



HAL
open science

Modélisation de l'invasion cellulaire dans les tumeurs cérébrales

Enzo Fabiani

► **To cite this version:**

Enzo Fabiani. Modélisation de l'invasion cellulaire dans les tumeurs cérébrales. Physique [physics].
Université Paris Cité, 2019. Français. NNT : 2019UNIP7200 . tel-03597370

HAL Id: tel-03597370

<https://theses.hal.science/tel-03597370>

Submitted on 4 Mar 2022

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

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

Université de Paris

École Doctorale 564 Physique en Île-de-France

***Laboratoire Imagerie et Modélisation en Neurobiologie et
Cancérologie***

Modélisation de l'invasion cellulaire dans les tumeurs cérébrales

Par Enzo Fabiani

Thèse de doctorat en Sciences spécialité Physique

Dirigée par Christophe Deroulers

Présentée et soutenue publiquement le 20 décembre 2019

Devant un jury composé de :

Mme Mathilde Badoual, Professeur, Université de Paris, IMNC,
M. Eric Bertin, Directeur de recherche, CNRS, LIPhy,
M. Christophe Deroulers, Maître de conférences, Université de Paris, IMNC,
Mme Angélique Stéphanou, Chargé de recherche, TIMC-IMAG, CNRS,

Président
Rapporteur
Directeur de thèse
Rapporteur



Except where otherwise noted, this is work licensed under
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>

Titre : Modélisation de l'invasion cellulaire dans les tumeurs cérébrales

Mots clés : cellule tumorale, automate cellulaire, EDP, tumeur cérébrale, motilité cellulaire, équations maîtresses, limite hydrodynamique

Résumé : Les gliomes de hauts grades sont des tumeurs cérébrales dont le pronostic est très défavorable. Au moins pour certains gliomes, l'une des raisons semble être que le tissu cérébral qui apparaît sain à l'examen radiologique est en réalité infiltré par des cellules tumorales sur des distances de plusieurs centimètres. Alors le traitement, même multimodal (irradiation, chimiothérapie et chirurgie), ne permet pas d'éliminer toutes les cellules tumorales, d'où des récurrences, qui entraînent à terme la mort du patient. Pour mieux prédire l'invasion du tissu cérébral par les cellules de gliomes, et ainsi améliorer le traitement de ces tumeurs, ce travail de doctorat propose de compléter les modèles mathématiques existants de ce phénomène biologique en prenant en compte la polarisation des cellules. Il utilise des techniques issues de l'étude des systèmes complexes en physique et les applique à un problème biologique et médical. Dans cette étude, nous introduisons deux automates cellulaires stochastiques sur réseaux en une et deux dimensions d'espace et en temps discret, qui modélisent le mouvement des cellules tumorales. Ils sont formulés à l'échelle des cellules individuelles et incorporent la dynamique morphologique cellulaire entre deux états, non polarisé (et non mobile) et polarisé (en migration avec persistance de la direction), ainsi que les interactions stériques entre cellules (elles ne peuvent s'interpénétrer). Le deuxième automate cellulaire prend de plus en compte le changement de forme des cellules lors de la polarisation ou de la dépolarisation. Nous en tirons des prédictions pour l'ensemble de la population de cellules, et notamment sa répartition dans l'espace en fonction du temps dans une situation d'invasion qui rappelle le problème clinique. D'une part, à l'aide de simulations Monte Carlo directes. D'autre part, via l'établissement d'une équation aux dérivées partielles non linéaire, valable à la limite hydrodynamique, pour chacun des deux automates cellulaires, à une puis à deux dimensions d'espace. Même si ces équations ont été établies grâce à des approximations de champ moyen, leurs prédictions sont en très bon accord avec les résultats de simulation, et elles ont l'avantage que leur résolution nécessite des calculs sur ordinateur beaucoup plus courts que la simulation des automates cellulaires. Cela ouvre la voie à des prédictions en temps réel pour les patients souffrant de gliomes.

