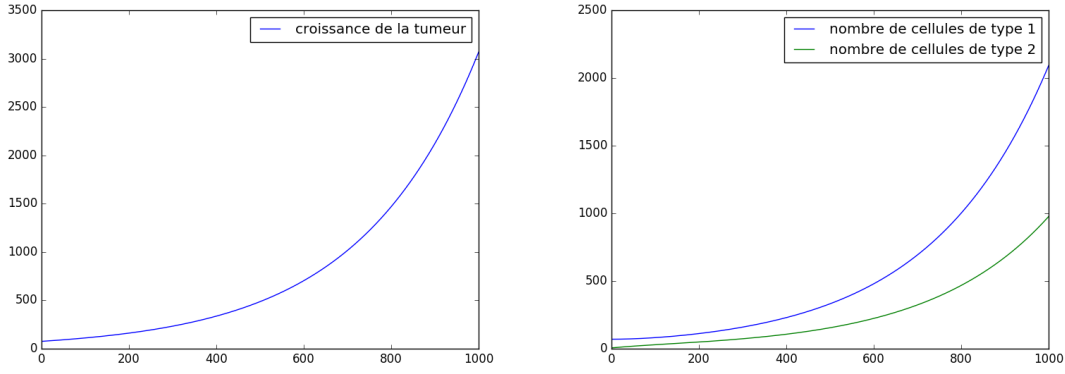
structurée en  $n$  types et par différenciation, chaque CSC de type  $i$  donne naissance à deux CC du même type. Il convient également de souligner que, dans certains cas, les CC acquièrent la capacité de se dé-différencier et de retrouver la sous-population des CSC avec toutes leurs propriétés [Quail DF, 2012]. Cependant, nous ignorons ce processus de dédifférenciation et supposons ensuite que le compartiment des CSC est indépendant du compartiment des CC (voir la figure 3.1). Nous présentons ci-après la description des deux compartiments séparément.

### 3.2.1 Le modèle sans traitement

#### La dynamique des CSC

Nous supposons que les CSC sont structurées par un nombre fini  $n$  de traits épigénétiques. Soit donc  $\forall i \in \{1, \dots, n\}$ ,  $M_i(t)$  le nombre des CSC à l'instant  $t$  et de trait épigénétique  $i$ , avec  $M_i(t) = f_i(t)N(t)$ , où  $f_i(t)$  est le pourcentage des CSC au repos, de caractère épigénétique  $i$  et à l'instant  $t$  et  $N(t)$  est la population totale des CSC au repos et à l'instant  $t$ . Soit,  $M = (M_0, \dots, M_n)$  le vecteur contenant toute les classes des CSC.

Au cours du cycle cellulaire, les CSC de type  $i$  passent de l'état de repos à l'état de prolifération avec un taux  $\beta_i$ . Sous certaines conditions, les CSC



(a) Dynamique du Nombre totale des CSC. (b) Dynamique des CSC par trait épigénétiques.

FIGURE 3.2 – Illustration du processus de carcinogénèse en tenant compte de l’hétérogénéité intra-tumorale.

au repos peuvent entamer un processus de différenciation avec un taux  $\delta_i$ . De plus, les CSC qui ont passé à l’état de prolifération et qui ont échappé à l’apoptose, avec un taux  $(1 - \mu_i)$ , se divisent et donnent naissance à 2 CSC filles. Compte tenu du fait que les CSC filles, de type  $i$ , peuvent provenir d’une CSC mère de type  $j$  avec une probabilité  $p(i, j)$ , la quantité des CSC filles ajoutée au type  $i$  vaut :  $2 \sum_{j=1}^n M_j(t) \beta_j (1 - \mu_j) p(i, j)$ . C’est donc ce terme que nous rajoutons aux CSC, en état de repos. De ce fait, l’évolution des différentes classes de CSC est donnée,  $\forall i \in \{1, \dots, n\}$ , par (voire figure 3.2) :

$$\begin{cases} \frac{dM_i(t)}{dt} = -M_i(t)(\beta_i + \delta_i) + 2 \sum_{j=1}^n M_j(t) \beta_j (1 - \mu_j) p(i, j), \\ M_i(0) = M_{i0} \end{cases} \quad (3.1)$$

### La dynamique des CC

Soit,  $\forall i \in \{1, \dots, n\}$ ,  $C_i$  la densité des CC. Comme expliqué précédemment, le principal apport en CC est dû à la différenciation  $\delta_i$  des CSC. On a donc,  $\forall i \in \{1, \dots, n\}$  :

$$\frac{dC_i}{dt} = \delta_i M_i.$$

Nous ajoutons à ceci, un terme de naissance, dû au fait que les CC ont aussi une capacité de prolifération  $\beta_{Li}$ , et donc l'équation devient :

$$\frac{dC_i}{dt} = \delta_i M_i + 2\beta_{Li}C_i.$$

Compte tenu du processus de vieillissement nous avons rajoutons un terme de mortalité naturelle  $\mu_{Li}$ . Nous supposons que pour chaque type de CC, nous avons  $2\beta_{Li} - \mu_{Li} < 0$ . L'évolution des différentes classes de CC est donnée,  $\forall i \in \{1, \dots, n\}$ , par :

$$\begin{cases} \frac{dC_i(t)}{dt} = (2\beta_{Li} - \mu_{Li})C_i + \delta_i M_i \\ C_i(0) = C_{i0} \end{cases}, \quad (3.2)$$

Ainsi, les équations du modèle complet (*i.e.* CSC et CC) sont données,  $\forall i \in \{1, \dots, n\}$ , par :

$$\begin{cases} \frac{dM_i(t)}{dt} = -M_i(t)(\beta_i + \delta_i) + 2 \sum_{j=1}^n M_j(t)\beta_j(1 - \mu_j)p(i, j), \\ \frac{dC_i(t)}{dt} = (2\beta_{Li} - \mu_{Li})C_i + \delta_i M_i \\ M_i(0) = M_{i0} \\ C_i(0) = C_{i0} \end{cases}, \forall i \in \{1, \dots, n\} \quad (3.3)$$

Soit  $T$ , la densité totale des cellules cancéreuses (*i.e.* CSC et CC), ainsi :

$$T = \sum_{i=1}^n M_i + \sum_{i=1}^n C_i.$$

### 3.2.2 Le modèle avec traitement

Nous nous sommes placés dans le cas d'une thérapie ciblée. En effet, l'idée c'est de viser d'une manière spécifique les CSC en induisant leurs apoptoses. De plus, dans le traitement du cancer, il est fréquent de délivrer non pas un seul médicament, mais une combinaison d'agents thérapeutiques agissant sur différentes voies de signalisation. C'est pourquoi, nous proposons ici une combinaison de médicaments, chacun ciblant un type de CSC bien spécifique. Généralement, la sensibilité des cellules au traitement n'est pas absolue, mais dépend significativement des médicaments administrés. De

plus, les expériences de culture cellulaire suggèrent que le taux de réponse cellulaire, induit par le traitement (relation *dose-réponse*) est proportionnel à la concentration du médicament [Holford and Sheiner, 1981, Keefe et al., 1982]. soit,  $u_i(t)$  la réponse au médicament spécifique au type  $i$  des CSC au temps  $t$ .

Afin d'aider le patient à récupérer, le traitement est effectué sous couvert d'une auto-greffe de moelle osseuse ou sous couvert de traitement par cellules souches homologues périphériques (CSP) prélevées avant l'administration du traitement grâce à l'utilisation des facteurs de croissance. Il s'agit en fait de prélever les CSP qui se trouvent dans le sang normalement en quantité réduite. Cette quantité augmente lorsque la moelle osseuse est stimulée avec des médicaments à base de facteurs de croissance. Ce procédé est appelé cytophérèse [Kessinger et al., 1988]. En fait, à l'arrêt du traitement, on réalise une auto-greffe : les CSP prélevées sont réinjectées par voie intraveineuse (comme si on faisait une transfusion de globules rouges ou de plaquettes). Une fois dans l'organisme, les cellules souches s'acheminent vers la moelle osseuse où elles peuvent alors donner naissance à de nouvelles cellules sanguines. Ceci permet d'aider le patient à retrouver une densité normal de cellules sanguines. Ainsi,  $u_i(t)$  pourrait être soit positif (*i.e.*  $u_i(t) > 0$ , correspond à un taux de mortalité) ou négatif (*i.e.*  $u_i(t) < 0$ , correspond à un terme de recrutement).

Tenant compte de ce traitement, les équations du système (3.3) deviennent,  $\forall i \in \{1, \dots, n\}$  :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dM_i(t)}{dt} = -M_i(t)(\beta_i + \delta_i + u_i) + 2 \sum_{j=1}^n M_j(t)\beta_j(1 - \mu_j)p(i, j), \\ \frac{dC_i(t)}{dt} = (2\beta_{Li} - \mu_{Li})C_i + \delta_i M_i \\ M_i(0) = M_{i0} \\ C_i(0) = C_{i0} \end{array} \right. , \quad (3.4)$$

Compte tenu du fait que nous ne considérons pas le processus de différenciation des CC et que le traitement n'agit que sur les CSC, le compartiment des CSC est totalement indépendant de celui des CC. C'est pourquoi le système (3.4) est réduit à :

$$\begin{cases} \frac{dM}{dt} = (-S(u) + PE)M, \\ M(0) = M_0, \end{cases} \quad (3.5)$$

avec  $S(u)$  est la matrice des sorties qui dépend du contrôle  $u$  :

$$S(u) = \text{diag}(\beta_i + \delta_i + u_i, i \in \{1, \dots, n\}),$$

$P$  la matrice des probabilités de passages :

$$P = (p(i, j))_{0 \leq i, j \leq n},$$

$E$  est la matrice des entrées :

$$E = \text{diag}(2\beta_i(1 - \mu_i), i \in \{1, \dots, n\}),$$

et  $M$  est la matrice d'états de toutes les populations des CSC :

$$M = \begin{pmatrix} M_1 \\ \cdot \\ \cdot \\ \cdot \\ M_n \end{pmatrix}.$$

### 3.3 Formulation du problème de contrôle optimal

Dans cette section, nous nous concentrons sur la planification optimale des médicaments (*i.e.* agents cytotoxiques ciblant les CSC). Comme expliqué ci dessus, nous nous plaçons dans le cas d'une thérapie ciblée. L'idée est donc de conserver un certain équilibre compétitif entre les cellules résistantes aux traitement et les cellules sensibles, surtout que les cellules résistantes sont moins compétitive du fait que cette résistance nécessite une adaptation énergétiquement très coûteuse et qui se fait au détriment de la compétitivité. Une chimiothérapie traditionnelle intense, ou à forte dose, qui tend à éradiquer la totalité de la tumeur, détruira sans doute la majorité des cellules cancéreuses. Cependant, une minorité de cellules cancéreuses résistantes, non détruites, pourrait se trouver dans un environnement sans compétiteurs et échappent ainsi à toute régulation. Dans ce cas, le cancer serait résistant et beaucoup plus agressif (voir figure 3.3).



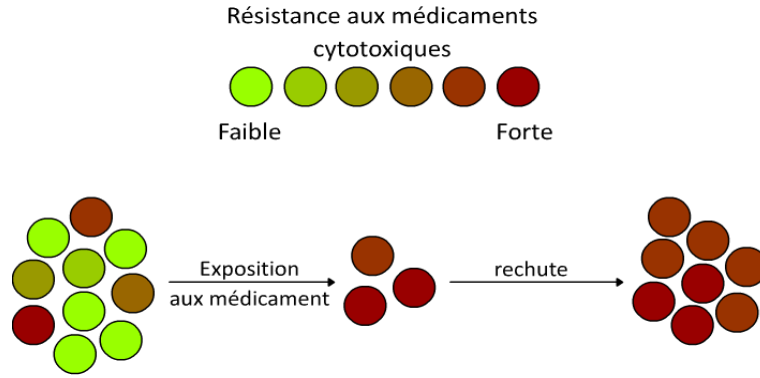


FIGURE 3.3 – Développement de la résistance aux médicaments cytotoxique.

Il ne s'agit donc plus d'éradiquer la tumeur mais plutôt de chercher à la contrôler et à la maintenir à un certain équilibre compétitif. Pour ce faire, nous avons eu recours aux outils de la théorie du contrôle optimal. Dans notre modèle, on cherchera à identifier une planification optimale d'agents, ciblant les CSC, dans le but de stabiliser la tumeur.

Nous formulons donc un problème de contrôle optimal pour le système (3.5) où nous considérons  $n$  contrôle,  $u = (u_1, \dots, u_n)^T$ , correspondant aux réponses des CSC aux agents thérapeutiques administrés. [Rappel : Les agents thérapeutiques administrés se font sous couvert d'une auto-greffe (cytaphérèse)]. Ainsi,  $u_i(t)$  pourrait être soit positif (*i.e.*  $u_i(t) > 0$ , correspond à un taux de mortalité) ou négatif ( *i.e.*  $u_i(t) < 0$ , correspond à un terme de recrutement)].

L'optimalité du traitement pourrait être définie de plusieurs manières. Dans certaines études, on a cherché à minimiser la quantité totale de médicament administrée, dans d'autres, c'est le nombre de cellules tumorales qui est minimisé [Swierniak A, 1996, Swierniak and Polanski, 1994, Swierniak, 1994].

Notre objectif est alors de trouver le contrôle  $\hat{u} = (\hat{u}_1, \dots, \hat{u}_n)^T$  qui minimise la fonctionnelle suivante :

$$J(t) = \int_0^T \sum_{j=1}^n \lambda_j (M_j(t) - M_j^*)^2 dt, \quad (3.6)$$

avec  $T$  la limite temporelle du protocole thérapeutique  $\lambda_j$  sont des poids positifs par rapport à chaque type de CSC et  $M_i^*$  une constante positive. La fonctionnelle  $J$  mesure la différence entre la densité des populations des CSC et la constante  $M_i^*$ . Par conséquent, minimiser  $J$  conduit à la minimisation de

la distance  $|M_i(t) - M_i^*|$ . Evidemment, l'objectif principal est de stabiliser le volume des populations des CSC,  $\sum_{i=1}^n M_i(t)$ , à un équilibre compétitif caractérisé dans notre cas par :  $\sum_{i=1}^n M_i^*$ .

Nous supposons que la quantité totale de chaque agent thérapeutique à administrer est spécifiée a priori sur la base d'une évaluation médicale représentée par ces contraintes,  $\forall i \in \{1, \dots, n\}$  :

$$u_i^{min} \leq \hat{u}_i(t) \leq u_i^{max} \quad \forall t \in [0, T]$$

Ces contraintes représentent la concentration maximale tolérable par le patient.

Ainsi, le problème de contrôle optimal (**OCP**) peut être formulé comme suit :

Minimiser la fonctionnelle  $J$  sur toutes les fonctions mesurables de Lebesgue  $u = (u_1, \dots, u_n)^T$ , tel que  $u_i : [0, T] \rightarrow [u_i^{min}, u_i^{max}]$ ,  $i \in \{1, \dots, n\}$ , tenant compte de la dynamique (3.5).

Afin de répondre au problème (**OCP**), nous proposons d'appliquer le *principe du maximum de Pontryagin*, dont l'énoncé du théorème est comme suit (par exemple [Trélat, 2008]) :

**Théorème 1.** *On considère le système de contrôle dans  $\mathbb{R}^n$  :*

$$\frac{dx(t)}{dt} = f(t, x(t), u(t)), \quad (3.7)$$

où  $f : \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^m \rightarrow \mathbb{R}^n$  est de classe  $C^1$  et où les contrôles sont des applications mesurables et bornées définies sur un intervalle  $[0, t_e(u)[$  de  $\mathbb{R}^+$  et à valeurs dans  $\Omega \subset \mathbb{R}^m$ . Soit  $M_0$  et  $M_1$  deux sous-ensembles de  $\mathbb{R}^n$ . On note  $U$  l'ensemble des contrôles admissibles  $u$  dont les trajectoires associées relient un point initial de  $M_0$  à un point final de  $M_1$  en temps  $t(u) \leq t_e(u)$ .

Par ailleurs on définit le coût d'un contrôle  $u$  sur  $[0, t]$  :

$$C(t, u) = \int_0^t f^0(s, x(s), u(s)) ds + g(t, x(t)), \quad (3.8)$$

où  $f^0 : \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^m \rightarrow \mathbb{R}$  et  $g : \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$  sont  $C^1$ , et  $x$  est la trajectoire solution de (3.7) associée au contrôle  $u$ . On considère le problème de contrôle optimal suivant : déterminer une trajectoire reliant  $M_0$  à  $M_1$  et minimisant le coût. Le temps final peut être fixé ou non. Si le contrôle  $u \in U$ , associé à la trajectoire  $x$  est optimal sur  $[0, T]$ , alors il existe une application

$p : [0, T] \longrightarrow \mathbb{R}^n$  absolument continue appelée vecteur adjoint, et un réel  $p^0 \leq 0$ , tels que le couple  $(p, p^0)$  est non trivial, et tels que, pour presque tout  $t \in [0, T]$ ,

$$\frac{dx(t)}{dt} = \frac{\partial H}{\partial p}(t, x(t), p(t), p^0, u(t)), \quad (3.9)$$

$$\frac{dp(t)}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial x}(t, x(t), p(t), p^0, u(t)), \quad (3.10)$$

où  $H(t, x, p, p^0, u) = \langle p, f(t, x, u) \rangle + p^0 f^0(t, x, u)$  est le Hamiltonien du système. De plus, on a la condition de maximisation presque partout sur  $[0, T]$  :

$$H(t, x(t), p(t), p^0, u(t)) = \max_{\nu \in \Omega} H(t, x(t), p(t), p^0, \nu), \quad (3.11)$$

Si de plus le temps final pour joindre la cible  $M_1$  n'est pas fixée, alors la condition au temps final  $T$  s'écrit :

$$\max_{\nu \in \Omega} H(T, x(T), p(T), p^0, \nu) = -p^0 \frac{\partial g}{\partial t}(T, x(T))$$

Si de plus  $M_0$  et  $M_1$  (ou juste l'un des deux ensembles) sont des variétés de  $\mathbb{R}^n$  ayant des espaces tangents en  $x(0) \in M_0$  et  $x(T) \in M_1$ , alors le vecteur adjoint peut être construit de manière à vérifier les conditions de transversalité aux deux extrémités (ou juste l'une des deux)

$$p(0) \perp T_{x(0)}M_0 \quad (3.12)$$

et

$$p(T) - p^0 \frac{\partial g}{\partial x}(T, x(T)) \perp T_{x(T)}M_1. \quad (3.13)$$

Dés lors, si le problème **(OCP)** défini sur l'intervalle  $[0, T]$  est contrôlable, alors il existe une trajectoire contrôlée optimale pour le problème **(OCP)**, notée  $(\widehat{M}_i, \widehat{u}_i)$ , tel que  $\widehat{u}(\cdot)$  minimise le coût (3.6).

Nous définissons l'Hamiltonien  $H$  de notre système (3.5) et (3.6) comme suit :

$$H(t, M(t), u(t)) = -\sum_{j=1}^n \lambda_j (M_j(t) - M_j^*)^2 + \sum_{k=1}^n \psi_k(t) F_k(t, M(t), u_k(t)), \quad (3.14)$$

avec :

$$F_k(t, M(t), u_k(t)) = -M_k(t)(\beta_k + \delta_k + u_k) + 2 \sum_{j=1}^n M_j(t) \beta_j (1 - \mu_j) p(k, j), \quad (3.15)$$

et  $\psi = (\psi_1, \dots, \psi_n)^T : [0, T] \rightarrow \mathbb{R}^n \setminus \{(0, \dots, 0)\}$  le vecteur adjoint qui satisfait l'équation (3.10).

**Proposition 1.** *Si le vecteur adjoint  $\psi$  satisfait l'équation :*

$$\frac{d\psi_i}{dt} = -\frac{dH}{dM_i}, \quad (3.16)$$

alors

$$\dot{\psi} = -{}^t(PE) \psi + 2 \Lambda(M - M^*) + {}^t \psi S(u) U \quad (3.17)$$

avec  $M^* = {}^t(M_1^*, \dots, M_n^*)$  est la matrice cible,  $\Lambda = \text{diag}(\lambda_i, i \in 1, \dots, n)$  est la matrice des poids et  $U = {}^t(1, \dots, 1)$  un vecteur unitaire.

De plus la condition de transversalité s'écrit :

$$\psi(T) = 0. \quad (3.18)$$

*Démonstration.* En remplaçant l'expression de l'Hamiltonien  $H$  (3.14) dans (3.16), on obtient :

$$\begin{aligned} \frac{d\psi_i}{dt} &= -\frac{d}{dM_i} \left( -\sum_{i=1}^n \lambda_i (M_i(t) - M_i^*)^2 + \sum_{k=1}^n \psi_k(t) F_k(t, M(t), u_k(t)) \right) \\ &= -\left( -2\lambda_i(M_i - M_i^*) + \frac{d}{dM_i} \left( \sum_{k=1}^n \psi_k(t) F_k(t, M(t), u_k(t)) \right) \right) \end{aligned}$$

on a :

$$\begin{aligned} \frac{d}{dM_i} \left( \sum_{k=1}^n \psi_k F_k \right) &= \frac{d}{dM_i} \left( \sum_{k=1, k \neq i}^n \psi_k F_k \right) + \frac{d(\psi_i F_i)}{dM_i} \\ &= \sum_{k=1, k \neq i}^n \left( \psi_k \frac{d}{dM_i} F_k \right) + \frac{d(\psi_i F_i)}{dM_i} \end{aligned}$$

Pour  $k \neq i$  on a :

$$\begin{aligned} \psi_k \frac{dF_k}{dM_i} &= \psi_k \frac{d}{dM_i} \left\{ -M_k(\beta_k + \delta_k + u_k) + 2 \sum_{j=1}^n M_j \beta_j (1 - \mu_j) p(k, j) \right\} \\ &= 2\psi_k \beta_i (1 - \mu_i) p(k, i) \end{aligned}$$

Donc

$$\begin{aligned}\frac{d}{dM_i} \left( \sum_{k=1, k \neq i}^n \psi_k F_k \right) &= 2 \sum_{k=1, k \neq i}^n \psi_k \beta_i (1 - \mu_i) p(k, i) \\ &= 2\beta_i (1 - \mu_i) \sum_{k=1, k \neq i}^n \psi_k p(k, i),\end{aligned}$$

pour  $k = i$  on a :

$$\begin{aligned}\frac{d\psi_i F_i}{dM_i} &= \psi_i \frac{d}{dM_i} \left( -M_i(\beta_i + \delta_i + u_i) + 2 \sum_{j=1}^n M_j \beta_j (1 - \mu_j) p(i, j) \right) \\ &= \psi_i (-(\beta_i + \delta_i + u_i) + 2\beta_i (1 - \mu_i) p(i, i))\end{aligned}$$

Finalement on obtient  $\forall t \in [0, T]$  :

$$\frac{d\psi_i}{dt} = - \left( -2\lambda_i (M_i - M_i^*) + \frac{d}{dM_i} \left( \sum_{k=1, k \neq i}^n \psi_k F_k \right) + \frac{d\psi_i F_i}{dM_i} \right)$$

$$\frac{d\psi_i}{dt} = 2\beta_i (1 - \mu_i) \sum_{k=1}^n \psi_k p(k, i) + 2\lambda_i (M_i - M_i^*) + \psi_i (\beta_i + \delta_i + u_i), \quad (3.19)$$

d'où l'expression (3.17).