Title : Cell invasion modeling in brain tumors

Keywords : tumor cell, cellular automaton, PDE, brain tumor, cell motility, master equations, hydrodynamic limit

Abstract : High-grade gliomas are brain tumors associated with very poor prognosis. At least for some of the gliomas, one of the reasons seems to be that the brain tissue which appears healthy at radiological examination is actually infiltrated by tumor cells, over distances of several centimeters. Then treatment, even when multimodal (irradiation, chemotherapy and surgery), isn't able to remove all tumor cells, which causes recurrences and finally the demise of the patient. To better predict the invasion of brain tissue by the glioma cells, and thus enhance the treatment of these tumors, this PhD work suggests to complete the existing mathematical models of this biological phenomenon by taking into account the polarization of cells. It uses techniques stemming from the study of complex systems in Physics and applies them to a biological and medical problem. In this study, we introduce two stochastic cellular automata, on lattices in one and two space dimensions and in discrete time, which model the movement of tumor cells. They are formulated at the scale of individual cells and embed the morphological cell dynamics between two states, non-polarized (and non-mobile) and polarized (and migrating with persistence of direction), along with the steric interactions between cells (they can't penetrate each other). The second cellular automaton takes additionally into account the change of the shape of cells when they polarize or depolarize. We draw from them predictions about the whole population of cells; in particular its space distribution as a function of time in an invasion situation which reminds one of the clinical problem. On one hand, using direct Monte Carlo simulations. On the other hand, via the derivation of a nonlinear partial differential equation, valid at the hydrodynamic limit, for each one of the two cellular automata, in one then in two space dimensions. Even though these equations have been established thanks to mean-field approximations, their predictions agree very well with simulations results, and they have the advantage that solving them requires much shorter computer calculations than simulations the cellular automata. This paves the way towards real-time predictions for patients suffering from gliomas.

Remerciements

LE diplôme de doctorat n'est selon moi pas le simple fait d'un individu, mais il est plutôt la résultante d'un ensemble de personnes en support de celui-ci. Faite avec volonté mais souvent inquiétante, longue quand on l'initie mais courte quand on la clôture, la thèse de doctorat semble toute tracée mais est en réalité semée d'embûches. C'est pourquoi je tenais à remercier ces personnes qui ont contribué de près ou de loin à sa réussite. A commencer par toutes les personnes qui ont été proches professionnellement : je pense évidemment à mon encadrement de thèse avec Christophe Deroulers. Malgré des difficultés auxquelles nous avons dû faire face et les incompréhensions sur nos attentes respectives, je le remercie de m'avoir accompagné jusqu'à la fin de ma thèse et de m'avoir aidé à me poser les bonnes questions scientifiques pour mener ce projet de recherche. Je remercie aussi Mathilde Badoual qui a su me guider aux bons moments avec une vision très professionnelle que j'ai beaucoup appréciée et qui m'a permis d'avancer et d'en ressortir plus grand.

Je remercie très chaleureusement Yves Charon pour son soutien indéniab le et sa clairvoyance parfois franche mais souvent juste. Je remercie grandement Philippe Lanièce pour le temps qu'il a consacré à me conseiller et pour les réunions avec Christophe qui m'ont aidé à finir la rédaction. Je remercie profondément Nathalie Arlaud pour son écoute et ses conseils plein d'humanité. Je remercie Pascal Viot pour son raisonnement scientifique, ses conseils et le partage de ses outils de travail. Au sein du laboratoire encore, je remercie Basile Grammaticos pour son enseignement et sa rigueur implacable qui m'ont permis de prendre du recul sur mon sujet. Merci au passage à Alfred Ramani et à Gilberto Nakamura. Des mercis vont aussi à Roland Mastrippolito pour les quelques discussions passionnées autour d'un café ; Olivier Seksek pour sa bonne humeur et les échanges sur des sujets qui allaient même au-delà de la thèse ; Rachel Delorme pour les sorties blocs à Arkose qui ont fait du bien au moral ; Cédric Esnault pour les regards échangés qui contenaient probablement plus que nos quelques discussions de couloir ; Alexandre Liège pour ses coups de mains qui m'ont débloqué et pour ses blagues pour booster le moral ; Marjorie Juchaux pour sa réactivité et sa capacité à mettre en avant les valeurs du laboratoire et de ses collègues ; Fred' Pain pour m'avoir rappelé que la "thèse est un marathon, pas un sprint" et pour les discussions sur l'écologie ; Marc-Antoine Verdier pour les conseils en programmation ; Marie-Alix Duval pour ses conseils et son empathie ; Christiane Robin pour son efficacité et son aide à chaque fois que nécessaire ; Christian pour ses conseils et sa gentillesse ; Consuelo pour sa douceur et son positivisme sur la recherche ; Alexandre Bricou pour son relativisme et son humour et pour m'avoir permis d'assister à une opération chirurgicale ; merci enfin à Haleh, Françoise Lefebvre, Alexandra Martin, Laurent Pinot et pour aller plus loin que le laboratoire, j'ai une pensée pour Jean-Claude, Camille Etoh, Ons Manchoul, Eliot Schlang, Camille Métais, Marin Vatin, Camille Leguilcher et Nicolas.