Le coût du contrôle (3.8) de l'énoncé général du principe de Pontryagin est donnée sous la forme *Bolza*. Si dans l'équation (3.8),  $g(t, x(t)) = 0$ , on obtient un coût fonctionnel sous la forme de *Lagrange* (par exemple [Trélat, 2008]), dans ce cas le coût s'écrit :

$$C(t, u) = \int_0^T f^0(s, x(s), u(s)) ds, \quad (3.20)$$

Les conditions de transversalité (3.12) et (3.13) sur le vecteur adjoint s'écrivent alors, d'après le théorème 1 :

$$p(0) \perp T_{x(0)} M_0 \quad (3.21)$$

et

$$p(T) \perp T_{x(T)} M_1. \quad (3.22)$$

Ce qui est le cas pour le problème **(OCP)** et la fonctionnelle (3.6). Étant donné que les conditions initiales du système (3.5) sont fixés, et que ses points finaux sont libres, alors l'ensemble des conditions de transversalité (3.21) est vide et le vecteur adjoint  $\psi$  au temps final est nul, dès lors on obtient la condition de transversalité (3.18).  $\square$

Dans la proposition qui suit, nous montrons que le contrôle optimal recherché est de type *bang-bang* du fait qu'il prend des valeurs uniquement aux points limites de l'intervalle de contrôle.

**Proposition 2.** *Si  $(\widehat{M}_i, \widehat{u}_i)$  est une trajectoire contrôlée optimale pour le problème **(OCP)** tel que  $\widehat{u}(\cdot)$  minimise le coût (3.6), alors la condition de maximisation (3.11) implique que  $\forall i \in \{1, \dots, n\}$  :*

$$\widehat{u}_i = \begin{cases} u_i^{max} & \text{si } \psi_i > 0, \\ u_i^{min} & \text{si } \psi_i < 0, \\ \text{sol. singulière} & \text{si } \psi_i = 0, \end{cases}$$

*Démonstration.* Étant donné que le contrôle optimal  $\widehat{u}(\cdot)$  maximise l'Hamiltonien  $H$ , nous étudions la fonction dérivée de  $H$  par rapport à  $u_i(t)$  :

$$\begin{aligned} \frac{dH}{du_i} &= \frac{d}{du_i} \left( - \sum_{j=1}^n \lambda_j (M_j(t) - M_j^*)^2 + \sum_{k=1}^n \psi_k(t) F_k(t, M(t), u_k(t)) \right), \\ &= -\psi_i M_i. \end{aligned}$$

Nous définissons la fonction  $\Gamma_i$  telle que :

$$\Gamma_i = -\psi_i M_i.$$

Dés lors, si  $\Gamma_i$  est une fonction positive, alors le maximum de  $H$  est atteint en  $u_i^{max}$ . Si, au contraire,  $\Gamma_i$  est une fonction négative, alors le maximum de  $H$  est atteint en  $u_i^{min}$ . Ainsi les fonctions  $\Gamma_i$  sont dites des fonctions de commutation. Ceci implique que  $\forall i \in \{1, \dots, n\}$  :

$$\widehat{u}_i = \begin{cases} u_i^{max} & \text{si } \Gamma_i > 0, \\ u_i^{min} & \text{si } \Gamma_i < 0, \\ \text{sol. singulière} & \text{si } \Gamma_i = 0, \end{cases}$$

Compte tenu du fait que  $\forall i \in \{1, \dots, n\}$ ,  $M_i$  est positive (*i.e.* les conditions initiales  $M_{i0}$  sont considérées positives), alors le multiplicateur  $\psi_i$  est la fonction de commutation pour le système, d'où la proposition 2.  $\square$

Par conséquent, le maximum de la dose du médicament cytotoxique  $u_i^{max}$  doit être injecté, quand la fonction de commutation est positive. Cependant, quand elle est négative, on doit procéder, soit à une auto-greffe, soit à une injection de cellules souches homologues prélevées en aval par cytophèrese, comme expliqué ci-dessus.

**Most rapid approach path, MRAP :** Étant donné la condition de transversalité (3.18) et la continuité du vecteur (3.16), le sous intervalle de l'intervalle  $[0, T]$  où les contrôles  $\hat{u}_i$  sont singuliers, est de la forme :

$$I_i = [\tau_i, T].$$

Dans l'intervalle  $I_i$ , nous avons  $\psi_i = \frac{d\psi_i}{dt} = 0$ , dès lors l'équation (3.19) devient :

$$M_i(t) = M_i^* + \frac{1}{\lambda_i} 2\beta_i(1 - \mu_i) \sum_{k=1}^n \psi_k p(k, i). \quad (3.23)$$

Soit  $I = [\tau, T]$ , avec  $\tau = \max\{\tau_i\}$ .

Dans l'intervalle  $I$ , nous avons  $\psi_i = \frac{d\psi_i}{dt} = 0$  et  $M$  atteint l'équilibre désiré  $M_i^*$ . Ceci n'est possible que si et seulement si :

$$u_i^* = \frac{2}{M_i^*} \sum_{k=1}^n \beta_j(1 - \mu_j)p(i, j) - \beta_i - \delta_i,$$

sous la condition d'admissibilité :

$$u_i^{min} < \frac{2}{M_i^*} \sum_{k=1}^n \beta_j(1 - \mu_j)p(i, j) - \beta_i - \delta_i < u_i^{max}.$$

Ainsi, le protocole de traitement optimal est de type MRAP,  $\forall i \in \{1, \dots, n\}$  :

$$\hat{u}_i = \begin{cases} u_i^{max} & \text{si } M_{i0} > M_i^*, \\ u_i^{min} & \text{si } M_{i0} < M_i^*, \\ u_i^* & \text{sur } [\tau, T]. \end{cases}$$

Dans tous ce qui va suivre, nous nous intéressons à la proposition 2, c'est à dire seulement aux solution bang-bang.

Après avoir contrôler le système (3.5), nous intégrons la solution des CC (*i.e.* système (3.2)) pour ainsi pouvoir étudier la dynamique totale de la tumeur, compte tenu du contrôle (*i.e.* du traitement).

**Proposition 3.** Si le système (3.5) est contrôlé (i.e.  $M_i = M_i^*$ ) et compte tenu du processus de vieillissement i.e.  $(2\beta_{Li} - \mu_{Li}) < 0$ , nous avons :

$$\lim_{t \rightarrow \infty} C_i(t) = \frac{\delta_i M_i^*}{\mu_{Li} - 2\beta_{Li}}. \quad (3.24)$$

La proposition 3 prouve que le contrôle optimal de la population des CSC conduit à la stabilisation de la totalité de la tumeur.

*Démonstration.* Le système (3.2) est un système linéaire et donc  $\forall i \in \{1, \dots, n\}$  la solution est donnée par :

$$C_i(t) = C_{i0} e^{(2\beta_{Li} - \mu_{Li})t} + \delta_i \int_0^t e^{(2\beta_{Li} - \mu_{Li})(t-s)} M_i(s) ds. \quad (3.25)$$

Étant donné que le système (3.5) est maintenant contrôlé (i.e.  $M_i = M_i^*$ ), alors l'équation (3.25) se résume à :

$$C_i(t) = \begin{cases} e^{(2\beta_{Li} - \mu_{Li})t} \left( C_{i0} + \frac{\delta_i M_i^*}{2\beta_{Li} - \mu_{Li}} \right) - \frac{\delta_i M_i^*}{2\beta_{Li} - \mu_{Li}} & \text{si } (2\beta_{Li} - \mu_{Li}) \neq 0, \\ C_i(t) = C_{i0} + \delta_i M_i^* t & \text{si } (2\beta_{Li} - \mu_{Li}) = 0, \end{cases}$$

et puisque nous considérons le processus de vieillissement i.e.  $(2\beta_{Li} - \mu_{Li}) < 0$  donc :

$$\begin{aligned} \lim_{t \rightarrow \infty} C_i(t) &= \lim_{t \rightarrow \infty} \left( e^{(2\beta_{Li} - \mu_{Li})t} \left( C_{i0} + \frac{\delta_i M_i^*}{2\beta_{Li} - \mu_{Li}} \right) - \frac{\delta_i M_i^*}{2\beta_{Li} - \mu_{Li}} \right) \\ &= -\frac{\delta_i M_i^*}{2\beta_{Li} - \mu_{Li}} \left( C_{i0} + \frac{\delta_i M_i^*}{2\beta_{Li} - \mu_{Li}} \right) \lim_{t \rightarrow \infty} \left( e^{(2\beta_{Li} - \mu_{Li})t} \right) \\ &= -\frac{\delta_i M_i^*}{2\beta_{Li} - \mu_{Li}}, \end{aligned}$$

d'où l'expression (3.24).

### 3.4 Résultats numériques

Les résultats de nos simulations sont analysés d'une manière qualitative plutôt que quantitative, donc il n'y a aucune prétention que les valeurs des paramètres soient entièrement réalistes. Ils ne sont pas basés sur des données



médicales, mais reflètent qualitativement certaines propriétés biologiques tumorales.

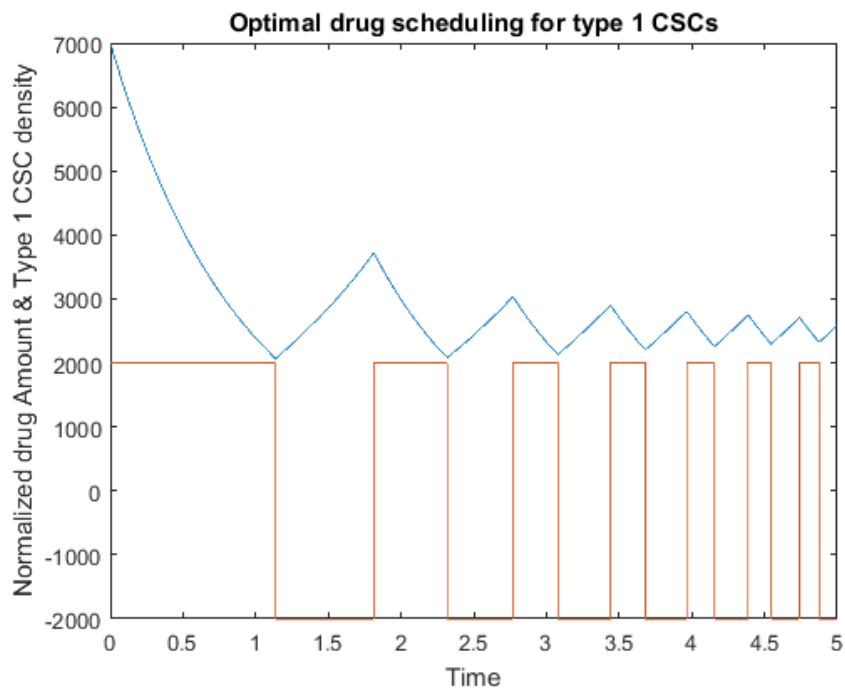
Nous supposons que les cellules sont structurées en 2 types de CSC : le type 1 (respectivement le type 2) a un taux de prolifération plus élevé (resp. plus faible) avec un taux différenciation et un taux d'apoptose inférieur (resp. supérieur) à celui du type 2 (resp. le type 1). Le temps a été normalisé afin de fixer les points limites de l'intervalle de contrôle à  $u_i^{max} = 1$  et  $u_i^{min} = -1$ .

Comme expliqué ci-dessus, nous cherchons à déterminer un contrôle qui nous permettra de stabiliser les populations des CSC à l'équilibre  $M_i^*$  (on prend  $M_1^* = 2500$  et  $M_2^* = 1500$ ). En outre, nous considérons que le processus de vieillissement agit sur les différents types de CC, donc  $\forall i \in \{1, \dots, n\}$ ,  $2\beta_{Li} - \mu_{Li} < 0$ .

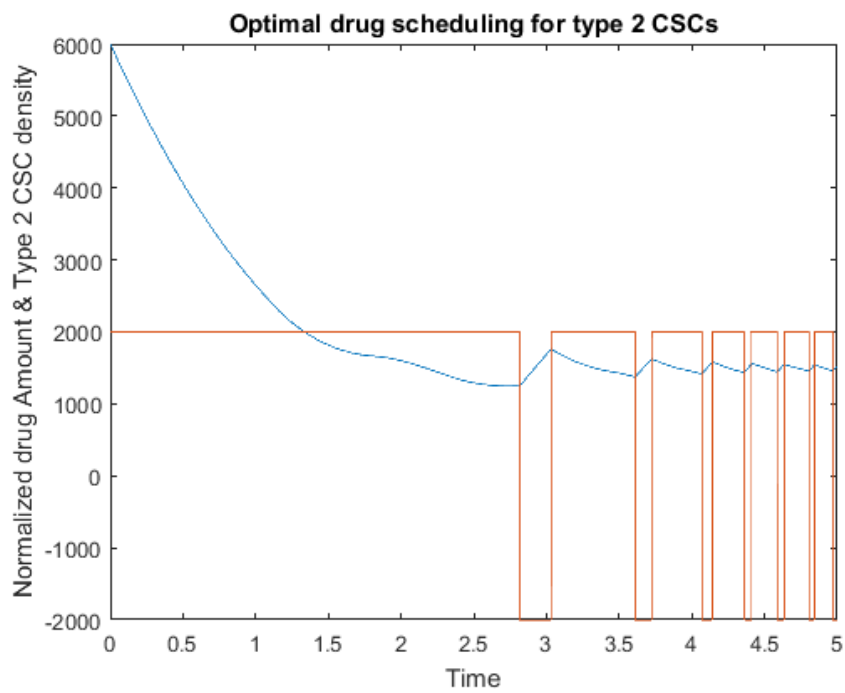
Nous résolvons numériquement le système Hamiltonien (3.26) en utilisant la méthode du *tir simple* (par exemple [Trélat, 2008]) étant donné que le problème est un problème dit *aux deux bouts* pour lequel les états initiaux des variables d'état et les états finaux des variables adjointes sont connues. Le contrôle est choisi en fonction du signe de la fonction de commutation correspondante,  $\Gamma = -\psi_i M_i$  :

$$\begin{cases} \frac{dM_i(t)}{dt} &= F_i(t, M_i, u_i) \\ \frac{\psi_i}{dt} &= -2\beta_i(1 - \mu_i) \sum_{k=1}^n \psi_k p(k, i) + 2\lambda_i(M_i - M_i^*) + \psi_i (\beta_i + \delta_i + u_i) \\ M_i(0) &= M_{i0} \\ \psi_i(T) &= 0 \end{cases} \quad (3.26)$$

**La méthode du tir simple :** On distingue deux types de méthodes numériques en contrôle optimal : les méthodes directes et les méthodes indirectes. Les méthodes directes consistent à discrétiser l'état et le contrôle, et transforment le problème en un problème d'optimisation non linéaire. Les méthodes indirectes consistent à résoudre numériquement, par une méthode de tir, un problème aux deux bouts obtenu après application du principe du maximum de Pontryagin, ce qui est le cas pour notre problème. Nous avons donc, mis en oeuvre une méthode de tir simple basée sur la méthode de Newton et pré-développée dans la *ToolBox optim* de Matlab, à savoir la routine *fsolve.m*.



(a) La population des CSC de type 1 en fonction du temps.



(b) La population des CSC de type 2 en fonction du temps.

FIGURE 3.4 – La figure 3.4a (respectivement la figure 3.4b) montre en bleu la dynamique de la densité totale des CSC du type 1 (resp. type 2) et en rouge la planification optimale des médicaments. ( $T = 5, \beta_1 = 0.7, \beta_2 = 0.3, \delta_1 = 0.15, \delta_2 = 0.3, \mu_1 = 0.15, \mu_2 = 0.4, p(1, 1) = p(1, 2) = p(2, 1) = p(2, 2) = 0.5, \lambda_1 = \lambda_2 = 1.$ )

### 3.4.1 Protocole thérapeutique optimal

Les figures 3.4a et 3.4b illustrent respectivement la planification thérapeutique adaptée aux CSC de type 1 et 2. Nous observons que les planifications générées ont réussi à rééquilibrer ces populations de cellules au voisinage de  $M_1^*$  et  $M_2^*$ .

Ce protocole répond parfaitement à nos attentes : soit prescrire un traitement à vie pour le patient qui contrôlera le cancer sans totalement l'éliminer. Le principe est, comme expliqué auparavant, de maintenir l'environnement compétitif entre les cellules cancéreuses résistantes et sensibles. La planification optimal obtenu par les simulations postule que les cures doivent être de plus en plus denses (*i.e.* on parle de densification lorsque les cures sont de plus en plus rapprochées) et de moins en moins intenses (*i.e.* soit la durée d'absorption des cures est de moins en moins faible).

Cependant, l'équilibre  $M_2^*$  pour les CSC du type 2 est atteint plus rapidement que pour le type 1 (voir la figure 3.4b). En effet, on observe que la dynamique des cellules du type 2 montre des oscillations moins importantes que le type 1. Cela s'explique par le fait que les cellules du type 1 sont plus agressives que ceux du type 2, compte tenu de la configuration de nos paramètres. De plus, le ratio  $\frac{\text{quantité d'agents cytotoxiques}}{\text{quantité de traitement de récupération}}$  pour les CSC du type 2 est supérieur à celui des CSC du type 1. Ceci est cohérent avec l'hypothèse selon laquelle, avec des cancers peu agressifs, il est relativement permis d'administrer de fortes doses de traitement cytotoxique sans prolonger la période de repos.

### 3.4.2 Monothérapie versus multithérapie

*La monothérapie* fait référence à un traitement médical qui repose sur l'administration d'un seul médicament (*i.e.* agent cytotoxique) à la fois, contrairement à la *multithérapie*, qui consiste en l'administration d'un traitement composé de plusieurs agents en même temps. Bien que les taux de réponse et les taux de survie observés dans les programmes de multithérapie semblent être plus élevés que ceux observés en monothérapie, peu d'essais ont été menés à cette fin [Broder et al., 1977, Bunn and Ihde, 1981].

La figure 3.5 montre que les deux planifications optimales générées pour les deux type des CSC se chevauchent plusieurs fois (*i.e.* les deux médicaments doivent être injectés en même temps). En effet, à 45% de la période

du traitement, nous observons que nous devons administrer les deux types d'agents cytotoxiques en même temps. Cependant, à 52% de cette période thérapeutique, nous devons alterner entre ces deux agents. Cela suggère que la combinaison des deux stratégies (*i.e.* monothérapie et multithérapie) est essentielle pour les cancers hétérogènes. L'efficacité de ces deux stratégies dépend de leur planification.

### 3.4.3 L'influence du traitement adaptatif sur la totalité de la tumeur

Nous proposons d'étudier l'effet de la thérapie adaptative (ne ciblant que les CSC) sur les CC et ainsi sur la totalité de la tumeur. Nous étudions trois scénarios en fonction du signe de  $\mu_{Li} - (\delta_i + 2\beta_{Li})$ , pour  $i = 1, 2$  et en s'assurant qu'au début du traitement (*i.e.* aux conditions initiales), la densité des CC est beaucoup plus élevée que celle des CSC. Dans tous les cas, nous observons qu'à travers cette thérapie, en ne ciblant que les CSC et en utilisant la planification optimale générée on arrive à contrôler et à stabiliser toute la tumeur (figure 3.6).

Nous observons que nous pouvons réduire la taille des populations des CC jusqu'à ce qu'elle deviennent inférieure à celle des CSC dans les deux cas où  $\mu_{Li} > \delta_i + 2\beta_{Li}$ , pour tout  $i = 1, 2$ , et  $\mu_{Li} > \delta_i + 2\beta_{Li}$ , pour  $i = 1$  ou  $i = 2$  (voir figure 3.6c). Par contre, dans le dernier cas, nous arrivons à réduire seulement la taille de la population des CC non agressive, mais en laissant la taille de la population des CC agressive relativement élevée. Par conséquent, nous sommes en mesure de rendre la tumeur homogène, et dans ce cas, il serait souhaitable d'ajouter un traitement cytotoxique ciblant juste le type des CC résistante et qui sont à l'équilibre.

Néanmoins, si  $\mu_{Li} < \delta_i + 2\beta_{Li}$  pour tout  $i = 1, 2$ , nous n'arrivons pas à réduire la taille des populations des CC, dans ce cas, il serait souhaitable d'ajouter un traitement cytotoxique pour éliminer les CC restantes (voir figure 3.6b).

De plus, on observe dans la figure 3.6 un délai significatif entre la stabilisation des CSC et la stabilisation des CC. En effet, le contrôle des CSC induit celui des CC.

### 3.5 Discussion

La planification optimale obtenue par les simulations de notre modèle suggère que les médicaments doivent être administrés sur des périodes relativement longues sans pour autant prolonger les périodes de repos et cela d'une manière chronique. Ceci rejoint fortement la nouvelle modalité d'administration des médicaments appelée «*chimiothérapie métronomique*» [Bahl and Bakhshi, 2012, André et al., 2011, Pasquier et al., 2010].

Au début des années 2000, Fidler et Ellis ont introduit la notion que le cancer : «*est une maladie chronique et devrait être traité comme une autre maladie chronique*» [Hanahan et al., 2000]. Cette approche vient à la suite d'une réflexion à propos des effets secondaires engendrés par les thérapies traditionnelles.

Ces thérapies traditionnelles (*i.e.* chimiothérapie) ont été conçues pour tuer autant de cellules tumorales que possible en les traitant avec des «doses maximales tolérées» (DMT) d'agents cytotoxiques. Bon nombre de ces thérapies s'avèrent efficaces et entraînent une régression, ou du moins, une stabilisation de la tumeur. Cependant, ces réponses sont généralement de courte durée et les rechutes sont souvent marquées par des cancers plus agressifs et résistants. En outre, ces thérapies traditionnelles portent gravement atteinte à la qualité de vie du patient.

Il est important de souligner qu'on a déjà acquis une certaine expérience en matière de dosage métronomique en milieu clinique. En effet, des dizaines d'agents chimiothérapeutiques ont été administrés par perfusion métronomique [Lokich and Anderson, 1997]. Néanmoins, cela reste une pratique rare dû à l'absence d'une planification standard des perfusions. C'est dans ce cadre que notre résultat se place. En effet, nous nous sommes concentrés sur les temps de commutation entre traitement cytotoxique et temps de récupération.

Par ailleurs, les résultats de notre modèle (voir figure 3.5) suggèrent que la combinaison des deux stratégies multithérapie et monothérapie est plus efficace que d'utiliser une seule stratégie (multithérapie ou monothérapie). C'est dans ce contexte, que l'hypothèse de *Goldie-Coldman* a prédit que l'alternance de deux médicaments (*i.e.* à savoir la monothérapie) serait plus efficace. Cependant, cette hypothèse a été contredite par des essais cliniques chez des femmes atteintes d'un carcinome mammaire. En effet, Alberto *et al.* ont montré un taux de réponse positif plus élevé lorsque quatre médica-

ments sont injectés simultanément, que si les mêmes quatre agents étaient administrés séparément[Alberto et al., 1976].

De plus, nos simulations confirment d'une part, le fait qu'en contrôlant et en ciblant uniquement le CSC, nous parvenons à contrôler la totalité de la tumeur et à prévenir ainsi toute récurrence tumorale. D'autre part, nous remarquons un certain délai entre les CSC et les CC -les CSC atteignent l'équilibre plus rapidement que les CC. Par conséquent, les thérapies de protocole optimale devraient cibler les cellules qui jouent un rôle clé dans l'écosystème tumoral plutôt que les cellules les plus abondantes.

Peu d'études ont été menées sur le développement de molécules ciblant spécifiquement les CSC. Cependant, Dontu et al. [2004] ont montré que les voies de signalisation, Wnt, Notch et Shh, toutes trois impliquées dans la régulation de la différenciation et de la prolifération de la CSC, sont nécessaires à la survie de ces cellules. D'autre part, Kanwar et al. [2010] ont démontré que la voie de signalisation Wnt est exprimée de manière sélective dans les CSC du côlon et favorise leur maintien et leur prolifération. En outre, la sur-expression de la voie Wnt chez les CSC favoriserait la tolérance aux lésions de l'ADN chez les patients atteints d'un cancer mammaire, entraînant leur survie à partir d'une transformation des cellules souches en cellules néoplasiques [Shiras et al., 2007]. De plus, l'inhibition des voies de Shh et Notch dans les lignées cellulaires de glioblastome entraîne une sensibilité accrue du CSC au témozolimide [Ulasov et al., 2011].

Enfin, l'origine exacte des CSC ne semble pas être clairement établie. Des altérations génétiques pourraient survenir à différents stades de la maturation cellulaire, conduisant à la dé-différenciation des différents précurseurs en CSC [Reya et al., 2001]. Par exemple, il a été démontré que, chez des souris, des cellules souches neurales ou des pro-géniteurs neuraux mutés, peuvent être responsables de la formation de gliomes. Le processus de dé-différenciation rendrait plus difficile l'équilibre de la population des cellules souches en raison du nouveau terme de recrutement. Certaines hypothèses suggèrent que la dé-différenciation pourrait être induite par un traitement, ce qui expliquerait l'effet de la résistance et la récurrence tumorale. Il serait donc judicieux d'étendre notre modèle, en tenant compte de cette hypothèse. Ainsi, nous pourrions étudier la résistance au traitement et le phénomène de récurrence.

### 3.6 Conclusion

Pour conclure, nous avons formulé un problème de contrôle optimal pour le traitement du cancer visant à stabiliser le volume d'une tumeur hétérogène, contenant une niche de cellules souches, à un certain équilibre compétitif en administrant différents médicaments ciblant chacun un type de cellules souches cancéreuses. Le but était de stabiliser la taille de la tumeur afin qu'elle reste relativement constante et que les cellules cancéreuses résistantes restent contrôlées par la compétition avec les éventuelles cellules sensibles survivantes. L'analyse mathématique du modèle, nous a permis de trouver des solutions du type bang-bang.

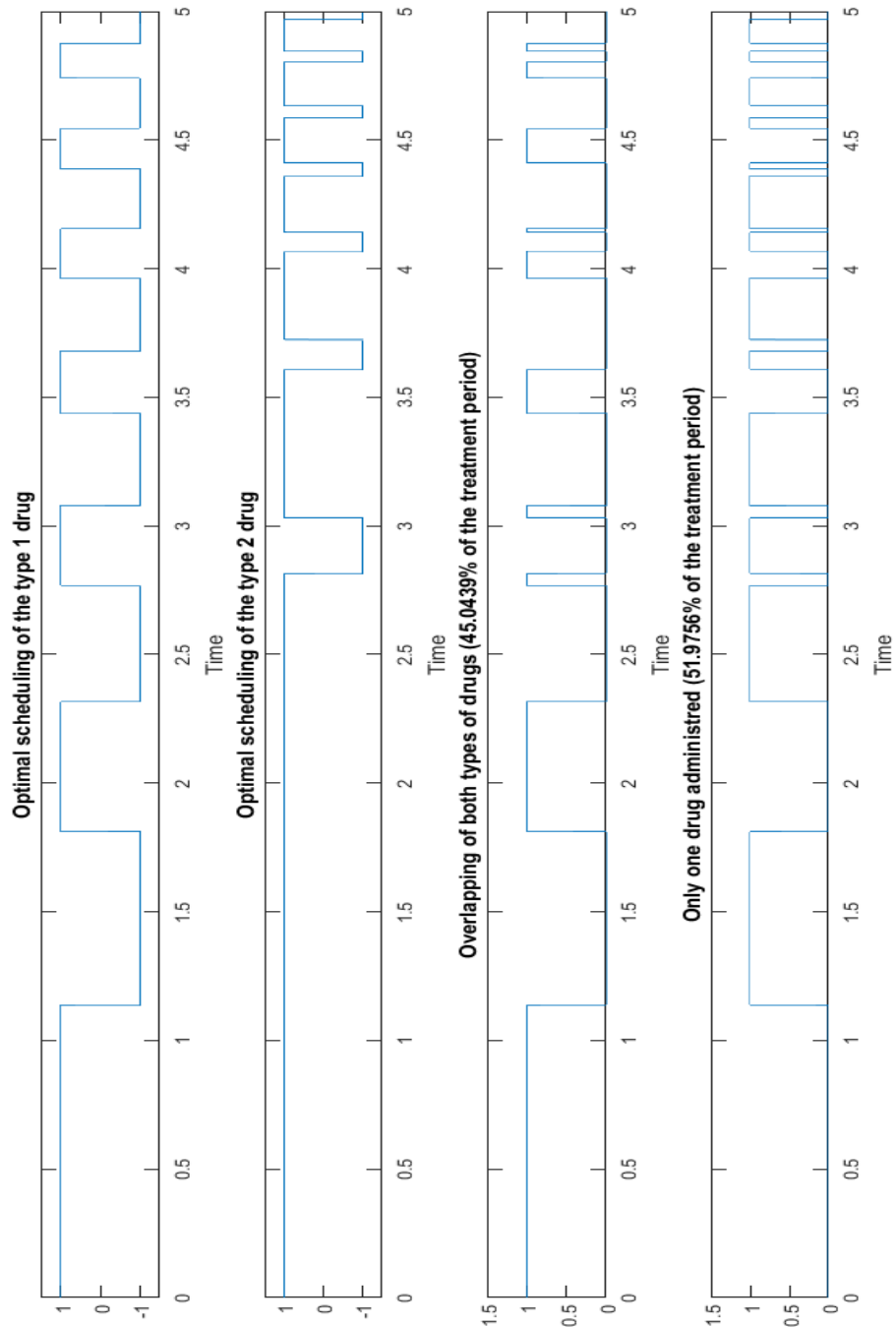
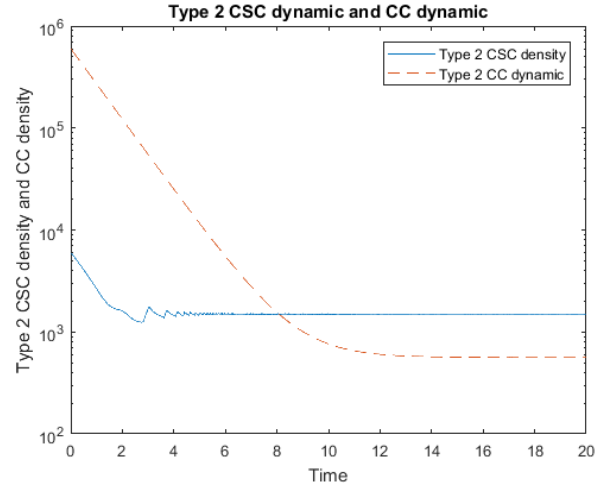
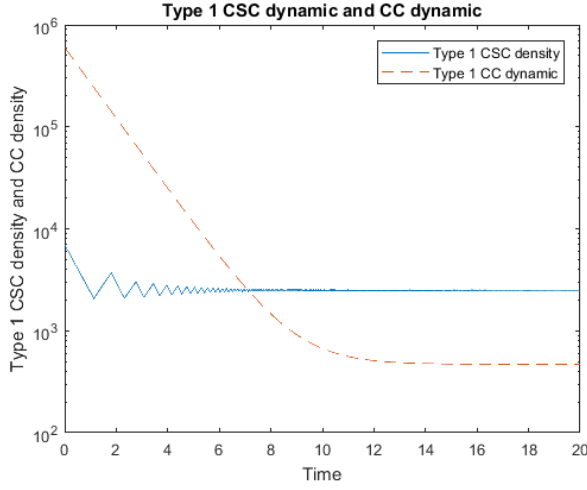
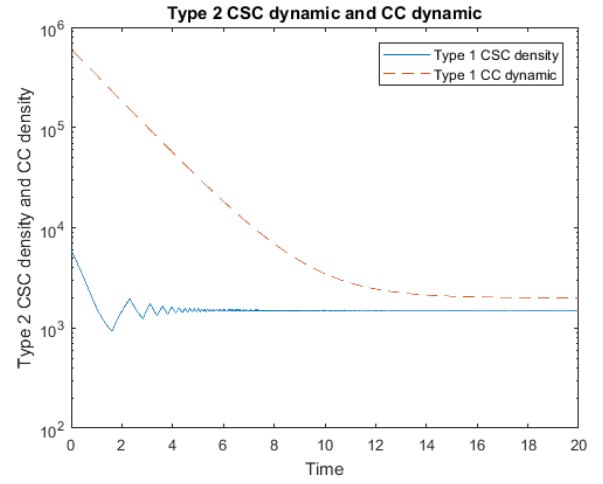
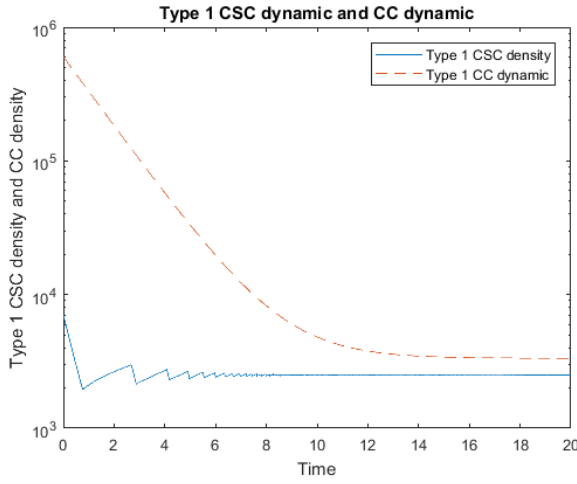


FIGURE 3.5 – De haut en bas : Planification optimale de l’agent cytotoxique des CSC du type 1, Planification optimale de l’agent cytotoxique des CSC du type 2, Chevauchement des deux types d’agents (multithérapie), Administration d’un seul type d’agent (monothérapie).

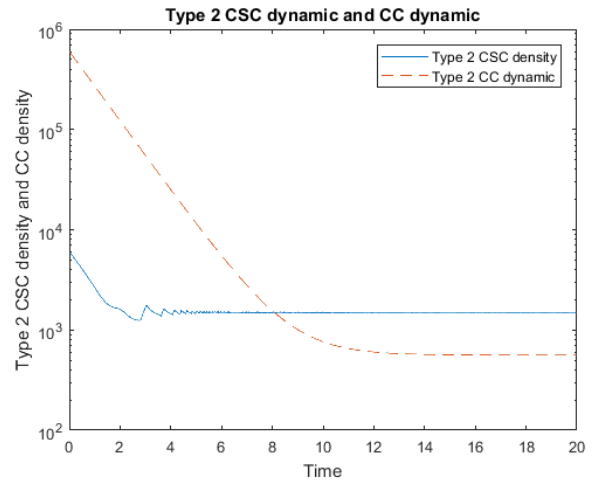
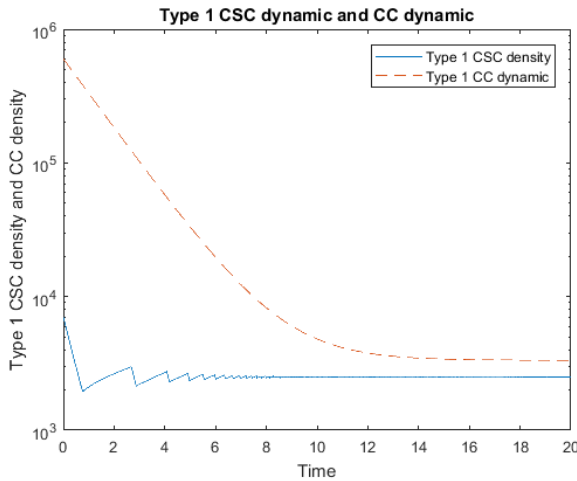




(a) Les deux types des CC sont non agressifs ( $\mu_{L1} = \mu_{L2} = 1, \beta_{L1} = \beta_{L2} = 0.1, \delta_1 = 0.15$  and  $\delta_2 = 0.3$ ).



(b) Les deux types des CC sont agressifs ( $\mu_{L1} = \mu_{L2} = .8, \beta_{L1} = \beta_{L2} = 0.1$  and  $\delta_1 = \delta_2 = 0.8$ ).



(c) Seulement un seul type de CC est agressif ( $\mu_{L1} = .8, \beta_{L1} = 0.1, \delta_1 = 0.8, \mu_{L2} = 1, \beta_{L2} = 0.1, \delta_2 = 0.3$ ).

FIGURE 3.6 – En ligne pointillée, la dynamique de la densité des CC et en ligne continue la dynamique de la densité des CSC. Le temps final normalisé est fixé à ( $T = 20$ ).

# Chapitre 4

## Modélisation de la résistance aux traitements d'une tumeur hétérogène contrôlée par une niche de cellules souches cancéreuses.

*"Conscience collective : somme des inconsciences individuelles." Georges Elgozy*

### Sommaire

---

<b>4.1</b>	<b>Introduction</b>	<b>89</b>
<b>4.2</b>	<b>Description du modèle</b>	<b>90</b>
4.2.1	La dynamique des CSC	91
4.2.2	La dynamique des CC	91
4.2.3	La dynamique du traitement	91
<b>4.3</b>	<b>Analyse du modèle</b>	<b>92</b>
<b>4.4</b>	<b>Comportement collectif optimal de la tumeur</b>	<b>93</b>
<b>4.5</b>	<b>Application du principe du maximum de Pontryagin</b>	<b>95</b>
<b>4.6</b>	<b>Résultats numériques</b>	<b>99</b>
<b>4.7</b>	<b>Conclusion</b>	<b>100</b>

---

## 4.1 Introduction

Les tumeurs développent fréquemment une résistance aux médicaments, qui se traduit généralement par un échec thérapeutique et une progression du cancer qui semble repousser de cellules survivantes.

Dans la pratique, deux types de résistance aux traitements ont été observés : une résistance intrinsèque qui se manifeste directement lors de l'administration des premières cures de traitement sans aucune phase de sensibilité. En effet, de nombreuses tumeurs sont initialement résistantes à certains agents thérapeutiques. Un bon exemple est la résistance à la cisplatine, au melphalan et au chlorambucil chez les patients ayant une sur-expression de métallothionéines [Kelley et al., 1988], un phénomène généralement observé après intoxication par un métaux lourd. Or, plusieurs cancers peuvent être dûs à ce genre d'intoxication. Une autre forme de résistance a été observée, dite : "*chimio-résistance acquise*". La tumeur exprime initialement une grande sensibilité au traitement où une régression importante du volume tumorale a été remarquée. Cependant, après cette phase de sensibilité la maladie reprend sa progression et exprime une résistance au traitement. C'est le cas de nombreuses tumeurs solides comme les cancers du sein et de l'ovaire. Plusieurs études associent ce type de résistance à la présence des cellules souches cancéreuses (CSC) [Donnenberg and Donnenberg, 2005]. L'hypothèse des CSC indique que la cellule initiatrice du cancer est une cellule souche tissulaire transformée, qui conserve la propriété essentielle de l'auto-protection grâce à l'activité des transporteurs à résistance multiple aux médicaments (MDR).

Dans ce chapitre, une attention particulière est portée à l'effet des CSC sur la réponse aux agents cytotoxiques et leurs rôles dans l'adaptation des cellules au traitement. Ainsi, nous proposons un modèle qualitatif (une extension du modèle du chapitre précédent) pour décrire l'interaction entre les CSC et le micro-environnement tumoral pendant la chimiothérapie. Nous avons gardé les deux compartiments du modèle précédent et les hypothèses sous-jacentes. Cependant, dans ce modèle étendu, nous tenons compte d'une part, de la compétition des cellules tumorales sur les ressources et d'autre part, de la capacité des CSC à sélectionner les cellules cancéreuses résistantes au traitement dans l'unique objectif et de maximiser la taille tumorale.

## 4.2 Description du modèle

Nous proposons d'étendre le modèle du chapitre précédent tout en considérant ces deux nouvelles hypothèses :

- **(H1)** : Les cellules cancéreuses sont en compétition sur les ressources.
- **(H2)** : En réponse au traitement, la tumeur sélectionne la différenciation des cellules cancéreuses résistantes.

L'accès aux ressources est un paramètre indispensable à la survie et la reproduction de des cellule. Par exemple, nous savons qu'une cellule cancéreuse, comme toute autre cellule, se reproduit lorsque suffisamment de fer est à sa disponibilité. De plus, il a été prouvé que les cellules traitées avec des chélateurs de fer se détachent et meurent [Cazzola et al., 1990]. D'autre part, le taux de prolifération élevé des cellules cancéreuses les rend particulièrement vulnérables à la privation en nutriments. Dès lors, lorsque la quantité d'un nutriment essentiel est limitée dans l'environnement, le taux de croissance d'une population de cellules est contrôlé par sa capacité de compétition d'où, l'importance de l'hypothèse **(H1)**.

Par ailleurs, le cancer est un système complexe qui peut être capable de développer des schémas collectifs multicellulaires qui ressemblent à un comportement adaptatif, comme la détection collective des conditions environnementales et la prise de décision collective [Coffey, 1998]. C'est dans ce cadre que nous proposons un modèle qui pourrait expliquer partiellement la façon dont ces propriétés pourraient apparaître dans les tumeurs et pourquoi l'émergence de tels schémas conférerait des propriétés avantageuses à l'expansion des tumeurs, surtout à la résistance aux traitements. Ce qui nous ramène à l'hypothèse **(H2)**.

Nous avons donc gardé le même modèle mathématique structuré en deux compartiments (CSC et CC). La croissance du compartiment CC est toujours stimulée par la différenciation des CSC. Néanmoins, contrairement au modèle précédent, nous considérons, maintenant que les CSC sont toutes identiques mais donnent naissances à différents type de CC.

Nous présentons ci-après la description des deux compartiments séparément.

### 4.2.1 La dynamique des CSC

Soit  $S(t)$  la densité de CSC au temps  $t$ . Au cours du cycle cellulaire, chaque cellule peut proliférer avec un taux  $\beta$ , ou se différencier avec un taux  $\delta$ . Ensuite, les cellules qui sont en état de prolifération et qui ont échappé à l'apoptose avec un taux  $(1 - \mu)$ , se divisent et donnent naissance à deux cellules filles.

L'évolution de la densité des CSC est ainsi donnée par :

$$\begin{cases} \frac{dS(t)}{dt} = -S(t)(\beta + \delta) + 2S(t)\beta(1 - \mu), \\ S(0) = S_0 \end{cases} \quad (4.1)$$

### 4.2.2 La dynamique des CC

Soit,  $\forall i \in \{1, \dots, n\}$ ,  $C_i$  la densité des CC de type  $i$ . Chaque cellule est sujette à une mortalité naturelle avec un taux  $\mu_i$  et à une prolifération avec un taux  $\beta_i$ . De plus, la croissance de la population des CC est stimulée par la différenciation des CSC avec le taux  $\delta$ , conditionnée par une probabilité  $p_i(t)$ , (t.q.  $\sum_{i=1}^n p_i = 1$ ). Cette probabilité vient à la suite de l'hypothèse **(H2)** et représente le comportement collectif de la tumeur.