Je tiens à remercier par ailleurs le jury composé en plus de mes encadrants d'Eric Bertin et d'Angelique Stéphanou, pour avoir accepté de lire ma thèse et de la défendre surtout à une telle date. Merci pour leur remarques et pour les conditions particulières dans lesquelles ils ont étudié mon manuscrit de thèse.

Ensuite je tiens à remercier le 128 où j'ai été si bien accueilli avec, pour commencer, Luis Ammour pour son savoir scientifique et les longues discussions autant artistiques que scientifiques ; Fanny Poulon pour son soutien psychologique, les bons moments chez elle ou à Paris entre thésards et notre passion partagée autour du vin ; Tim Schneider pour sa culture générale, son humour mais aussi pour notre goût pour la musique et le bon café ; Léo Adenis pour les échanges sur nos sujets et ses conseils gourmandises sur Paris et au Japon si un jour j'ai la chance d'y aller ; Émilie Gontran pour ses précieux conseils de thèse et pour les rires aux pauses déjeuner ; et enfin Hussein Mehidine pour ses coups de main, yeux-fermés, et sa bonne humeur même dans les moments difficiles.

Car il serait faux de penser que cela dépend seulement des relations professionnelles, j'aimerais remercier les personnes qui sont dans mon cœur et/ou sur ce beau navire qu'on appelle les "copains d'abord". Mille mercis donc à : Raphaël, de m'avoir fait m'évader dans la musique et me repousser dans mes retranchements avec sagesse, tu es une belle rencontre que je ne pensais pas faire en arrivant à Paris¹, j'espère que ce n'est que le début de cette belle amitié ; mon trinôme 8 composé de Mario et Matthieu pour les courtes escapades dans les creux de ma thèse, pour leur joie de vivre et leur vision du monde, ils sont aussi drôles qu'ils sont brillants², même avec plusieurs malheurs sur le dos, à chaque fois que je suis avec eux je peux évaluer mon bonheur à 10/10 ; Kent pour avoir relu des parties de ma thèse, pour son support, ses épaules d'acier, mais plus largement pour avoir été une rencontre qui m'a permis de me développer personnellement et de me surpasser (il fallait bien une personne qui me montre qu'on pouvait le faire en profitant du poker, du vin et des bons repas) ; Nelly pour avoir relu des parties de ma thèse, pour être une personne brillante et formidable qui a toujours été à l'écoute et fait preuve de bienveillance³ ; Marion qui malgré le tourbillon de la fin a fait partie de ma vie pendant ces trois années et m'a fait aller plus loin que l'horizon grâce à notre complicité, nos rires et nos galères ; Ludivine qui est ma meilleure partenaire des Solidays et du Download, pour les moments de soutien dans la difficulté que peut représenter la thèse et les moments de réconfort autour d'un bon repas et d'un limoncello⁴ ; Tom S. pour les repas cocooning avec Solène, et pour cette vieille amitié qui dure et durera encore longtemps j'espère ; Matthieu S., mon frère caché pour cette amitié éternelle et pour qui je ferais tout ; Eddy pour les fous rires entre les repas sur Paris, les photos (pas que les tiennes) et les vidéos⁵ ; Kevin pour les gros sons et les moments pliés en deux l'été, bientôt papa avec l'adorable Marine ; Alexis V. pour les éclats de rires à la coloc' et le coup de pouce en programmation⁶ ; Dimitri pour m'avoir sauvé à la fin de ma thèse en me prêtant son appartement, pour les soirées "oubli", les délires et surtout pour les 2 quatre fromages et la calzone ; Ginetti pour les discussions intéressantes, ses conseils sur la gestion du stress dans la vie et sa vision d'expat ; Jordan pour m'avoir écouté et conseillé avant la soutenance, pour ses questions pertinentes sur mon sujet, mais aussi pour les voyages instantanés dans le sud, même rue Sainte-Anne, où accent rime avec bonne humeur ; Prisca pour sa présence régulière et son analyse sur ce qui m'entoure, qui me permet encore d'aller de l'avant quand je bloque ; Alexandre L. pour sa folie cachée qui m'a toujours surpris et dont je ne me lasse pas ; Floria pour ses exclamations, nos soirées plaintes et nos discussions-débats ; Flora pour m'avoir reboosté quand je bloquais sur l'écriture avec cette dévotion que je connais si bien de toi ; Laura pour m'avoir fait rire entre deux morceaux de notre groupe préféré ; Océane pour les rires pendant nos longs coups