De plus, compte tenu de l'hypothèse **(H1)**, nous considérons que les différentes populations des CC sont en compétition sur les ressources avec une capacité compétitive que nous notons  $n_i$ .

Par conséquent, les équations de la dynamique des CC sont données par :

$$\begin{cases} \frac{dC_i(t)}{dt} = (\beta_i - \mu_i)C_i + p_i\delta S - n_i \prod_{i=1}^n C_i, \forall i \in \{1, \dots, n\} \\ C_i(0) = C_{i0} \end{cases} \quad (4.2)$$

### 4.2.3 La dynamique du traitement

Nous proposons l'administration d'un traitement cytotoxique seulement à la population des CC (Les CSC ne sont pas sensibles aux médicaments cytotoxiques). Le taux de réponse cellulaire induit par le traitement (relation *dose-réponse*) est proportionnel à la concentration du médicament. Ainsi, soit  $u(t)$  la concentration du médicament et  $f_i$  le taux de réponse spécifique au type cellulaire au temps  $t$ .

Par conséquent, les équations du modèle sont données par :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS(t)}{dt} = -S(t)(\beta + \delta) + 2S(t)\beta(1 - \mu) \\ \frac{dC_i(t)}{dt} = (\beta_i - \mu_i)C_i + p_i\delta S - n_i \prod_{i=1}^n C_i - f_i u C_i, \forall i \in \{1, \dots, n\} \\ S(0) = S_0 \\ C_i(0) = C_{i0} \end{array} \right. \quad (4.3)$$

### 4.3 Analyse du modèle

Dans cette section, nous nous intéressons à l'analyse de l'existence et de la stabilité des points d'équilibre du système (4.3) dans le cas où  $n = 2$ , et sans administration de traitement.

Ce qui nous ramène au système suivant :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS(t)}{dt} = -S(t)(\beta + \delta) + 2S(t)\beta(1 - \mu) \\ \frac{dC_1(t)}{dt} = (\beta_1 - \mu_1)C_1 + p\delta S - n_1 C_1 C_2 \\ \frac{dC_2(t)}{dt} = (\beta_2 - \mu_2)C_2 + (1 - p)\delta S - n_2 C_1 C_2 \end{array} \right. \quad (4.4)$$

Les paramètres du modèle sont supposés strictement positifs.

Le système (4.4) est bien posé. Nous remarquons que pour une condition initiale positive  $(S_0, C_{10}, C_{20}) = (S(0), C_1(0), C_2(0))$ , et d'après le théorème de Cauchy-Lipchitz, le système (4.4) admet une unique solution  $(S(t), C_1(t), C_2(t)) = (S, C_1, C_2)$  positive, car tous les seconds membres du système sont de classe  $C^1$  sur  $\mathbb{R}_+$ .

**Équilibres et stabilité des équilibres :** Dans cette partie, nous effectuons une analyse du comportement asymptotique des populations de cellules souches  $S$  et des cellules tumorale  $C_1$  et  $C_2$ , de notre modèle.

Il est clair que le point trivial  $(0, 0, 0)$  est un point d'équilibre du système (4.4) où la densité des cellules souches  $S$  et des cellules tumorales  $C_1$  et  $C_2$  sont nulles. Ce point d'équilibre est localement asymptotiquement stable, si seulement si  $-\beta - \delta + 2\beta(1 - \mu) < 0$ ,  $\beta_1 - \mu_1 < 0$  et  $\beta_2 - \mu_2 < 0$ . Ceci ne peut pas être le cas de notre système qui décrit une croissance tumorale,

où forcément, les taux de prolifération sont supérieurs aux taux de mortalité (*i.e.*  $\beta_1 > \mu_1$  et  $\beta_2 > \mu_2$ ). Dans le cas contraire, nous aurons un cancer qui se guérit naturellement et dès lors, la question de contrôler le système ne se poserait plus.

Dans la proposition qui suit, nous montrons l'existence d'un point d'équilibre non trivial.

**Proposition 4.**  $(0, \frac{\beta_2 - \mu_2}{n_2}, \frac{\beta_1 - \mu_1}{n_1})$  est un point d'équilibre non trivial du système (4.4).

Ce point d'équilibre est positif, si seulement si,  $\beta_2 > \mu_2$  et  $\beta_1 > \mu_1$ , et dans ce cas, ce point d'équilibre est instable.

*Démonstration.* Il est clair que  $(0, \frac{\beta_2 - \mu_2}{n_2}, \frac{\beta_1 - \mu_1}{n_1})$  est le seul point d'équilibre non nul du système (4.4), qui correspond à un état d'équilibre où la densité des cellules souches  $S$  est nulle. Ce point d'équilibre est positif, si seulement si,  $\beta_2 - \mu_2 > 0$  et  $\beta_1 - \mu_1 > 0$ .

Par ailleurs, la stabilité locale de cet équilibre est donnée par la matrice jacobienne du système (4.4) évaluée en ce point,  $J_{(0, \frac{\beta_2 - \mu_2}{n_2}, \frac{\beta_1 - \mu_1}{n_1})}$  :

$$J_{(0, \frac{\beta_2 - \mu_2}{n_2}, \frac{\beta_1 - \mu_1}{n_1})} = \begin{pmatrix} -\beta - \delta - 2\beta(\mu - 1) & 0 & 0 \\ p\delta & 0 & -n_1 \frac{\beta_2 - \mu_2}{n_2} \\ (1 - p)\delta & -n_2 \frac{\beta_1 - \mu_1}{n_1} & 0 \end{pmatrix}$$

Nous trouvons les valeurs propres réelles suivantes :

$$\begin{cases} \lambda_1 = -((\beta_1 - \mu_1)(\beta_2 - \mu_2))^{1/2} \\ \lambda_2 = ((\beta_1 - \mu_1)(\beta_2 - \mu_2))^{1/2} \\ \lambda_3 = \beta - \delta - 2\beta\mu \end{cases} \quad (4.5)$$

Étant donné que  $\beta_1 - \mu_1$  et  $\beta_2 - \mu_2$  sont forcément de même signe alors  $\lambda_1$  et  $\lambda_2$  sont de signes différents et donc ce point d'équilibre est instable.  $\square$

## 4.4 Comportement collectif optimal de la tumeur

Nous supposons que la croissance tumorale dépend de l'environnement dans lequel elle évolue et qu'elle a une capacité d'adaptation au stress environnemental (tel qu'un traitement cytotoxique). Ainsi, une tumeur cherche toujours à maximiser son aptitude à mieux s'adapter et à maximiser sa taille.

Nous considérons que cette aptitude est donnée par la fonctionnelle suivante :

$$J(T) = \sum_{i=1}^n C_i(T), \quad (4.6)$$

avec  $T$  le temps final du protocole thérapeutique. Cette fonction mesure la taille de la population des CC à l'instant  $T$ . Dé lors, la tumeur cherche à maximiser la fonctionnelle (4.6) en contrôlant les  $p_i$ . Autrement dit, la tumeur sélectionne la différenciation des différents type de CC de manière à ce qu'elle maximise la fonctionnelle (4.6).

Sachant que  $\sum_{i=1}^n p_i = 1$ , nous formulons un problème de contrôle optimal pour le système (4.3) où nous considérons  $n$  contrôles  $p = (p_1, \dots, p_{n-1})^T$ .

Nous considérons que,  $\forall i \in \{1, \dots, n\}$  :

$$0 \leq \hat{p}_i(t) \leq 1 \quad \forall t \in [0, T].$$

Notre objectif est alors de trouver le contrôle  $\hat{p} = (\hat{p}_1, \dots, \hat{p}_n)^T$ , pour chaque type de CC, de manière à maximiser  $J$ .

Ainsi, le problème de contrôle optimal (**OCP**) peut être énoncé comme suit :

Maximiser la fonctionnelle  $J$  sur toutes les fonctions mesurables de Lebesgue  $p = (p_1, \dots, p_{n-1})^T$ , tel que  $p_i : [0, T] \rightarrow [0, 1]$ ,  $i \in \{1, \dots, n\}$ , tenant compte de la dynamique (4.3).

Nous supposons que les cellules  $C_i$  sont structurées en 2 types : un type présentant une grande sensibilité au traitement. L'autre, au contraire, est résistant au traitement. Nous réécrivons le modèle (4.3) pour  $n = 2$  :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS(t)}{dt} = -S(t)(\beta + \delta) + 2S(t)\beta(1 - \mu) \\ \frac{dC_1(t)}{dt} = (\beta_1 - \mu_1)C_1 + p\delta S - n_1C_1C_2 - f_1uC_1 \\ \frac{dC_2(t)}{dt} = (\beta_2 - \mu_2)C_2 + (1 - p)\delta S - n_2C_1C_2 - f_2uC_2 \\ S(0) = S_0 \\ C_1(0) = C_{10} \\ C_2(0) = C_{20} \end{array} \right. \quad (4.7)$$

La fonctionnelle (4.6) s'écrit alors de la manière suivante :

$$J(T) = C_1(T) + C_2(T), \quad (4.8)$$



## 4.5 Application du principe du maximum de Pontryagin

Afin de répondre au problème **(OCP)**, nous proposons d'appliquer le *principe du maximum de Pontryagin* (application du théorème 1 [Trélat, 2008]).

Dés lors, si le problème **(OCP)** défini sur l'intervalle  $[0, T]$  est contrôlable, alors  $(\widehat{C}_i, \widehat{p}_i)$  est une trajectoire contrôlée optimale pour le problème **(OCP)** tel que  $\widehat{p}(\cdot)$  maximise le coût (4.8).

Nous définissons l'Hamiltonien  $H$  de notre système (4.7) et (4.8) comme suit :

$$H(t, S(t), C(t), p(t)) = \sum_{i=1}^{n+1} \psi_i F_i, \quad (4.9)$$

avec :

$$\begin{cases} F_1 = -S(t)(\beta + \delta) + 2S(t)\beta(1 - \mu), \\ F_2 = (\beta_1 - \mu_1)C_1 + p\delta S - n_1C_1C_2 - f_1uC_1, \\ F_3 = (\beta_2 - \mu_2)C_2 + (1 - p)\delta S - n_2C_1C_2 - f_2uC_2, \end{cases} \quad (4.10)$$

et  $\psi = (\psi_1, \psi_2, \psi_3)^T : [0, T] \rightarrow (\mathbb{R}^n) \setminus \{(0, \dots, 0)\}$  le vecteur adjoint qui satisfait l'équation (3.10) du théorème (1).

**Proposition 5.** *Si le vecteur adjoint  $\psi$  satisfait les équations :*

$$\frac{d\psi_1}{dt} = -\frac{dH}{dS}, \quad (4.11)$$

$$\frac{d\psi_2}{dt} = -\frac{dH}{dC_1}, \quad (4.12)$$

$$\frac{d\psi_3}{dt} = -\frac{dH}{dC_2}, \quad (4.13)$$

alors

$$\begin{cases} \frac{d\psi_1}{dt} = (\beta + \delta - 2\beta(1 - \mu))\psi_1 - p\delta\psi_2 - (1 - p)\psi_3, \\ \frac{d\psi_2}{dt} = (\mu_1 - \beta_1 + n_1C_2 + f_1u)\psi_2 + n_2C_2\psi_3, \\ \frac{d\psi_3}{dt} = (\mu_2 - \beta_2 + n_2C_1 + f_2u)\psi_3 + n_1C_1\psi_2, \end{cases} \quad (4.14)$$

et nous avons les conditions de transversalité suivantes :

$$\begin{cases} \psi_1(T) = 0, \\ \psi_2(T) = 1, \\ \psi_3(T) = 1. \end{cases} \quad (4.15)$$

*Démonstration.* En remplaçant l'expression de l'Hamiltonien  $H$  (4.9) dans (4.11), on obtient :

$$\frac{d\psi_1}{dt} = \frac{d}{dS} \left( \sum_{i=1}^3 \psi_i F_i \right). \quad (4.16)$$

En remplaçant les  $F_i$  par leurs expressions, nous obtenons :

$$\begin{aligned} \frac{d\psi_1}{dt} = \frac{d}{dS} & ((-S(t)(\beta + \delta) + 2S(t)\beta(1 - \mu)) \psi_1 + ((\beta_1 - \mu_1)C_1 + p\delta S \\ & - n_1C_1C_2 - f_1uC_1) \psi_2 + ((\beta_2 - \mu_2)C_2 + (1 - p)\delta S - n_2C_1C_2 \\ & - f_2uC_2) \psi_3) \end{aligned} \quad (4.17)$$

et donc :

$$\frac{d\psi_1}{dt} = (\beta + \delta - 2\beta(1 - \mu))\psi_1 - p\delta\psi_2 - (1 - p)\psi_3. \quad (4.18)$$

En remplaçant l'expression de l'Hamiltonien  $H$  (4.9) dans (4.12), on obtient :

$$\frac{d\psi_2}{dt} = \frac{d}{dC_1} \left( \sum_{i=1}^3 \psi_i F_i \right). \quad (4.19)$$

En remplaçant les  $F_i$  par leurs expressions, nous obtenons :

$$\begin{aligned} \frac{d\psi_2}{dt} = \frac{d}{dC_1} & ((-S(t)(\beta + \delta) + 2S(t)\beta(1 - \mu)) \psi_1 + ((\beta_1 - \mu_1)C_1 + p\delta S \\ & - n_1C_1C_2 - f_1uC_1) \psi_2 + ((\beta_2 - \mu_2)C_2 + (1 - p)\delta S - n_2C_1C_2 \\ & - f_2uC_2) \psi_3) \end{aligned} \quad (4.20)$$

et donc :

$$\frac{d\psi_2}{dt} = (\mu_1 - \beta_1 + n_1C_2 + f_1u)\psi_2 + n_2C_2\psi_3. \quad (4.21)$$

En remplaçant l'expression de l'Hamiltonien  $H$  (4.9) dans (4.13), on obtient :

$$\frac{d\psi_3}{dt} = \frac{d}{dC_2} \left( \sum_{i=1}^3 \psi_i F_i \right). \quad (4.22)$$

En remplaçant les  $F_i$  par leurs expressions, nous obtenons :

$$\begin{aligned} \frac{d\psi_3}{dt} = & \frac{d}{dC_2} ((-S(t)(\beta + \delta) + 2S(t)\beta(1 - \mu)) \psi_1 + ((\beta_1 - \mu_1)C_1 + p\delta S \\ & - n_1C_1C_2 - f_1uC_1) \psi_2 + ((\beta_2 - \mu_2)C_2 + (1 - p)\delta S - n_2C_1C_2 \\ & - f_2uC_2) \psi_3) \end{aligned} \quad (4.23)$$

et donc :

$$\frac{d\psi_3}{dt} = (\mu_2 - \beta_2 + n_2C_1 + f_2u)\psi_3 + n_1C_1\psi_2. \quad (4.24)$$

d'où le système (4.14).

Le coût du contrôle (3.8) de l'énoncé général du principe de Pontryagin est donnée sous la forme *Bolza*. Si en (3.8)  $f^0(s, x(s), u(s)) = 0$ , on obtient un coût fonctionnel sous la forme de *Mayer* [Trélat, 2008], dans ce cas le coût s'écrit :

$$C(t, u) = g(s, x(t)). \quad (4.25)$$

Et puisque nous sommes dans le cas particulier où les points finaux  $C_1$  et  $C_2$  sont libre alors la condition de transversalité (3.13) du théorème 1 devient [Trélat, 2008] :

$$p(T) = p^0 \frac{\partial g}{\partial x}(T, x(T)), \quad (4.26)$$

dés lors, on obtient les conditions de transversalité (4.15).  $\square$

Dans la proposition qui suit, nous montrons que le contrôle optimal que nous cherchons est de type *bang-bang* du fait qu'il prend des valeurs uniquement aux points limites de l'intervalle de contrôle.

**Proposition 6.** *Si  $(\widehat{C}_1, \widehat{C}_2, \widehat{p})$  est une trajectoire contrôlée optimale pour le problème (OCP) tel que  $\widehat{p}(\cdot)$  minimise le coût (4.8), alors la condition de maximisation (3.11) du théorème 1 implique que :*

$$\widehat{p} = \frac{1 + \text{signe}(\psi_2 - \psi_3)}{2},$$

avec :

$$\text{signe}(\psi_2 - \psi_3) = \begin{cases} 1 & \text{si } \psi_2 - \psi_3 > 0, \\ -1 & \text{si } \psi_2 - \psi_3 < 0, \end{cases}$$

*Démonstration.* Étant donné que le contrôle optimal  $\widehat{p}(\cdot)$  maximise l'Hamiltonien  $H$ , nous proposons d'étudier la fonction dérivée de  $H$  par rapport à  $p(t)$  :

$$\begin{aligned} \frac{dH}{dp} = & \frac{d}{dp} ((-S(t)(\beta + \delta) + 2S(t)\beta(1 - \mu)) \psi_1 + ((\beta_1 - \mu_1)C_1 + p\delta S \\ & - n_1C_1C_2 - f_1uC_1) \psi_2 + ((\beta_2 - \mu_2)C_2 + (1 - p)\delta S - n_2C_1C_2 \\ & - f_2uC_2) \psi_3), \end{aligned}$$

et donc :

$$\frac{dH}{dp} = \delta S (\psi_2 - \psi_3).$$

Nous définissons la fonction  $\Gamma$  tel que :

$$\Gamma = \delta S (\psi_2 - \psi_3).$$

Dés lors, si  $\Gamma$  est une fonction positive, alors le maximum de  $H$  est atteint en  $p^{max}$ . Si, au contraire,  $\Gamma$  est une fonction négative, alors le maximum de  $H$  est atteint en  $p^{min}$ .

Ainsi la fonction  $\Gamma$  est dite la fonction de commutation. Ceci implique que :

$$\widehat{p} = \begin{cases} p^{max} & \text{si } \Gamma > 0, \\ p^{min} & \text{si } \Gamma < 0, \\ \text{sol. singulière} & \text{si } \Gamma = 0, \end{cases}$$

Compte tenu du fait que,  $\delta$  et  $S$  sont positives (*i.e.* la condition initiale  $S_0$  est considérée positive), alors la fonction de commutation pour le système devient :

$$\Gamma = (\psi_2 - \psi_3).$$

Sachant que  $p^{max} = 1$  et  $p^{min} = 0$ , nous obtenons la proposition 6.  $\square$

Par conséquent, quand la fonction de commutation est positive on obtient  $p = 1$ . Dés lors, une décision collective a été prise, qui stimule la différenciation des cellules  $C_1$  dans l'intervalle de temps où  $\Gamma > 0$ . Cependant, quand la fonction de commutation est négative, on obtient  $p = 0$ , et donc sur l'intervalle de temps où  $\Gamma < 0$  cette fois ci, la tumeur stimule la différenciation des cellules  $C_2$ .

Types de CC	Sensibilité au traitement	Vitesse de prolifération
$C_1$	$f_1$ : Insensible	$\beta_1 - \mu_1$ : Prolifération lente.
$C_2$	$f_2$ : Sensible	$\beta_2 - \mu_2$ : Prolifération rapide.

TABLE 4.1 – Tableau du choix des paramètres tel que :  $f_1 \ll f_2$  et  $\beta_1 - \mu_1 \ll \beta_2 - \mu_2$

Compte tenu du fait que  $\psi_2$  et  $\psi_3$  dépendent de la dose du traitement administrée  $u(t)$  alors la décision optimale de la tumeur  $\hat{p}$  dépend aussi du traitement. Ceci explique le caractère adaptatif de la tumeur et sa résistance au traitement.

## 4.6 Résultats numériques

Les paramètres du modèle ne sont pas basés sur des données médicales, mais reflètent qualitativement certaines propriétés biologiques tumorales. Nous avons supposé que les cellules  $C_i$  sont structurées en 2 types : un type présentant une grande sensibilité au traitement et une prolifération rapide. L'autre, au contraire, est résistant au traitement et prolifère plus lentement (voire tableau récapitulatif du choix des paramètres (4.1)).

Nous cherchons à simuler le contrôle  $\hat{p}$  de la proposition 6, qui permettra à la tumeur de maximiser sa taille à l'instant  $T$ .

Pour ce faire, nous résolvons numériquement, avec *Matlab*, le système Hamiltonien suivant :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS(t)}{dt} = -S(t)(\beta + \delta) + 2S(t)\beta(1 - \mu) \\ \frac{dC_1(t)}{dt} = (\beta_1 - \mu_1)C_1 + \hat{p}\delta S - n_1C_1C_2 - f_1uC_1 \\ \frac{dC_2(t)}{dt} = (\beta_2 - \mu_2)C_2 + (1 - \hat{p})\delta S - n_2C_1C_2 - f_2uC_2 \\ \frac{d\psi_1}{dt} = (\beta + \delta - 2\beta(1 - \mu))\psi_1 - \hat{p}\delta\psi_2 - (1 - \hat{p})\psi_3, \\ \frac{d\psi_2}{dt} = (\mu_1 - \beta_1 + n_1C_2 + f_1u)\psi_2 + n_2C_2\psi_3, \\ \frac{d\psi_3}{dt} = (\mu_2 - \beta_2 + n_2C_1 + f_2u)\psi_3 + n_1C_1\psi_2, \end{array} \right. \quad (4.27)$$

avec les conditions initiales :  $S(0) = S_0, C_1(0) = C_{10}, C_2(0) = C_{20}$  et les conditions de transversalité (4.15). Le contrôle  $\hat{p}$  est choisi tel qu'énoncé dans la proposition 6 :

$$\hat{p} = \frac{1 + \text{signe}(\psi_2 - \psi_3)}{2},$$

avec :

$$\text{signe}(\psi_2 - \psi_3) = \begin{cases} 1 & \text{si } \psi_2 - \psi_3 > 0, \\ -1 & \text{si } \psi_2 - \psi_3 < 0, \end{cases}$$

Nous avons effectué trois scénarios : un premier scénario où la tumeur n'est pas exposée à un stress cytotoxique (*i.e.* sans traitement), un deuxième scénario, où nous administrons périodiquement une faible dose de traitement et un troisième scénario, où nous administrons périodiquement une dose significative de traitement cytotoxique.

Remarque : le protocole thérapeutique utilisé n'est pas optimal. Il représente qualitativement les protocoles thérapeutiques traditionnels d'une chimiothérapie administrée périodiquement (voir figure 4.1).

Dans le scénario sans traitement, la tumeur sélectionne la différenciation des cellules qui prolifèrent rapidement (*i.e.* représentées par le type  $C_2$ ), pour maximiser sa taille  $C_1 + C_2$ , à l'instant  $T$ , en affectant à la probabilité  $\hat{p}$  la valeur 0 (voir figure 4.2a). Tandis qu'en présence d'une forte dose de traitement (*i.e.* scénario avec une forte dose de traitement), la tumeur sélectionne la différenciation des cellules qui sont les moins sensibles aux traitement (*i.e.* représentées par le type  $C_1$ ), même si leur taux de prolifération est moins important, en affectant à la probabilité  $\hat{p}$  la valeur 1 (voir figure 4.2b). D'où le caractère adaptatif de la tumeur, qui lui permet de développer une résistance au traitement (voir figure 4.3).

## 4.7 Conclusion

Pour conclure dans ce chapitre, nous avons formulé un problème de contrôle optimal décrivant le comportement collectif de la tumeur et son caractère adaptatif par rapport au traitement.

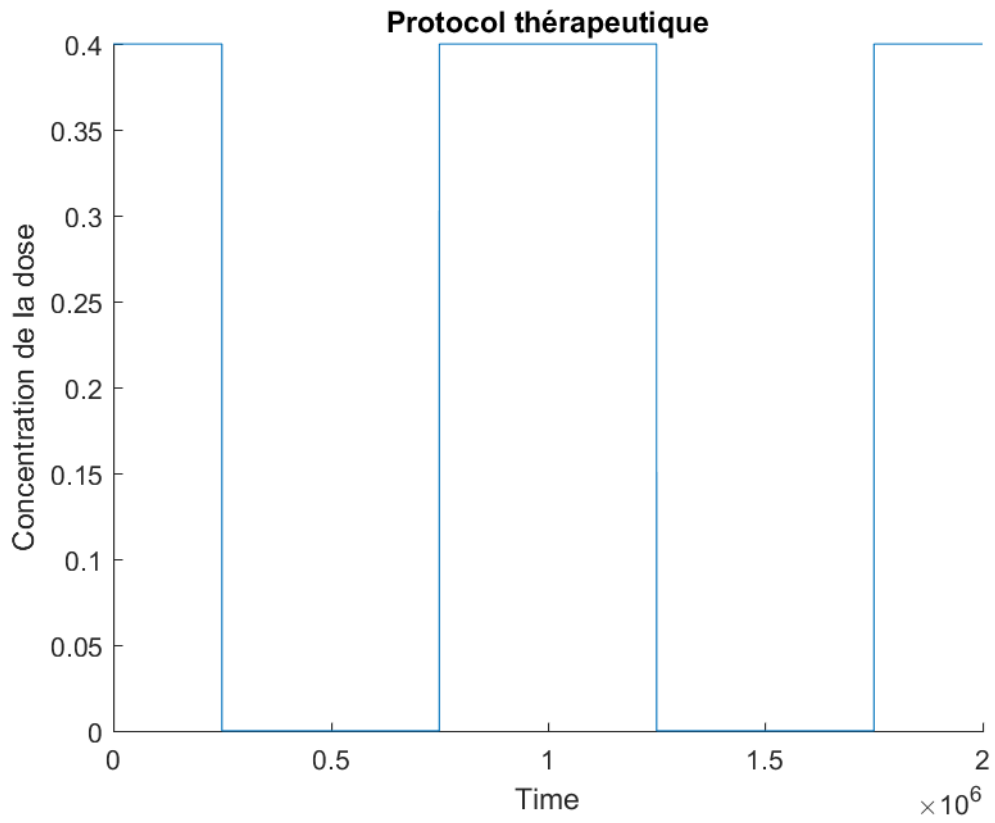
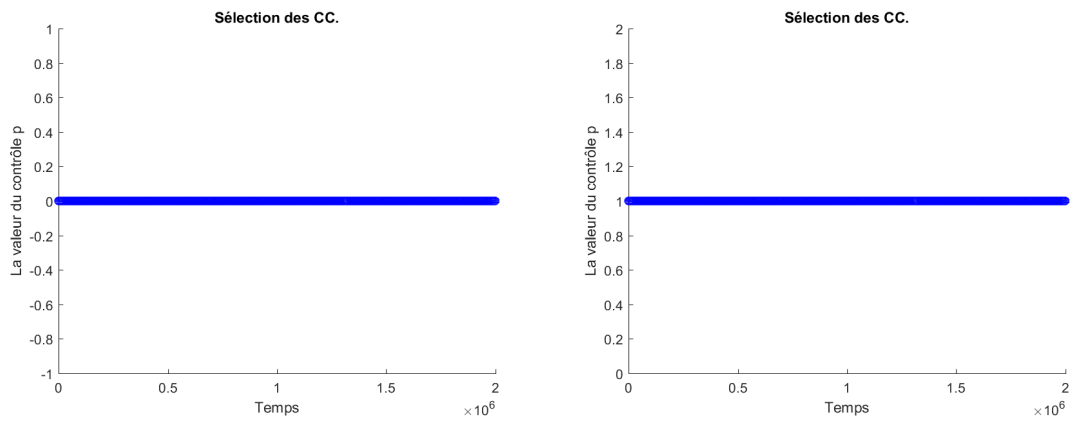


FIGURE 4.1 – Protocole thérapeutique utilisé pour les simulations.



(a) Scénario sans traitement.

(b) Scénario avec une forte dose de traitement.

FIGURE 4.2 – Sélection des CC.

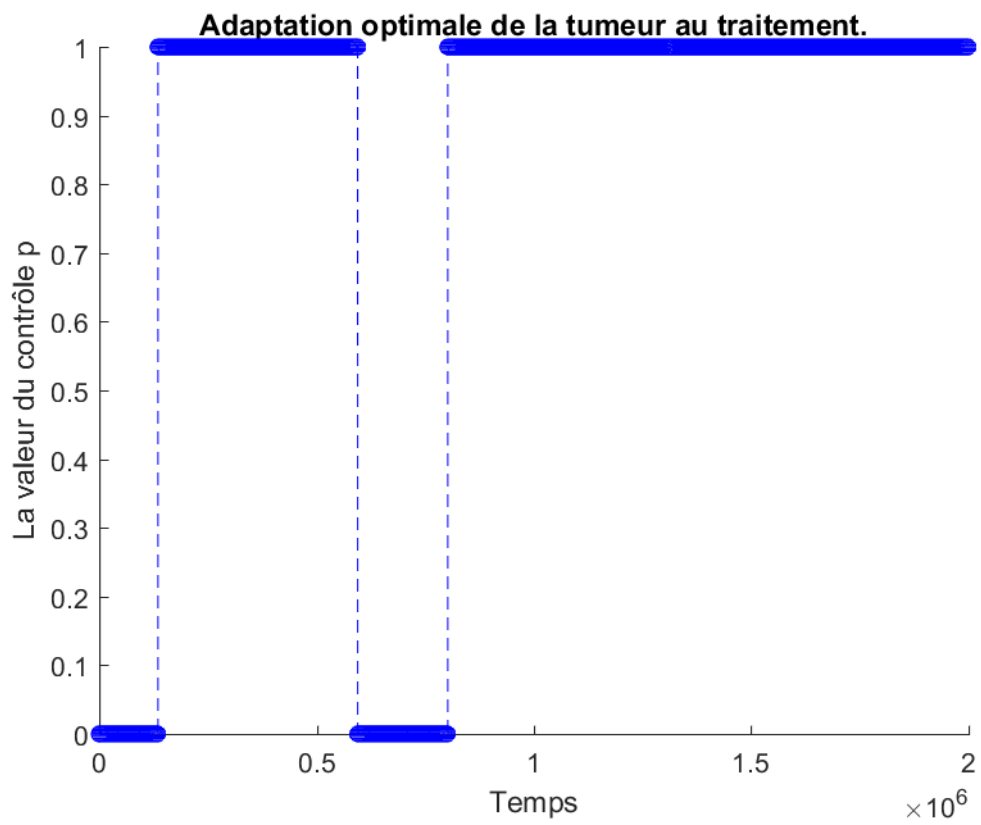


FIGURE 4.3 – Adaptation optimale de la tumeur au traitement.



# Chapitre 5

## Séparateurs algébriques pour les modèles polynomiaux de réseaux de régulation de gènes

### Sommaire

---

<b>5.1</b>	<b>Introduction</b>	<b>104</b>
<b>5.2</b>	<b>Système dynamique polynomial</b>	<b>106</b>
5.2.1	Les séparateurs algébriques	108
5.2.2	Séparateur algébrique optimal	110
5.2.3	Système dynamique booléen	112
5.2.4	Les séparateurs affines	113
<b>5.3</b>	<b>Application à la biologie systémique</b>	<b>115</b>
5.3.1	Background biologique	116
5.3.2	Construction d'un réseau en utilisant les séparateurs	117
<b>5.4</b>	<b>Conclusion</b>	<b>118</b>

---

## 5.1 Introduction

Une cellule vivante peut être comparée à un système complexe animée et finement dirigée par une multitude de réseaux de gènes en interactions. Un processus très complexe, entraînant le traitement d'un très grand nombre d'informations. Avec l'avancée technologique, les données génétiques sont, de plus en plus, disponibles, le défi consiste, dès lors, à traiter ces données et à en extraire un sens biologique. De ce fait, le développement de nouvelles méthodologies pour exploiter ces données dans le but de répondre à une questions biologiques constitue aujourd'hui un enjeu majeur de la biologie systémique [Khatri and Drăghici, 2005].

Diverses approches ont été proposées pour remédier à ce problème [Schilstra and Bolouri, 2004], et les mathématiques sont omniprésentes. En effet, la modélisation mathématique constitue aujourd'hui l'une des techniques les plus utilisées, dans l'analyse du comportement dynamique des réseaux de gènes. De plus, de nouveaux domaines mathématiques, auparavant considérés comme non-applicables, contribuent fortement aujourd'hui et avec des outils très puissants, à la biologie systémique. Par exemple, un système linéaire d'équations différentielles, généré à partir de l'expression de plusieurs gènes, peut être utilisé pour identifier des réseaux de régulations génétiques [de Hoon et al., 2003]. D'autre part, les réseaux bayésiens, sont utilisés pour mesurer et modéliser les données d'expression de gènes [Imoto et al., 2002, Friedman et al., 2000]. Les systèmes dynamiques polynomiaux, quant à eux, constituent, une approche largement utilisée pour comprendre le comportement et la dynamique réelle des systèmes complexes [Thomas and D'Ari, 1990].

Des outils basés sur les équations différentielles, des réseaux bayésiens ou des réseaux booléens sont couramment utilisés pour modéliser les réseaux biologiques [cin, 2016]. Néanmoins, et malgré l'important travail effectué au sein de l'équipe de R. Laubenbacher [Jarrah et al., October 2007], la modélisation polynomiale reste sous-exploitée. Très peu de publications sont disponibles dans la littérature traitant de la modélisation algébrique en biologie. En raison de la grande quantité d'informations présentes dans un SDP, d'autres formes de réseau peuvent facilement en être dérivées. Des travaux supplémentaires sont nécessaires pour identifier des modèles équilibrant ces besoins de manière optimale. Les questions relatives à la personnalisation du modèle et au réglage des conditions aux limites sont particulièrement impor-

tantes. Nous utilisons l'algèbre computationnelle pour analyser les réseaux bio-chimiques en utilisant l'exemple des réseaux de régulation des gènes. Nous proposons un algorithme linéaire qui effectue l'apprentissage dans les systèmes dynamiques polynomiaux.

L'un des précurseurs de l'étude des systèmes dynamiques polynomiaux est R. Thomas avec son système dynamique booléen [Thomas, 1979]. Il trouve ses racines dans le calcul symbolique et la modélisation mathématique. Au cours des dix dernières années, plusieurs études ont été effectuées, notamment dans le contexte de la biologie des systèmes hybrides [Bortolussi and Policriti, 2008]. L'une des premières utilisations du système dynamique polynomial (SDP) sur la biologie des systèmes a été publiée par R. Laubenbacher et B. Stigler [Laubenbacher, 2003, Stigler, 2006]. Leur modèle est un modèle graphique déterministe, qui dépend du degré de discrétisation des données  $p$  ( $p = 2$  dans la modélisation booléenne). Leur modèle décrit les relations entre les maladies et les symptômes qu'elles induisent, en produisant des graphes de dépendance (également appelé diagramme de câblage [Laubenbacher and Stigler, 2004b]) et des graphes d'état spatial. A partir des symptômes, le graphe d'état spatial peut être utilisé pour identifier la présence ou l'absence de diverses maladies. Ainsi, lorsque  $n$  entrées évoluent dans le temps, la fonction dynamique peut être représentée par  $n$  polynômes décrivant une table de  $p^n$  états possibles. Nos recherches ont été inspirées d'une méthode classique basée sur l'interpolation de Lagrange [Lagrange, 1770]. Nous proposons ici deux méthodes utilisant des séparateurs algébriques, les deux étant des polynômes, abondamment étudiés dans la théorie de Galois. Les séparateurs algébriques sont déterminés directement à l'aide de fonctions symétriques ou de combinaisons linéaires de modules fondamentaux. Ces approches nous évitent les calculs lourds des bases de Gröbner et fournissent un premier modèle polynomial en temps linéaire, similaire à celui produit par l'équipe de R. Laubenbacher.

Dans ce travail, nous présentons une nouvelle méthode de modélisation basée sur les champs polynômes sur des corps finis. Le reste du chapitre est organisé comme suit : Dans la section 5.2 nous détaillerons une approche permettant le calcul des séparateurs : nous commençons par introduire des définitions et des notations utiles. Ensuite, nous illustrons une méthode basée sur les outils de la théorie de Galois comme les *modules fondamentaux* ou les *fonctions symétriques élémentaires*. Par la suite, nous introduisons un théorème principal pour le calcul des séparateurs algébriques au degré opti-

mal, qui permet de calculer un nombre fini de SDP. Nous introduisons dans la section 5.3, une application sur l'une des voies impliquée dans la réparation de l'ADN : *recombinaison homologue* et nous décrivons le réseaux qui en découle et qui comprend toutes les principales relations entre les gènes impliqués. Une application qui pourrait contribuer au développement des thérapies qui sont en relation avec les mécanismes de réparation de l'ADN.

## 5.2 Système dynamique polynomial

Soit  $\mathbb{K}$  un corps fini contenant  $p$  éléments, où  $p$  est un nombre premier, *i.e.*  $\mathbb{Z}/p\mathbb{Z}$ .

Un *système dynamique polynomial* de dimension  $n$ , noté PDS, est une fonction polynomiale  $f = (f_1, \dots, f_n)$ , dont les composantes  $f_i$  sont des polynômes de l'anneau quotient  $\mathbb{K}[x_1, \dots, x_n] / \langle x_1^p - x_1, \dots, x_n^p - x_n \rangle$ , *i.e.* des polynômes à  $n$  variables avec des coefficients dans  $\mathbb{K}$  et un degré inférieur à  $p - 1$  pour chaque variable.

Les données, fréquemment utilisées dans la modélisation des systèmes biologiques, sont les concentrations de  $n$  protéines et leurs évolution au cours du temps. Généralement, nous avons besoin de données normalisées, mais ce n'est pas suffisant, pour les modèles discrets, comme pour les réseaux booléens ou polynomiaux, une discrétisation est également nécessaire. Cela peut être fait, en utilisant la méthode de [Dimitrova et al., 2010]. Ce dernier donne un entier  $p$ , appelé degré de discrétisation, et remplace chaque valeur par  $x_j$ , une valeur correspondante dans  $\mathbb{Z}/p\mathbb{Z}$ .

Soit donc,  $\forall t \in \llbracket 1, m \rrbracket$ , le vecteur  $s_t = (x_1, x_2, \dots, x_n)$  l'état du système à l'instant  $t$ . Nous considérons un SDP, qui est une fonction polynomiale  $f = (f_1, \dots, f_n)$  satisfaisant, pour  $i \in \llbracket 1, m - 1 \rrbracket$  :

$$f(s_i) = s_{i+1}. \quad (5.1)$$

Etant donné qu'il s'agit d'une solution à un problème d'interpolation multivariable, alors il existe un nombre infini de SDP satisfaisant (5.1).

Soit  $I(V) = \{h \in \mathbb{K}[x_1, \dots, x_n] \mid h(s) = 0, \forall s \in V\}$  l'idéal de la variété affine de  $V \subset \mathcal{E}$ . Soit  $\forall j \in \llbracket 1, n \rrbracket$  et  $\forall i \in \llbracket 1, m - 1 \rrbracket$ ,  $f_j(s_i) = s_{i+1,j}$ . Nous remarquons que,  $\forall g \in k[x_1, \dots, x_n]$ , il existe  $h \in I(V)$  tel que  $g = f_j + h$ . Le polynôme  $f_j - g \in I(V)$  vérifie également  $g(s_i) = s_{i+1,j}$  pour  $i \in \llbracket 1, m - 1 \rrbracket$ .

Il est possible de séparer un élément de  $V$  par rapport aux autres, grâce à un polynôme de  $k[x_1, \dots, x_n]$  :

**Définition 1.** Soit  $\mathcal{E} = \mathbb{K}^n$  l'ensemble de  $p^n$  états,  $V \subset \mathcal{E}$  et  $s$  un état dans  $V$ . Le polynôme  $r(x) \in [x_1, \dots, x_n]$  qui est égale à 1 pour  $x = s$  et 0 pour les autres éléments de  $V$  est appelé un séparateur (polynomial) de  $s$  dans  $V$ .

Les séparateurs polynomiaux ont le même objectif que les polynômes de Lagrange dans un problème d'interpolation univarié.

Par exemple, en se référant aux résultats de [Laubenbacher, 2007] et en prenant en compte le calcul de l'idéal  $I(V)$  par une base de Gröbner, nous obtenons des séparateurs  $r_j$  de  $s_j$  dans  $V$  pour  $j \in \llbracket 1, m-1 \rrbracket$  :

$$r_1(x_1, x_2, x_3) = -2x_1x_3 - 2x_2x_3 + 2x_3^2 \quad (5.2)$$

$$r_2(x_1, x_2, x_3) = x_2^2 - 2x_2x_3 + 2x_3^2 \quad (5.3)$$

$$r_3(x_1, x_2, x_3) = -2x_1 + 2x_2 + x_3 \quad (5.4)$$

$$r_4(x_1, x_2, x_3) = -x_2x_3 - 2x_3^2. \quad (5.5)$$

Nous calculons le SDP  $f = (f_1, \dots, f_n)$  par une interpolation basée sur les séparateurs. En commençant par les concentrations respectives  $(4, 3, 1, 0)$ ,  $(4, 3, 2, 0)$  et  $(0, 1, 3, 4)$  des protéines 1, 2 et 3, nous calculons le SDP vérifiant  $f_j(s_i) = s_{i+1,j}$  pour  $j = 1, 2, 3$  et  $i = 1, 2, 3, 4$  :

$$f_1(x_1, x_2, x_3) = 4r_1 + 3r_2 + 1r_3 + 0r_4 \quad (5.6)$$

$$= 3x_2^2 + 2x_1x_3 + x_2x_3 - x_3^2 + 3x_1 + 2x_2 + x_3 \quad (5.7)$$

$$f_2(x_1, x_2, x_3) = 4r_1 + 3r_2 + 2r_3 + 0r_4 \quad (5.8)$$

$$= 3x_2^2 + 2x_1x_3 + x_2x_3 - x_3^2 + x_1 - x_2 + 2x_3 \quad (5.9)$$

$$f_3(x_1, x_2, x_3) = 0r_1 + 1r_2 + 3r_3 + 4r_4 \quad (5.10)$$

$$= x_2^2 - x_2x_3 - x_3^2 - x_1 + x_2 + 3x_3 \quad (5.11)$$

Dés lors, nous pouvons déduire, à partir de  $f = (f_1, f_2, f_3)$ , toutes les trajectoires utilisant un visualisateur discret de dynamique (DVD), développé dans [Vastani et al.].

Cet exemple illustre un réseau polynomial reproduit par l'algorithme de Buchberger-Moller qui est implémenté dans des systèmes de calcul algébrique tels que Macaulay 2 [Grayson and Stillman] ou Cocoa [Abbott and Bigatti].

R. Laubenbacher et B. Stigler ont décrit l'interpolation de Lagrange, sans pousser l'analyse à développer une méthode spécifique pour le calcul des séparateurs algébriques. Cependant, ils ont adapté le calcul de la bases de

Gröbner de  $I(V)$  à tous les SDP, afin d'obtenir des séparateurs algébriques dans  $o(n^2m^3 + nm^2)$ .

### 5.2.1 Les séparateurs algébriques

Soit  $s = (s_1, \dots, s_n) \in \mathcal{E}$  où  $\mathcal{E} = \mathbb{K}^n$  est l'ensemble de  $p^n$  états. Dans  $[x_1, \dots, x_n]$ , l'idéal maximal  $\mathcal{M}_{(s)}$  de  $s$  relations est généré par :

$$p_1 = x_1 - s_1, \quad p_2 = x_2 - s_2, \quad \dots, \quad p_n = x_n - s_n. \quad (5.12)$$

L'ensemble  $p = \{p_1, \dots, p_n\}$  est dit l'ensemble des *modules fondamentaux de  $s$*  [Tchebotarev, 1950]. Les modules fondamentaux de  $s$  satisfont,  $\forall t \in \mathcal{E}$  et  $\forall j \in [1, n]$  :

$$p_j(t) = 0 \quad \Leftrightarrow \quad t = s \quad ; \quad (5.13)$$

Ce qui signifie que la variété de  $\mathcal{M}_{(s)}$  est réduite à l'élément unique  $s$ . C'est un cas particulier de la théorie de Galois dans laquelle le groupe de Galois sur le corps  $k$  du polynôme  $(x - s_1) \cdots (x - s_n)$  est le groupe identité [Valibouze, 2008].

Soit  $J$  l'ensemble des index  $j$  pour lequel tous les éléments de  $V = \{s_1, s_2, \dots, s_m\}$  ont la même coordonnée  $j$  :

$$J = \{j \in [1, n] \mid \forall l \in [1, m] \ s_{l,j} = s_{1,j}\},$$

Sur les coordonnées indexées par  $j$ , aucune séparation n'est possible.

Soit  $S = \llbracket 1, n \rrbracket \setminus J$ , le sous-ensemble minimal de  $\llbracket 1, n \rrbracket$  qui sépare les éléments de  $V$ .  $S$  est appelé *l'ensemble séparateur* de  $V$ . Notez que l'ensemble  $J$  exclut les gènes/protéines dont la concentration est constante dans le temps. En particulier, pour  $V = \mathcal{E}$ , le jeu de séparateurs est  $S = \llbracket 1, n \rrbracket$ . Considérons ce premier théorème qui nous éclaire sur le calcul algébrique des séparateurs :

**Théorème 2.** *Soit le polynôme univarié suivant :*

$$g(x) = \prod_{j \in S} \prod_{l \in E} (p_j(x) - l) \quad (5.14)$$

où  $S$  est l'ensemble séparateur de  $V$  et  $E$  toutes les valeurs non nulles prises par les points de  $V$  sur les générateurs d'idéaux de  $s$ -relations (à l'exception de ceux non nécessaires à la séparation) :

$$E = \{p_j(t) \mid j \in S ; p_j(t) \neq 0 ; t \in V\} \subset \{1, \dots, p-1\}. \quad (5.15)$$

dés lors, le polynôme :

$$r(x) = \frac{g(x)}{g(s)} \quad (5.16)$$

est le séparateur de  $s$  dans  $V$ .

*Démonstration.* Soit  $g(s) \neq 0$  et  $r(s) = 1$ . Nous avons,  $\forall j \in S$  et  $l \in E$  :

$$p_j(s) - l = -l \neq 0.$$

Le produit  $\prod_{l \in E} -l \neq 0$  dans  $k$ , étant donné que  $E \subset \{1, \dots, p-1\}$  et  $p$  un nombre premier.

Soit  $t \in V \setminus \{s\}$ , alors il existe  $j \in [1, n]$  où  $p_j(t) \neq 0$ ; par définition,  $l = p_j(t) \in E$ ; comme le facteur de  $g$ ,  $p_j(x) - l \neq 0$  pour  $x = t$ , nous obtenons l'identité  $r(t) = g(t) = 0$ ;  $\square$

**Proposition 7.** *La complexité du calcul proposé dans le théorème 2 est égale à  $o(n(p-1))$ .*

*Démonstration.* Soit  $\text{card}(E)$  le cardinale de l'ensemble  $E$  et  $\text{card}(S)$  le cardinale de l'ensemble  $S$ .

Au plus, le calcul du polynôme univarié,

$$g(x) = \prod_{j \in S} \prod_{l \in E} (p_j(x) - l)$$

considère  $\text{card}(S) = n$  et  $\text{card}(E) = p-1$ . D'autre part,  $p_j(x) = x_j - s_j$  et le calcul du séparateur  $r(x)$  requiert  $2n(p-1)$  additions,  $(n-1)(p-1)$  multiplications et 1 division dans  $\mathbb{Z}/p\mathbb{Z}$ .  $\square$

Pour obtenir un SDP associé à un chemin discret de longueur  $m$ , il suffit de calculer les séparateurs  $m-1$ . Il est vrai que, le résultat n'est pas optimal (voir Corollaire 1) mais la complexité du calcul reste linéaire dans  $n$ , ce qui est très intéressant pour trouver un premier modèle d'étude (nous rappelons que les données biologiques sont telles que  $p$  et  $m$  sont très petites comparées à  $n$ ).

## 5.2.2 Séparateur algébrique optimal

Dans la section précédente, et spécialement dans le théorème 2, nous séparons à plusieurs reprises le même état  $s$  d'un état  $t$  dans  $V$ . Pour éviter cette opération redondante, nous proposons de réduire le degré de  $g$ . Pour  $t \in V$  et  $j \in \llbracket 1, n \rrbracket$ , posons  $p_{t,j}(x) = x_j - t_j$ .

**Définition 2.** *Un ensemble de deux points distincts  $s$  et  $t$  séparés de  $V$  est donné par :*

$$S(s, t) = \{j \in S \mid s_j \neq t_j\} = \{j \in S \mid p_{s,j}(t) \neq 0\}$$

où  $S$  est l'ensemble des séparateurs de  $V$ . L'ensemble initial des séparateurs  $s$  et  $t$  est :

$$PS(s, t) = \{p_{t,j}(x) \mid j \in S(s, t)\}.$$

Un ensemble de séparateur initial minimal de  $s$  dans  $V$ , notée  $Min(s, V)$  est composée de moins de  $m - 1$  polynômes distincts  $g$  la même chose s'applique à chaque  $t \in V$  distinct de  $s$ , l'intersection de  $Min(s, V)$  avec  $PS(s, t)$  est réduit à un seul élément.

Pour chaque point distinct  $s$  et  $t$  dans  $V$  et pour chaque  $g \in PS(s, t)$ , nous avons :

$$g(t) = p_{t,j}(t) = 0,$$

et

$$g(s) = p_{t,j}(s) = -p_{s,j}(t) \neq 0$$

car  $j \in S(s, t)$ . Tout produit de séparateurs initiaux de  $s$  et  $t$  est un séparateur entre ces deux points.

**Corollaire 1.** *Soit  $Min(s, V)$  l'ensemble des séparateurs initiaux minimaux de  $s$  dans  $V$  et soit :*

$$\mathcal{G} = \prod_{g \in Min(s, V)} g \tag{5.17}$$

alors

$$r(x) = \frac{\mathcal{G}(x)}{\mathcal{G}(s)} \tag{5.18}$$

est un séparateur de  $s$  dans  $V$ .



Nous considérons  $r_s = r$  ou  $r_i = r$  lorsque  $s$  est indexé par  $i$ . Pour illustrer les définitions ci-dessus, considérons les instructions  $s_1 = (2, 1, 2)$ ,  $s_2 = (1, 1, 0)$ ,  $s_3 = (0, 0, 1)$  et  $s_4 = (1, 2, 0)$ . Le jeu de séparateurs est  $S = \{1, 2, 3\}$  et les jeux de séparateurs respectifs de la paire d'éléments de  $V$  sont les suivants :  $S(s_1, s_2) = \{1, 3\}$ ,  $S(s_2, s_4) = \{2\}$ ,  $S(s_1, s_3) = S(s_1, s_4)S(s_2, s_3) = S(s_3, s_4) = \{1, 2, 3\}$ .

Nous obtenons l'ensemble des séparateurs de  $s_1$  :

$$PS(s_1, s_2) = \{x_1 - 1, x_3\},$$

$$PS(s_1, s_3) = \{x_1, x_2, x_3 - 1\},$$

$$PS(s_1, s_4) = \{x_1 - 1, x_2 - 2, x_3\}.$$

Et voici quelques ensembles de séparateurs initiaux minimaux  $Min(s_1, V)$  de  $s_1$  dans  $V$  :

$$\{x_1 - 1, x_1\}, \{x_1 - 1, x_2\}, \{x_3, x_2\}.$$

Nous calculons le séparateur  $r_1$  de  $s_1 = (2, 1, 2)$ .

A partir de l'ensemble minimum  $\{x_3, x_2\}$  de  $s_1$  dans  $V$ , nous obtenons le polynôme :

$$r_1 = x_2x_3/2 = -x_2x_3$$

Ce qui équivaut à 1 dans  $s_1$  et 0 partout dans  $V$ . Ceci rejoint l'étude faite par [Laubenbacher and Stigler, 2004a].

Un séparateur de  $s_4$  obtenu par le corollaire 1 est :

$$r_4 = (x_1 - 2)(x_2 - 1)(x_3 - 1) = x_1x_2x_3 - x_1x_2 - x_1x_3 + x_2x_3 + x_1 - x_2 - x_3 + 1.$$

Le calcul de chaque séparateur peut être effectué simultanément [Valibouze et al., 2009]. En fait, les séparateurs des éléments de  $V$  sont indépendants les uns des autres. Ainsi, le calcul d'un SDP peut être effectué en parallèle en appliquant pour chaque séparateur le théorème 2.

Notez que les séparateurs obtenus par le corollaire 1 ont un degré inférieur à  $n$ , tandis que ceux obtenus par le théorème 2 ont le degré inférieur à  $n\text{card}(E)$ . Par exemple, pour  $n = 3$  et  $E = \{1, 2\}$ ,  $n\text{card}(E) = 6$  et le séparateur  $s_1$  obtenu par application du théorème 2 est :

$$r_1 = -x_1(x_1 - 1)(x_2 - 2)x_2x_3(x_3 - 1).$$

### 5.2.3 Système dynamique booléen

Pour des raisons de simplicité, nous supposons l'ensemble des séparateurs  $S$  de  $V$  est  $\{1, \dots, n\}$ . Dans le cas où  $p = 2$ ,  $E$  est réduit à  $\{1\}$  et les séparateurs sont sous une forme plus compacte. En fait, soit  $k = \mathbb{Z}/p\mathbb{Z}$  et considérons deux polynômes dans  $k[x_1, \dots, x_n]$  données par :

$$q = \sum_{r=1}^n e_r(p) \quad \text{et } r = q + 1,$$

où  $e_1(p), \dots, e_n(p)$  sont des fonctions symétriques élémentaires dans les éléments de  $p = \{p_1, \dots, p_n\}$ . Pour calculer,  $e_i(p)$ , nous utilisons des outils développés dans [Valibouze, 1989]. Pour tout  $t \in \mathcal{E}$

$$\begin{aligned} q(t) = 0 &\Leftrightarrow t = s \\ r(t) = 0 &\Leftrightarrow t \neq s. \end{aligned}$$

En particulier,  $q(t) = 1 \quad \forall t \neq s$  et  $r(s) = 0$ . Pour voir ces propriétés sur  $q$  et  $r$ , nous considérons le polynôme univarié  $g$  en  $y$ , avec les coefficients dans  $k[x_1, \dots, x_n]$  et dont les racines sont les modules fondamentaux, qui s'écrivent comme suit :

$$g(y)(x) = \prod_{j=1}^n (y - p_j(x)).$$

Le polynôme  $g(1)(x)$  est le même que celui du théorème 2. Pour  $t \in \mathcal{E}$ , nous avons l'équivalence suivante :

$$g(1)(t) = 0 \Leftrightarrow \exists j \in [1, n] : p_j(t) = 1 \Leftrightarrow t \neq s.$$

Alors  $g(1)$  est un polynôme séparant, pour  $s$  dans  $\mathcal{E}$ . De plus, selon l'identité suivante sur les coefficients de polynômes univariés :

$$g(y) = y^n - e_1(p) \cdot y^{n-1} + e_2(p) \cdot y^{n-2} \cdots + (-1)^n \cdot e_n(p),$$

nous avons  $r = g(1) = q + 1$  dans  $\mathbb{Z}/2\mathbb{Z}$ .

Pour illustrer ce résultat, soit  $m = 3$ ,  $p = 2$ ,  $s_1 = (0, 1, 1)$ ,  $s_2 = (1, 1, 0)$  et  $s_3 = (0, 1, 1)$ . Les ensembles de modules fondamentaux associés à chaque état  $s_i$  est noté par  $p_i$ . Dés lors, nous obtenons :

$$p_1 = \{x_1, x_2 + 1, x_3 + 1\} \quad \text{et} \quad p_2 = \{x_1 + 1, x_2 + 1, x_3\}.$$

Les fonctions symétriques élémentaires de  $p_1$  sont les suivantes :

$$e_1(p_1) = x_1 + x_2 + x_3,$$

$$e_2(p_1) = x_1x_2 + x_1x_3 + x_2x_3 + x_2 + x_3 + 1,$$

et

$$e_3(p_1) = x_1x_2x_3 + x_1x_2 + x_1x_3 + x_1.$$

Donc un séparateur de  $s_1$  est,

$$r_1(x_1, x_2, x_3) = x_1x_2x_3 + x_2x_3.$$

En parallèle, nous trouvons le séparateurs  $r_2$  de  $s_2$  :

$$r_2(x_1, x_2, x_3) = x_1x_2x_3 + x_1x_2.$$

Pour  $t_1 = (1, 0)$ ,  $t_2 = (1, 1)$  et  $t_3 = (0, 1)$ , nous obtenons  $f_1 = r_1$ ,  $f_2 = r_1 + r_2$  et  $f_3 = r_2$ . Alors,  $f = (f_1, f_2, f_3)$  est défini par :

$$f_1 = x_1x_2x_3 + x_2x_3 \quad , \quad f_2 = x_1x_2 + x_2x_3 \quad \text{et} \quad f_3 = x_1x_2x_3 + x_1x_2. \quad (5.19)$$

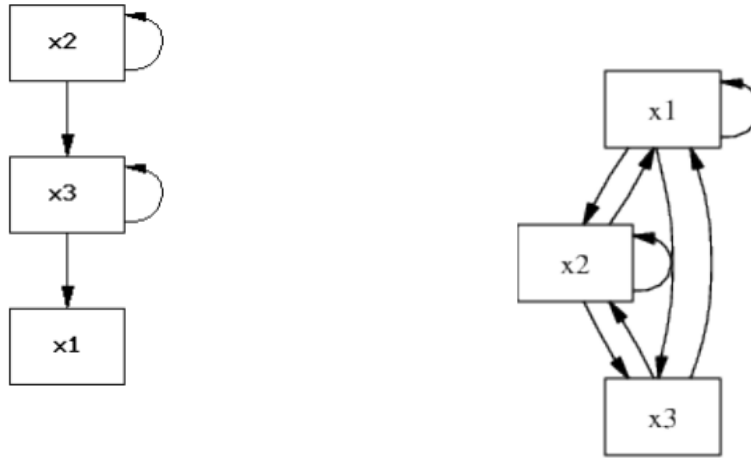
La base de chaque composant du SDP  $f$  est utilisée pour dessiner le graphe de dépendance (illustré dans la figure 5.1a). Il faut souligner le fait qu'en utilisant Cocoa, nous devons considérer les états  $s_1$  et  $s_2$  qui donnent  $r_1 = x_3$  et  $r_2 = x_2 + x_3$ . Par conséquent, en tenant compte de  $s_3$  :  $f = (x_3, x_2, x_2 + x_3)$ , ce système dynamique booléen nous permet d'obtenir le graphe de dépendance de la figure 5.1b (graphe comportant un nombre d'arcs inférieur au SDP (5.19)). Le graphe de dépendance est un graph dirigé avec le jeu de sommets  $\{x_1, \dots, x_n\}$  et le jeu de bords  $\{(t, x_i) \mid t \in \text{sup}(f_i), i = 1, \dots, n\}$  où le support de  $f_i$ , noté  $\text{sup}(f_i)$ , est l'ensemble des variables qui apparaissent dans  $f_i$ .

## 5.2.4 Les séparateurs affines

Dans cette section, nous détaillons une méthode pour déterminer, dans certains cas, les séparateurs affines.

Nous notons  $CL(t)$  l'ensemble de toutes les combinaisons linéaires de générateurs et  $\mathcal{M}_{(t)}$  l'idéal de  $t$ -relations. Pour trouver le séparateur affine de  $s$  dans  $V$ , nous devons déterminer

$$(\cap_{t \neq s} CL(t)) \setminus CL(s).$$



(a) Graphe de dépendance pour  $f = (x_3, x_2, x_2 + x_3)$

(b) Graphe de dépendance pour  $f = (x_1x_2x_3 + x_2x_3, x_1x_2 + x_2x_3, x_1x_2x_3 + x_1x_2)$ .

FIGURE 5.1 – Graphe de dépendance de  $f$  où  $n = 3$ ,  $m = 3$  et  $p = 2$ .

Cet ensemble est un ensemble de séparateurs affines de  $s$  dans  $V$ . Pour déterminer si une relation n'appartient pas à  $\mathcal{M}_{(s)}$  (i.e., à  $CL(s)$ ), diviser simplement dans les modules fondamentaux de  $\mathcal{M}_{(s)}$  (ce qui revient à évaluer  $s$ ). Généralement

$$r_j \in \bigcap_{i \neq j} \mathcal{M}_{(s_i)} \quad \text{et} \quad r_j \notin \mathcal{M}_{(s_j)}$$

pour tout les séparateurs  $r_j$  de  $s_j$  dans  $V$ .

Soient  $s_1 = (2, 1, 2)$ ,  $s_2 = (4, 4, 0)$ ,  $s_3 = (3, 3, 1)$ ,  $s_4 = (1, 2, 3)$  and  $S = \{1, 2, 3, 4\}$ . D'abord, nous additionnons, les générateurs 2 par 2 ( $p_{i,j} + p_{i,k}$ ) ensuite nous les soustrayons ( $p_{i,j} - p_{i,k}$ ) et  $2p_{i,j} + p_{i,k}$ , etc. Puis nous passons à  $p_{i,1} + p_{i,2} + p_{i,3}$ .

En voici un exemple :

$$\begin{aligned}
\mathcal{M}_{(s_1)} &= \langle x_1 + 3, x_2 + 4, x_3 + 3 \rangle \\
CL(s_1) &= \{0, 2x_1 + 3x_2 + x_3 + 1, 3x_1 + 2x_2 + 3x_3 + 1, 3x_1 - x_2 + x_3 + 3, \dots, \\
&\quad x_2 - x_3 + 1, x_1 + x_2 + 2x_3 + 3, 3x_1 + 2x_2 + 2, \dots, \mathbf{2x_1 + 2x_2 - 1}, \dots\} \\
\mathcal{M}_{(s_2)} &= \langle x_1 + 1, x_2 + 1, x_3 \rangle \\
CL(s_2) &= \{-x_2 + 4, -x_1 - x_2 - x_3 + 3, 3x_1 + 2x_2 + 3x_3, 3x_1 - x_2 + x_3 + 2, \\
&\quad -x_1 - x_3 + 4, 3x_1 + x_3 + 3, 2x_1 + x_2 + x_3 + 3, x_1 + x_2 + 3x_3 + 2, \\
&\quad 3x_1 + x_2 + 2x_3 + 4, x_1 + 3x_2 + x_3 + 4 \quad \mathbf{2x_1 + 2x_2 - 1}, 2x_1 + 2x_2 + 3x_3 + 4, \dots\} \\
\mathcal{M}_{(s_3)} &= \langle x_1 + 2, x_2 + 2, x_3 + 4 \rangle \\
CL(s_3) &= \{-x_2 + 3, 3x_1 + 3x_2 + 2, 3x_1 + 2x_2 + 3x_3 + 2, 3x_1 - x_2 + x_3 + 3, \\
&\quad \dots, x_1 - x_2 + 3x_3 + 2, x_1 + 3x_3 + 4\} \\
\mathcal{M}_{(s_4)} &= \langle x_1 + 4, x_2 + 3, x_3 + 2 \rangle \\
CL(s_4) &= \{-x_1 - x_2 - x_3 + 1, 3x_1 - x_2 + x_3 + 1, -x_1 - x_3 + 4, 3x_1 + 2x_2 + 3x_3 + 4, \\
&\quad \mathbf{2x_1 + 2x_2 - 1}, x_1 + 3x_3, 3x_1 + 3x_2 + x_3 + 3, -x_2 + 2 \dots\}
\end{aligned}$$

Nous trouvons rapidement le séparateur  $2x_1 + 2x_2 - 1$  de  $s_3$  et nous pouvons également trouver une identification linéaire. En effet,  $r_3 = 2x_1 + 2x_2 - 1$  est un élément de  $(\cap_{i \neq 3} CL(s_i))$  qui n'appartient pas à  $CL(s_3)$ . Dans cet exemple, il n'est pas possible de trouver des séparateurs affines de  $s_1$ ,  $s_2$  et  $s_4$ .

Ce qui est intéressant, à propos de cette méthode, c'est qu'elle peut être, entièrement, traitée de manière dynamique. Il n'est pas question de calculer entièrement  $CL(t)$ . Plusieurs stratégies sont possibles, y compris le calcul parallèle. D'autre part, pour éviter de répéter la même relation dans l'idéal ( $t$ )-relations  $\mathcal{M}_{(t)}$ , nous choisissons un format standard pour chaque polynôme. Par exemple, le polynôme a le même dénominateur (que nous avons retiré), il est divisé par son contenu (le gcd de ses coefficients) et en multipliant le coefficient de la plus petite variable par son signe pour le rendre positif. Les auteurs de [Laubenbacher, 2007] expliquent que l'ordre de  $x_i$  peut être prédéterminé par des informations concernant l'influence de certains gènes sur d'autres : par exemple  $x_1 < x_2 < \dots < x_n$ .

### 5.3 Application à la biologie systémique

La caractéristique principale des données générées par les puces à ADN, appelées *données d'expression génique*, est qu'elles ont peu d'expériences par comparaison au nombre de gènes testés simultanément. Malheureuse-

ment, il est difficile d'obtenir toutes les informations nécessaires pour vérifier la validité du modèle.

Afin de proposer un modèle mathématique basé sur les systèmes dynamiques polynomiaux, nous discrétisons les données en utilisant un double filtre pour changer les expressions des gènes. Nous commençons par une brève description et un rappel de certains concepts importants. Ensuite, nous montrons comment exploiter le jeu de données que nous avons en utilisant les SDP.

### 5.3.1 Background biologique

Les voies de réparation de l'ADN maintiennent l'intégrité du génome. Il existe au moins 150 protéines différentes qui catalysent la réparation de l'ADN [Alberts, 2009].

Plusieurs thérapies stimulent l'activité de ces protéines et implique la réparation et le maintien du génome. Ceci offre de nouvelles approches pour le traitement sélectif des tumeurs destiné à soulager ou à guérir la maladie. Des recherches sont nécessaires pour explorer les conséquences d'une modification de chacune de ces voies de réparation.

Nous avons sélectionné des gènes intervenant dans le processus de la voie de *recombinaison homologue* [Tomasz, 2002]. Les informations utilisées décrivent l'évolution des gènes dans différentes lignées cellulaires, en fonction des données à différents moments [Valsecchi et al., 2014]. De plus, nous considérons l'évolution de chaque gène indépendamment tenant compte de la discrétisation de leur expression [Irizarry et al., 2003]. Étant donné les petits changements dans l'expression des gènes, nous supposons que la discrétisation booléenne est suffisante pour notre modèle. En effet, nous calculons l'expression moyenne de chaque gène dans le temps et nous discrétisons en deux états booléens par rapport à cette moyenne. Ensuite, nous avons sélectionné des gènes qui ont un comportement cohérent par rapport au premier filtre. Après ce filtrage, nous avons conservé les gènes communs à deux lignées cellulaires, notées  $C_1$  et  $C_2$ . Nous avons 8 gènes impliqués dans la réparation de l'ADN. Parmi ces gènes, nous avons choisi de garder ceux qui se comportent différemment sur chaque lignée cellulaire : nous n'obtenons donc que 5 gènes (voir tableau 5.1).

gènes / lignées cellulaires	$C_1$	$C_1$	$C_1$	$C_2$	$C_2$	$C_2$
-	0h	24h	72h	0h	24h	72h
$g_1$	1	1	0	1	0	0
$g_2$	1	1	0	1	0	0
$g_3$	0	1	1	1	1	0
$g_4$	1	0	0	1	0	1
$g_5$	1	1	0	0	1	0

TABLE 5.1 – Exemple de 5 gènes communs à 2 lignées cellulaires  $C_1$  et  $C_2$  en 3 pas de temps.

### 5.3.2 Construction d'un réseau en utilisant les séparateurs

Nous pouvons maintenant supposer que le nombre de variables apparaissant dans chaque composant du SDP fera la différence. Ce qui compte, c'est de disposer d'un modèle qui tienne compte de la réalité des données. Le jeu de données consiste en 24 ensembles de 7 paires de transitions d'états, chacune générée en appliquant  $f$  à 24 initialisations,  $s_0$ , extraites de [Jarrah et al., October 2007]. Nous obtenons donc deux modèles :  $f_{C_1}$ ,  $f_{C_2}$  qui décrivent respectivement les lignées cellulaires  $C_1$  et  $C_2$  qui décrit la lignée cellulaire  $C_2$ . La simulation et le calcul ont été obtenus en utilisant [Stein and Joyner, 2005, Developers, 2013].

$$\begin{aligned}
f_{C_1} &= (0, 0, -x_1x_2x_3x_4x_5 + x_1x_2x_3x_4, \\
&\quad -x_1x_2x_3x_4x_5 + x_1x_2x_3x_5 + x_1x_3x_4x_5 + x_2x_3x_4x_5 - x_1x_3x_5 - x_2x_3x_5 - x_3x_4x_5 + x_3x_5, \\
&\quad -x_1x_2x_3x_4x_5 + x_1x_2x_3x_4) \\
f_{C_2} &= (-x_1x_2x_3x_4x_5 + x_1x_2x_4x_5, -x_1x_2x_3x_4x_5 + x_1x_2x_4x_5, x_1x_2x_3x_5 + x_1x_2x_4x_5, \\
&\quad 0, -x_1x_2x_3x_4x_5 + x_1x_2x_4x_5)
\end{aligned}$$

Avec  $x_1$ ,  $x_2$ ,  $x_3$ ,  $x_4$  et  $x_5$  sont respectivement les concentration de  $g_1$ ,  $g_2$ ,  $g_3$ ,  $g_4$  et  $g_5$ . Une validation rigoureuse nécessite des techniques permettant de mesurer la qualité des données d'entrée fournies.

Cet algorithme calcule un SDP dans un temps linéaire. Le SDP donné correspond à un ensemble de données, de paires de transitions d'état. Nous avons comparé deux algorithmes en les appliquant au même ensemble de données, générés à partir d'un modèle booléen. Décrire un réseau de gènes en termes de SDP présente des avantages. Premièrement, il décrit les interactions génétiques sous une forme explicitement numérique. Deuxièmement, il s'agit de

relations occasionnelles entre les gènes : un coefficient  $x_i$  dans une fonction  $f_j$  détermine l'effet du gène  $i$  sur le gène  $j$ .

## 5.4 Conclusion

De nombreux systèmes biologiques sont modélisés avec des modèles discrets. Les recherches qui ont été menées permettent de conclure qu'elle constitue une alternative efficace à la base de Gröbner lorsque la modélisation des systèmes biologiques est réalisable. Nous utilisons une méthode classique basée sur l'interpolation de Lagrange. Ce travail détaille une approche permettant le calcul des séparateurs : nous présentons une méthode basée sur les outils de la théorie de Galois en tant que modules fondamentaux ou fonctions symétriques élémentaires. Les résultats ont directement une pertinence pratique. Nous proposons un algorithme qui effectue un apprentissage dans les systèmes dynamiques polynomiaux. À cette fin, nous introduisons un théorème principal pour le calcul des séparateurs algébriques avec un degré optimal, il nous permet de calculer un nombre fini d'autres systèmes dynamiques polynomiaux. Nous introduisons également quelques techniques de base nous permettant de calculer des séparateurs affines.

Dans ce contexte, nous avons présenté une méthode analytique d'expression facilement lisible et de données spécifiques facilement interprétables. Ainsi, nous obtenons un premier modèle sous la forme de SDP à complexité linéaire. De nombreux autres systèmes dynamiques polynomiaux peuvent être déterminés avec notre approche de manière optimale. En outre, il est également possible d'obtenir tous les SDP d'un système algébrique. Le gain est que très rapidement, nous proposons aux biologistes moléculaires et à la bio-informatique des modèles avec lesquels ils peuvent avancer et affiner leurs requêtes.

De toute évidence, des recherches supplémentaires seront nécessaires sur les données expérimentales. La poursuite des recherches dans ce domaine semble être pleinement justifiée en raison de la simplicité de cette approche. Enfin, un seul paramètre  $p$  est introduit dans le modèle, à la différence du modèle continu utilisant des équations différentielles auxquelles il faut ajouter un certain nombre de contraintes et de paramètres pour une modélisation réussie.



# Conclusion générale

La modélisation mathématique est très pratique dans l'étude et dans la compréhension des phénomènes physiques et naturels qui nous entourent. De nos jours, la modélisation est d'intérêt primordial pour la santé public, surtout, quand il s'agit des phénomènes très complexes faisant intervenir nombreuses entités en interaction qui sont difficiles à étudier empiriquement et surtout très coûteux, comme le cancer. La modélisation peut donc aider à répondre aux questions de médecine, et servir à optimiser les traitements ou même à penser de nouvelles modalités thérapeutiques.

Dans le premier chapitre de cette thèse, nous avons essayé de donner une définition au cancer en s'appuyant sur plusieurs concepts issus de la physique, la sociologie, etc... Ces liens nous ont permis en premier lieu, d'identifier le cancer comme étant un individu, à part entier, ayant un objectif à atteindre, "instinctivement". En second lieu, ceci nous a permis d'aborder, socialement, le phénomène du cancer, en le définissant comme étant une organisation sociale pluricellulaire.

Dans le deuxième chapitre, nous avons abordé la question du traitement. Ce chapitre a été consacré principalement à deux problématiques : la première est l'interaction du cancer avec son environnement en général et avec l'organisme porteur de la tumeur, en particulier. Le but principal était de prendre en considération le profil physiologique du patient avant l'administration du traitement. Une approche qui rentre dans le cadre d'une médecine personnalisée. La deuxième problématique s'articule autour de la notion de dose optimale à administrer au patient. Le but était de déterminer la durée optimale d'absorption du traitement (*i.e.* la dose optimale qui minimise les effets secondaires) afin de contribuer à l'amélioration de la dose classique utilisée en ce moment, la dose maximum tolérée (DMT).

Le troisième chapitre, rentre dans le cadre d'une nouvelle tendance thérapeutique qui vise à contrôler le cancer plutôt qu'à l'éliminer, une vision qui traite le cancer comme une maladie chronique. Partant de ce principe,

la solution réside dans la régulation des cellules tumorales et non pas dans leurs éradication. Nous avons, ainsi formulé un problème de contrôle optimal pour le traitement du cancer dans le but de stabiliser le volume tumoral. Nous nous sommes appuyés dans ce chapitre sur l'hypothèse des cellules souches cancéreuses et nous avons pris en considération l'hétérogénéité de la tumeur.

Dans le chapitre 4, nous avons mis l'accent sur le comportement collectif de la tumeur et de son caractère adaptatif par rapport au traitement.

Enfin dans le cinquième chapitre, nous nous sommes intéressé à un problème annexe qui s'articule autour de la modélisation à partir des systèmes dynamiques polynomiaux sur des corps finis. Cette approche a permis d'introduire le niveau moléculaire complémentaire au niveau cellulaire abordé dans le reste de cette thèse.

Nous espérons ainsi contribuer à l'objectif général de la modélisation mathématique du cancer : développer des outils numériques, d'aide à la décision, qui serviront comme support aux médecins dans leurs diagnostics. Ce qui nous permet de développer un plan de traitement adapté et des stratégies de contrôle adaptatives.

# Annexe A

## Démonstrations

### A.1 Tumor in host model :

On suppose que la tumeur s'approprie une fraction  $\kappa_u(V_c) \in [0, 1]$  de l'énergie de la réserve pour ses processus somatiques et que cette demande énergétique augmente proportionnellement à la taille de la tumeur [van Leeuwen et al., 2003]. Nous supposons donc :

$$\kappa_u(V_c) = \frac{\mu_u V_c(t)}{V_c(t) + \mu_u V_c(t)},$$

avec  $\mu_u$  un paramètre représentant "*la gourmandise*" de la tumeur.

En réécrivant les équations du bilan énergétique (2.21), et en tenant compte de la nouvelle structure de la tumeur et donc de  $\kappa_u$  on obtient :

coût de la croissance tumorale =  $\kappa\kappa_u C(t)$  – coût de la maintenance tumorale  
coût de la croissance de l'hôte =  $\kappa(1 - \kappa_u)C(t)$  – coût de la maintenance de l'hôte

Par conséquent, les équations (2.25) peuvent être écrites ainsi :

$$\frac{dV_s(t)}{dt} = \frac{1 - \kappa_u(V_c)}{g[E_m]} C(t) - mV_s(t) \quad (\text{A.1})$$

$$\frac{dV_c(t)}{dt} = \frac{\kappa_u(V_c)}{g_u[E_m]} C(t) - m_u V_u(t) \quad (\text{A.2})$$

où  $g_u = [G_u]/\kappa[Em]$  et  $m_u = [M_u]/[G_u]$ , (voir tableau 2.1). En remplaçant  $C(t)$  par son expression, on obtient :

$$\begin{cases} \frac{dV_s}{dt} = \frac{(1-\kappa_u(V_c))\nu e V_s^{2/3} - gmV_s}{g+(1-\kappa_u(V_c))e} \\ \frac{dV_c}{dt} = \frac{(\nu V_s^{2/3} + mV_s)g\kappa_u(V_c)e}{gg_u+(1-\kappa_u(V_c))g_u e} - m_u V_c(t) \end{cases} \quad (\text{A.3})$$

## A.2 L'équilibre thermodynamique :

Dans le système d'équations (A.3) toute l'énergie investie dans la construction d'une unité de biomasse serait récupérée, ce qui est thermodynamiquement impossible. C'est pourquoi, nous devons élargir les équations du bilan énergétique pour tenir compte de la perte de poids corporel souvent observée chez les organismes hébergeant une tumeur [van Leeuwen et al., 2003] :

$$\text{coût de la croissance tumorale} = \kappa_u(\kappa C + S) - \text{coût de la maintenance tumorale} \quad (\text{A.4})$$

$$0 = (1 - \kappa_u)(\kappa C + S) - \text{coût de la maintenance de l'hôte} \quad (\text{A.5})$$

où  $S = -\omega[G]dV_s/dt$  représente la vitesse à laquelle l'énergie est récupérée après la dégradation de la structure de l'organisme. La fonction de  $S$  suppose que la quantité d'énergie disponible par unité de temps est inversement proportionnelle au taux de dégradation de la structure (*i.e.*  $\omega$  est un coefficient d'efficacité (voir tableau 2.1)).

Par conséquent, quand  $\frac{dV_c}{dt} < 0$ , le système d'équations (A.3), s'écrit de cette manière [van Leeuwen et al., 2003] :

$$\frac{dV_s(t)}{dt} = \frac{(1 - \kappa_u(V_c))\nu e(t)V_s(t)^{2/3} - gmV_s(t)}{(\omega g + e)(1 - \kappa_u(V_c))} \quad (\text{A.6})$$

$$\frac{dV_c(t)}{dt} = \frac{gm\kappa_u(V_c)V_s}{g_u(1 - \kappa_u(V_c))} - m_u V_c(t) \quad (\text{A.7})$$

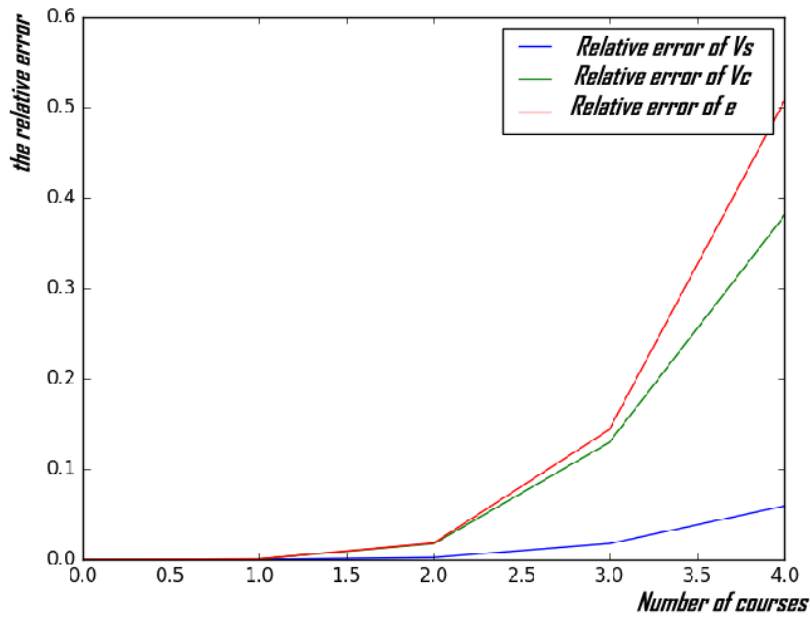
## A.3 Evaluation des écarts types relatifs $\sigma_{back}^s$ , $\sigma_{back}^c$ et $\sigma_{back}^e$ :

La résolution en arrière et la concaténation des différentes équations génèrent des erreurs que nous évaluons à travers les écarts types relatifs,  $\sigma_{back}^s$ ,  $\sigma_{back}^c$  et  $\sigma_{back}^e$  respectivement pour  $V_s$ ,  $V_c$  et  $e$  :

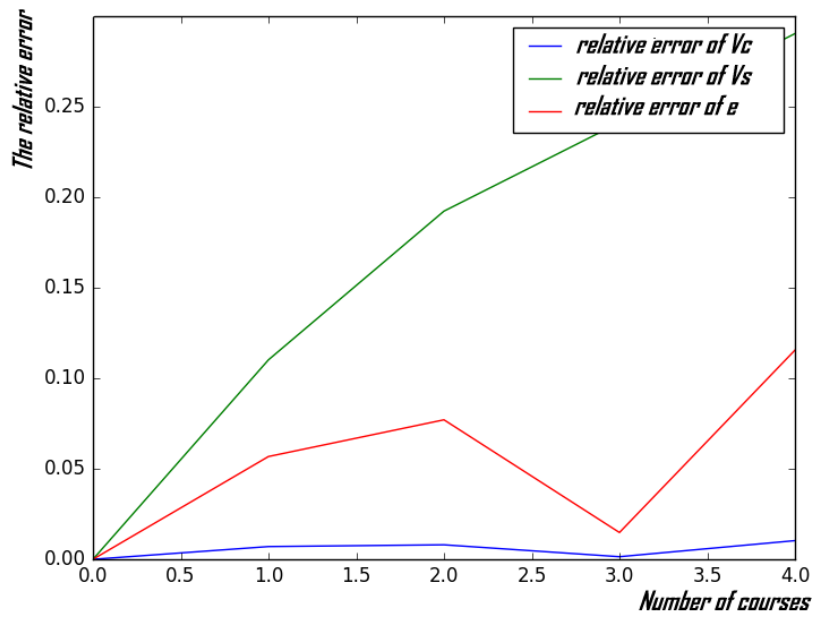
$$\left\{ \begin{array}{l} \sigma_{back}^s = \frac{V_{sfb} - V_s(t_0)}{V_s(t_0)} \\ \sigma_{back}^c = \frac{V_{cfb} - V_c(t_0)}{V_c(t_0)} \\ \sigma_{back}^e = \frac{e_{fb} - e(t_0)}{e(t_0)} \end{array} \right.$$

avec respectivement  $V_{sfb}$ ,  $V_{cfb}$  et  $e_{fb}$  tant le volume de l'organisme, le volume de la tumeur et la réserve normalisée de l'organisme obtenue après des simulations en avant et en arrière des valeurs initiales respectives  $V_s(t_0)$ ,  $V_c(t_0)$  et  $e(t_0)$ .

Nous observons (voir la figure A.1a) que  $\sigma_{back}^j$ ,  $j \in \{s, c, e\}$  sont significativement proportionnels au nombre de cures de chimiothérapie. Cependant, comme ces erreurs dépendent à la fois de  $T_{course}$  et du pas de temps de la simulation, nous avons exécuté nos simulations avec  $T_{course} = 8$  jours et normalisé les erreurs par le pas de temps de simulation,  $\hat{\sigma}_{back}^j$ ,  $j \in \{s, c, e\}$ . On remarque que  $\hat{\sigma}_{back}^j$  est presque proche de zéro pour  $j = s$  et est très bas pour  $j = c$  (voir figure A.1b). Pour cela, et pour être fidèle à la réalité, nous avons limité le nombre de cours à 4 et la durée d'une cure à  $T_{course} = 8$  jours.



(a) Variation de l'erreur relative



(b) L'écart type standard

FIGURE A.1 – Variation de l'erreur relative,  $\sigma_{back}^j$  (figure A.1a) et l'erreur normalisée  $\hat{\sigma}_{back}^j$   $j \in \{s, c, e\}$  (figure A.1b), en fonction du nombre de cures pour une durée  $T_{course} = 8$  jours et avec  $t_{pri} = 2$  jours.

# Bibliographie

Mathematical model of adult stem cell regeneration with cross-talk between genetic and epigenetic regulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(10) :880–887, 2014.

*Hybrid Systems Biology*, number 9957 in Lecture Notes in Bioinformatics, 2016. Springer.

J. Abbott and A. M. Bigatti. CoCoALib : a c++ library for doing Computations in Commutative Algebra. Available at <http://cocoa.dima.unige.it/cocoalib>.

M Abercrombie. Contact inhibition in tissue culture. *In vitro*, 6(2) :128–142, 1970.

Emmanuel Adam, René Mandiau, and Christophe Kolski. Approche holonique de modélisation d’une organisation orientée workflow : Sohtco. In *Systèmes multi-agents, JFIADSMA’OO : méthodologie, technologie et expériences*, pages 121–134, 1999.

Muhammad Al-Hajj, Max Wicha, Adalberto Benito-Hernandez, Sean J Morrison, and Michael Clarke. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(7) : 3983–3988, 2003.

Pierre Alberto, Kurt W Brunner, Georg Martz, Jean-Paul Obrecht, and Roland W Sonntag. Treatment of bronchogenic carcinoma with simultaneous or sequential combination chemotherapy, including methotrexate, cyclophosphamide, procarbazine and vincristine. *Cancer*, 38(6) :2208–2216, 1976.

Bruce Alberts. Redefining cancer research. *Science*, 325(5946) :1319–1319, 2009.

- Khalid O Alfarouk. Tumor metabolism, cancer cell transporters, and microenvironmental resistance. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 31(6) :859–866, 2016.
- Khalid O Alfarouk, Abdel Khalig Muddathir, and Mohammed EA Shayoub. Tumor acidity as evolutionary spite. *Cancers*, 3(1) :408–414, 2011.
- Khalid O Alfarouk, Daniel Verduzco, Cyril Rauch, Abdel Khalig Muddathir, HH Bashir Adil, Gamal O Elhassan, Muntaser E Ibrahim, Julian David Polo Orozco, Rosa Angela Cardone, Stephan J Reshkin, et al. Glycolysis, tumor metabolism, cancer growth and dissemination. a new ph-based etiopathogenic perspective and therapeutic approach to an old cancer question. *Oncoscience*, 1(12) :777, 2014.
- A. R. A. Anderson, M. A. J. Chaplain, E. L. Newman, R. J. C. Steele, and A. M. Thompson. Mathematical Modelling of Tumour Invasion and Metastasis. *Journal of Theoretical Medicine*, 2(2) :129–154, 2000.
- Alexander RA Anderson and MAJ Chaplain. Continuous and discrete mathematical models of tumor-induced angiogenesis. *Bulletin of mathematical biology*, 60(5) :857–899, 1998.
- Nicolas André, Laetitia Padovani, and Eddy Pasquier. Metronomic scheduling of anticancer treatment : the next generation of multitarget therapy? *Future Oncology*, 7(3) :385–394, 2011.
- Ali Badache and Nancy E Hynes. A new therapeutic antibody masks erbb2 to its partners. *Cancer cell*, 5(4) :299–301, 2004.
- Ankur Bahl and Sameer Bakhshi. Metronomic chemotherapy in progressive pediatric malignancies : old drugs in new package. *The Indian Journal of Pediatrics*, 79(12) :1617–1622, 2012.
- Gabriele Bergers and Laura E Benjamin. Angiogenesis : tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nature reviews cancer*, 3(6) :401, 2003.
- Luca Bortolussi and Alberto Policriti. *Hybrid Systems and Biology*. Springer Berlin Heidelberg, 2008.
- Lawrence E Broder, Martin H Cohen, and Oleg S Selawry. Treatment of bronchogenic carcinoma. *Cancer treatment reviews*, 4(4) :219–260, 1977.



- Paul A Bunn and Daniel C Ihde. Small cell bronchogenic carcinoma : A review of therapeutic results. In *Lung cancer 1*, pages 169–208. Springer, 1981.
- Mario Cazzola, Gaetano Bergamaschi, Laura Dezza, and Paolo Arosio. Manipulations of cellular iron metabolism for modulating normal and malignant cell proliferation : achievements and prospects. *Blood*, 75(10) :1903–1919, 1990.
- M.A.J. Chaplain, S.R. McDougall, and A.R.A. Anderson. Mathematical modeling of tumor-induced angiogenesis. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 8(1) :233–257, 2006.
- Sehyo C Choe, Guannan Zhao, Zhenyuan Zhao, Joseph D Rosenblatt, Hyun-Mi Cho, Seung-Uon Shin, and Neil F Johnson. Model for in vivo progression of tumors based on co-evolving cell population and vasculature. *Scientific reports*, 1 :31, 2011.
- MF Clarke, JE Dick, PB Dirks, CJ Eaves, CH Jamieson, DL Jones, J Visvader, IL Weissman, and GM. Wahl. Cancer stem cells—perspectives on current status and future directions : Aacr workshop on cancer stem cells. *Cancer Res.*, 66 :9339–9344., 2006.
- Donald S Coffey. Self-organization, complexity and chaos : the new biology for medicine. *Nature medicine*, 4(8) :882–885, 1998.
- Vincent P Collins. Observation on growth rates of human tumors. *Am J Roentgenol*, 76 :988–1000, 1956.
- Piero Dalerba, Scott J Dylla, In Kyung Park, Rui Liu, Xinhao Wang, Robert W Cho, Timothy Hoey, Austin Gurney, Emina H Huang, Diane M Simeone, et al. Phenotypic characterization of human colorectal cancer stem cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(24) : 10158–10163, 2007.
- Charles Darwin. *L'origine des espèces au moyen de la sélection naturelle : ou, La lutte pour l'existence dans la nature*. C. Reinwald, 1880.
- Michiel J L de Hoon, Seiya Imoto, Kazuo Kobayashi, Naotake Ogasawara, and Satoru Miyano. Inferring gene regulatory networks from time-ordered

- gene expression data of bacillus subtilis using differential equations. *Pac Symp Biocomput*, pages 17–28, 2003.
- Alexis Desmoulière. Tumors : wounds that do not heal. similarities between tumor stroma generation and wound healing. In *2nd Scar meeting*, 2008.
- Deterville and Jean-François-Pierre. *Nouveau Dictionnaire d’histoire naturelle, appliquée aux arts, A l’Agriculture, à l’Économie rurale et domestique, à la Médecine etc*, volume 16. chez Deterville, 1817.
- The Sage Developers. *SageMath, the Sage Mathematics Software System (Version 5.12)*, 2013. <http://www.sagemath.org>.
- Elena S. Dimitrova, Paola Vera-Licona, John McGee, and Reinhard C. Laubenbacher. Discretization of time series data. *Journal of Computational Biology*, 17(6) :853–868, 2010.
- Vera S Donnenberg and Albert D Donnenberg. Multiple drug resistance in cancer revisited : the cancer stem cell hypothesis. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 45(8) :872–877, 2005.
- Gabriela Dontu, Kyle W Jackson, Erin McNicholas, Mari J Kawamura, Wisam M Abdallah, and Max S Wicha. Role of notch signaling in cell-fate determination of human mammary stem/progenitor cells. *Breast cancer research*, 6(6) :605, 2004.
- Benjamin Drewinko, Myra Patchen, Li Ying Yang, and Barthel Barlogie. Differential killing efficacy of twenty antitumor drugs on proliferating and nonproliferating human tumor cells. *Cancer Research*, 41(6) :2328–2333, 1981.
- Emile Durkheim. *Les règles de la méthode sociologique*. Flammarion, 2017.
- Susan Elmore. Apoptosis : a review of programmed cell death. *Toxicologic pathology*, 35(4) :495–516, 2007.
- Gerard I Evan and Karen H Vousden. Proliferation, cell cycle and apoptosis in cancer. *Nature*, 411(6835) :342, 2001.
- R. B. Ewesuedo and M. J. Ratain. Principles of Cancer Chemotherapy BT - Oncologic Therapies. In *Oncologic Therapies*, pages 19–66. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2003.

- Baijun Fang, Chunmei Zheng, Lianming Liao, Qin Han, Zhao Sun, Xueying Jiang, and Robert CH Zhao. Identification of human chronic myelogenous leukemia progenitor cells with hemangioblastic characteristics. *Blood*, 105 (7) :2733–2740, 2005a.
- Dong Fang, Thiennga K Nguyen, Kim Leishear, Rena Finko, Angela N Kulp, Susan Hotz, Patricia A Van Belle, Xiaowei Xu, David E Elder, and Meenhard Herlyn. A tumorigenic subpopulation with stem cell properties in melanomas. *Cancer research*, 65(20) :9328–9337, 2005b.
- Jacques Ferber. Les systèmes multi-agents : Vers une intelligence collective.
- Napoleone Ferrara, Kenneth J Hillan, and William Novotny. Bevacizumab (avastin), a humanized anti-vegf monoclonal antibody for cancer therapy. *Biochemical and biophysical research communications*, 333(2) :328–335, 2005.
- Judah Folkman. Tumor angiogenesis : therapeutic implications. *New england journal of medicine*, 285(21) :1182–1186, 1971.
- Judah Folkman. Anti-angiogenesis : new concept for therapy of solid tumors. *Annals of surgery*, 175(3) :409, 1972.
- Judah Folkman. Angiogenesis. *Annu. Rev. Med.*, 57 :1–18, 2006.
- Nir Friedman, Michal Linial, and Iftach Nachman. Using bayesian networks to analyze expression data. *Journal of Computational Biology*, 7 :601–620, 2000.
- Eiichi Fuse, Satoshi Kobayashi, Makoto Inaba, Hiroshi Suzuki, and Yuichi Sugiyama. Application of Pharmacokinetically Guided Dose Escalation With Respect to Cell Cycle Phase Specificity. *JNCI : Journal of the National Cancer Institute*, 86(13) :989–996, jul 1994.
- Giampietro Gasparini. Metronomic scheduling : the future of chemotherapy ? *The Lancet Oncology*, 2(12) :733–740, 2001.
- Robert A Gatenby and Robert J Gillies. Why do cancers have high aerobic glycolysis ? *Nature Reviews Cancer*, 4(11) :891, 2004.
- Lev Ginzburg, Mark Colyvan, et al. *Ecological orbits : how planets move and populations grow*. Oxford University Press on Demand, 2004.

- Daniel R. Grayson and Michael E. Stillman. Macaulay2, a software system for research in algebraic geometry. Available at <http://www.math.uiuc.edu/Macaulay2/>.
- RA Greenberg. Telomeres, crisis and cancer. *Current molecular medicine*, 5(2) :213–218, 2005.
- Douglas Hanahan and Robert A Weinberg. The hallmarks of cancer. *cell*, 100(1) :57–70, 2000.
- Douglas Hanahan and Robert A Weinberg. Hallmarks of cancer : the next generation. *cell*, 144(5) :646–674, 2011.
- Douglas Hanahan, Gabriele Bergers, and Emily Bergsland. Less is more, regularly : metronomic dosing of cytotoxic drugs can target tumor angiogenesis in mice. *The Journal of clinical investigation*, 105(8) :1045–1047, 2000.
- Peter Hinow, Philip Gerlee, Lisa J McCawley, Vito Quaranta, Madalina Ciobanu, Shizhen Wang, Jason M Graham, Bruce P Ayati, Jonathan Claridge, Kristin R Swanson, Mary Loveless, and Alexander R A Anderson. A spatial model of tumor-host interaction : application of chemotherapy. *Mathematical biosciences and engineering : MBE*, 6(3) :521–546, jul 2009.
- Nicholas H. G. Holford and Lewis B. Sheiner. Understanding the Dose-Effect Relationship : Clinical Application of Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Models. *Clinical Pharmacokinetics*, 6(6) :429–453, 1981.
- Marie-Françoise Hubert, Philippe Laroque, Jean-Pierre Gillet, and Kevin P Keenan. The effects of diet, ad libitum feeding, and moderate and severe dietary restriction on body weight, survival, clinical pathology parameters, and cause of death in control sprague-dawley rats. *Toxicological Sciences*, 58(1) :195–207, 2000.
- Seiya Imoto, Takao Goto, and Satoru Miyano. Estimation of genetic networks and functional structures between genes by using bayesian networks and nonparametric regression. *Pac Symp Biocomput*, pages 175–186, 2002.
- Rafael A. Irizarry, Bridget Hobbs, Francois Collin, Yasmin D. Beazer-Barclay, Kristen J. Antonellis, Uwe Scherf, and Terence P. Speed. Exploration, normalization, and summaries of high density oligonucleotide array probe level data. *Biostatistics*, 4(2) :249–264, 2003.

- Abdul Salam Jarrah, Reinhard Laubenbacher, Brandilyn Stigler, and Michael Stillman. Reverse-engineering of polynomial dynamical systems. *Advances in Applied Mathematics*, 39, Issue 4 :477–489, October 2007. URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.aam.2006.08.004>.
- Shailender S Kanwar, Yingjie Yu, Jyoti Nautiyal, Bhaumik B Patel, and Adhip PN Majumdar. The wnt/ $\beta$ -catenin pathway regulates growth and maintenance of colonospheres. *Molecular cancer*, 9(1) :212, 2010.
- D. Anthony Keefe, Robert L. Capizzi, and Seth A. Rudnick. Methotrexate Cytotoxicity for L5178Y/Asn<sup>-</sup> Lymphoblasts : Relationship of Dose and Duration of Exposure to Tumor Cell Viability. *Cancer Research*, 42(5) : 1641–1645, may 1982.
- Susan L Kelley, Alakananda Basu, Beverly A Teicher, Miles P Hacker, Dean H Hamer, and John S Lazo. Overexpression of metallothionein confers resistance to anticancer drugs. *Science*, 241(4874) :1813–1815, 1988.
- A Kessinger, JO Armitage, JD Landmark, DM Smith, and DD Weisenburger. Autologous peripheral hematopoietic stem cell transplantation restores hematopoietic function following marrow ablative therapy. *Blood*, 71(3) : 723–727, 1988.
- Purvesh Khatri and Sorin Drăghici. Ontological analysis of gene expression data : current tools, limitations, and open problems. *Bioinformatics*, 21 (18) :3587, 2005.
- Jung-whan Kim and Chi V Dang. Cancer’s molecular sweet tooth and the warburg effect. *Cancer research*, 66(18) :8927–8930, 2006.
- Sebastiaan A. L. M. Kooijman. *Dynamic energy budget theory for metabolic organisation*. Cambridge university press, 2010.
- A Kreso, CA O’Brien, P van Galen, OI Gan, F Notta, AM Brown, K Ng, J Ma, E Wienholds, C Dunant, A Pollett, S Gallinger, J McPherson, CG Mullighan, D Shibata, and JE. Dick. Variable clonal repopulation dynamics influence chemotherapy response in colorectal cancer. *Science.*, 339 : 543–548., 2013.

- Dick JE2 Kreso A. Evolution of the cancer stem cell model. *cell stem cell.*, 14 :275–291., 2014.
- Joseph-Louis Lagrange. Réflexions sur la résolution algébrique des équations. *Prussian Academy*, 1770.
- Tsvee Lapidot, Christian Sirard, Josef Vormoor, Barbara Murdoch, Trang Hoang, Julio Caceres-Cortes, Mark Minden, Bruce Paterson, Michael A Caligiuri, and John E Dick. A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into scid mice. *Nature*, 367(6464) :645, 1994.
- Reinhard Laubenbacher. A computer algebra approach to biological systems. In *ISSAC*, pages 5–6, 2003.
- Reinhard Laubenbacher. *Modeling and simulation in Applied Mathematics*, volume 64 of *Modeling and Simulation of Biological Networks : American Mathematical Society, Short Course*. AMS Bookstore, 2007.
- Reinhard Laubenbacher and Brandilyn Stigler. A computational algebra approach to the reverse engineering of gene regulatory networks. *Journal of Theoretical Biology*, 229 :523, 2004a.
- Reinhard Laubenbacher and Brandilyn Stigler. A computational algebra approach to the reverse engineering of gene regulatory networks. *J Theor Biol*, 229(4) :523–537, Aug 2004b.
- Gareth A Lewis, Didier Mathieu, and Roger Phan-Tan-Luu. *Pharmaceutical experimental design*. CRC Press, 1998.
- J Lokich and N Anderson. Dose intensity for bolus versus infusion chemotherapy administration : review of the literature for 27 anti-neoplastic agents. *Annals of oncology*, 8(1) :15–25, 1997.
- Konrad Lorenz. Trois essais sur le comportement animal et humain : les leçons de l'évolution de la théorie du comportement. Technical report, 1970.
- Michael C. Mackey. Unified hypothesis for the origin aplastic anemia and periodic hematopoiesis. *Blood*, 51(5) :941–956, 1978.

- Elaine Marieb and Katja Hoehn. *Anatomie et physiologie humaines : Livre+ eText+ plateforme numérique MonLab-Licence étudiant 60 mois*. Pearson Education France, 2014.
- M Marušić, Ž Bajzer, JP Freyer, and Stanimir Vuk-Pavlović. Analysis of growth of multicellular tumour spheroids by mathematical models. *Cell proliferation*, 27(2) :73–94, 1994.
- Andriy Marusyk, Vanessa Almendro, and Kornelia Polyak. Intra-tumour heterogeneity : a looking glass for cancer? *Nature Reviews Cancer*, 12(5) : 323, 2012.
- Andrea I McClatchey and Alpha S Yap. Contact inhibition (of proliferation) redux. *Current opinion in cell biology*, 24(5) :685–694, 2012.
- George K. Michalopoulos and Marie C DeFrances. Liver regeneration. *Science*, 276(5309) :60–66, 1997.
- LV Nguyen, R Vanner, P Dirks, and CJ. Eaves. Cancer stem cells : an evolving concept. *Nat Rev Cancer.*, 12 :133–143., 2012.
- Trudy G Oliver and Robert J Wechsler-Reya. Getting at the root and stem of brain tumors. *Neuron*, 42(6) :885–888, 2004.
- F Pages, J Galon, MC Dieu-Nosjean, E Tartour, C Sautes-Fridman, and WH Fridman. Immune infiltration in human tumors : a prognostic factor that should not be ignored. *Oncogene*, 29(8) :1093, 2010.
- Eddy Pasquier, Maria Kavallaris, and Nicolas André. Metronomic chemotherapy : new rationale for new directions. *Nature reviews Clinical oncology*, 7(8) :455, 2010.
- Camille Pouchol, Jean Clairambault, Alexander Lorz, and Emmanuel Trélat. Asymptotic analysis and optimal control of an integro-differential system modelling healthy and cancer cells exposed to chemotherapy. *Journal des Mathématiques Pures et Appliquées*, 2018.
- Bin-Zhi Qian and Jeffrey W Pollard. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. *Cell*, 141(1) :39–51, 2010.
- Postovit LM. Quail DF, Taylor MJ. Microenvironmental regulation of cancer stem cell phenotypes. *Curr Stem Cell Res Ther.*, 7 :593–598., 2012.

- Roger R Reddel. Alternative lengthening of telomeres, telomerase, and cancer. *Cancer letters*, 194(2) :155–162, 2003.
- R Reuss, J Ludwig, R Shirakashi, F Ehrhart, H Zimmermann, S Schneider, MM Weber, U Zimmermann, H Schneider, and VL Sukhorukov. Intracellular delivery of carbohydrates into mammalian cells through swelling-activated pathways. *The Journal of membrane biology*, 200(2) :67–81, 2004.
- Tannishtha Reya, Sean J Morrison, Michael F Clarke, and Irving L Weissman. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *nature*, 414(6859) :105, 2001.
- Eyal Sagiv, Alex Starr, Uri Rozovski, Rami Khosravi, Peter Altevogt, Timothy Wang, and Nadir Arber. Targeting cd24 for treatment of colorectal and pancreatic cancer by monoclonal antibodies or small interfering rna. *Cancer Research*, 68(8) :2803–2812, 2008.
- Jesse J. Salk, Edward J. Fox, and Lawrence A. Loeb. Mutational heterogeneity in human cancers : Origin and consequences. *Annual Review of Pathology : Mechanisms of Disease*, 5(1) :51–75, 2010.
- Frank M. Schabel. The Use of Tumor Growth Kinetics in Planning "Curative" Chemotherapy of Advanced Solid Tumors. *Cancer Research*, 29(12) :2384 LP – 2389, dec 1969.
- M. Schilstra and H. Bolouri. *Models of Genetic Regulatory Networks*, pages 149–159. Springer Berlin Heidelberg, 2004.
- Anjali Shiras, Sivarajan T Chettiar, Varsha Shepal, Ganeshkumar Rajendran, G Rajendra Prasad, and Padma Shastry. Spontaneous transformation of human adult nontumorigenic stem cells to cancer stem cells is driven by genomic instability in a human model of glioblastoma. *Stem Cells*, 25(6) : 1478–1489, 2007.
- John S Spratt Jr and Thomas L Spratt. Rates of growth of pulmonary metastases and host survival. *Annals of Surgery*, 159(2) :161, 1964.
- G. G. Steel. Cell loss as a factor in the growth rate of human tumours. *European Journal of Cancer (1965)*, 3(4) :381–387, 1967.
- William Stein and David Joyner. SAGE : System for algebra and geometry experimentation. *ACM SIGSAM Bulletin*, 39(2) :61–64, 2005.



- Brandilyn Stigler. *Polynomial Dynamical Systems in Systems Biology*, volume 64 of *Modeling and Simulation of Biological Networks : American Mathematical Society, Short Course*. AMS Bookstore, 2006.
- A Swierniak. Some control problems for simplest differential models of proliferation cycle. *Applied Mathematics and Computer Science*, 4(2) :223–232., 1994.
- A Swierniak and A Polanski. Irregularity in scheduling ocancer chemotherapy. *Applied Mathematics and Computer Science*, 4(2) :263–271, 1994.
- Kimmel M. Swierniak A, Polanski A. Optimal control problems arising in cell-cycle-specific cancer chemotherapy. *Journal of Cell Proliferation*, 29 : 117–139, 1996.
- Nikolai Tchebotarev. *Gründzüge des Galois'shen Theorie*. P. Noordhoff, 1950.
- René Thomas. *Kinetic logic : a boolean approach to the analysis of complex regulatory systems*, volume 29. Lecture Notes in Biomathematics, 1979.
- René Thomas and Richard D'Ari. *Biological Feedback*. CRC Press, Inc., 1990.
- Skorski Tomasz. Oncogenic tyrosine kinases and the dna-damage response. *Nature Reviews Cancer*, 2(5) :351– 360, 2002.
- Emmanuel Trélat. *Contrôle optimal : théorie & applications*. Vuibert, 2008.
- Ilya V Ulasov, Suvobroto Nandi, Mahua Dey, Adam M Sonabend, and Maciej S Lesniak. Inhibition of sonic hedgehog and notch pathways enhances sensitivity of cd133+ glioma stem cells to temozolomide therapy. *Molecular medicine*, 17(1-2) :103, 2011.
- Vinay G Vaidya and Frank J Alexandro Jr. Evaluation of some mathematical models for tumor growth. *International Journal of Bio-Medical Computing*, 13(1) :19–35, feb 2018.
- Annick Valibouze. Symbolic computation with symmetric polynomials, an extension to Macsyma. In *Computers and Mathematics (MIT, USA, June 13-17, 1989)*, pages 308–320. Springer-Verlag, New York Berlin, 1989.

- Annick Valibouze. Sur les relations entre les racines d'un polynôme. *Acta Arithmetica*, 131.1 :1–27, 2008.
- Annick Valibouze, Ines Abdeljaoued, and Alia Ben Kahla. Galoisian separators for biological systems. In *Mathematics Algorithms Proofs : Formalization of Mathematics*, Monastir, Tunisia, 14-18 december 2009.
- MatiasE. Valsecchi, Enrique Díaz-Cantón, Máximo Vega, and SusanJ. Littman. Recent treatment advances and novel therapies in pancreas cancer : A review. *Journal of Gastrointestinal Cancer*, 45(2) :190–201, 2014.
- Ingeborg M. M. van Leeuwen, Cor Zonneveld, and Sebastiaan A. L. M. Kooijman. The embedded tumour : host physiology is important for the evaluation of tumour growth. *British journal of cancer*, 89(12) :2254–63, 2003.
- Franziska van Zijl, Georg Krupitza, and Wolfgang Mikulits. Initial steps of metastasis : cell invasion and endothelial transmigration. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 728(1) :23–34, 2011.
- Hussein Vastani, Abdul Salam Jarrah, and Reinhardt Laubenbacher. Visualization of dynamics for biological networks. [dvd.vbi.vt.edu/dvd.pdf](http://dvd.vbi.vt.edu/dvd.pdf).
- Otto Warburg. On the origin of cancer cells. *Science*, 123(3191) :309–314, 1956.