1. Qui aurait cru que j'allais prendre parfois l'accent normand avec un limougeot ?

2. Peut-être est-ce corrélé, non ?

3. Ne change pas meuf !

4. Y a des RER C encore à c't'heure là tu crois ?

5. D'une grande finesse.

6. "wagon lit" .. !

de téléphone-conseil ; Aurélien, et sa future femme Sabrina, pour les plaisirs de la vie qu'il ne faut jamais oublier et qu'ils maîtrisent si bien ; Marion A. pour son cours en cancérologie et ses conseils sur mes paragraphes qui en parlent ; Lucie D. pour les coins branchés de Paris, toujours au bon moment ; Cecilia pour avoir été la meilleure co-équipière que je pouvais espérer entre style et *empowerment* au sommet du Collège de France⁷ ; Nathan pour nos coups de mains au DFE, pour nos échanges sur la thèse et sur l'après-thèse, et pour nos discussions business en basses-fréquences ; Alexander pour m'avoir soutenu à l'INSEAD alors que nous nous connaissions si peu au départ ; Baron pour sa vision ouverte et belle du monde et les moments détentes à Orsay ; Lucile pour sa générosité et sa gentillesse ; Bruno pour son franc-parlé et son pragmatisme qui mettent toujours le sourire ; Élodie pour son accueil et sa bonne humeur belge ; Potier pour ses "vieux seeec" érudits qui m'ont remis le pied à l'étrier quand je me suis perdu dans les abysses de la thèse ; Émeline pour sa sympathie et ses questions toujours très pertinentes ; Guilhem (et Cynthia!) pour les belles soirées ensemble à repasser du Stupeflip ; Goirand pour les moments à parler musique ; Antoine L. pour être une personne en or ; Pierre Rousse pour les discussions psycho/philosophiques et sa sagesse ; Pierre Bonnet pour les discussions délirantes sur le RER B et nos souvenirs du Canada ; Robin pour les délires et sa bonne humeur internationale ; Cédric R. mon amour de filot ; Sullivan le plus beau magistérien, chercheur en devenir !

Une grosse pensée à Mylena, Diego C., Siena, Imad, Thib, Dimitri E., Jean S., Lucie D., Aliénor, Lucas M., Hugo T., Wassim, Thibault G., Simon C., Fred C., Vincent C., Hugo L. B., Eslam, Marie-Amélie, Chloé F.-P., Anais M., Adrien T., Édouard L., Natalia, Théo V., Umberto M., Léo A.S., Leonel, Constantin, Armine, Cédric K., Thomas V., Elsa A., Thomas A., Juliette F.-D., Émile H., Anthony L., Mohammed, Luca, Tristan, Antoine B., Théo J., Clément D., Charles-Joseph, Jérémy, Yann, Thomas P., Alexis D., Thibaut V., Antonin, Cansel, Chloé G., Zélie, Jean-Marie, Tom K., Philippe F., Andrea R., Dara, Marine T., Pierre Roux, Gianluca, Matteo, Guglielmo, Francine, Carl, Audrey, Perrine, Rudy, Denis L. et Vincent G., mais aussi à Mathilde, Marvin, Charlélie, Rémi, Syrielle, Fabrice, Magali, Florence, Richard, Patou, Jeannot, Marie-France, Pierrot, Jessica, Mika, Marcel, Jean-Marc, Estelle, Corine, Vincent P., Cathy, David, Véro, Anne, Nicole, Christine, Joelle, Pascal et tous les Deq', les Stali, Laurent, Muriel, Jane, Anna, Mimi, Coco, Léa, Thomas, Quentin ainsi que tous les Dupap', Augustin, Stacie et tous ceux que j'ai oubliés encore !

Merci aux amoureux de la science et à ceux qui transmettent cet amour. Merci au rock'n'roll, au métal, à la techno, à la musique toute entière. Merci à toi qui lis cette thèse⁸ et qui la fait revivre l'instant où tes yeux se posent sur ces lignes.

Enfin, une mention spéciale enfin est attribuée à Carlotta sans qui je n'aurais simplement pas terminé cette thèse et qui a été toujours là pour moi, sans relâche. Non saprei dirtelo in francese ora ma se non lo sai ancora, sei stata la più bella persona che ho incontrato in questi tre anni⁹. Questa tesi la devo a te.

J'aimerais finir par remercier mes parents et tout l'amour, réciproque, qu'ils peuvent donner à leur fils, car sans eux : pas d'éducation et pas de financement, donc pas d'études ; et pas d'études pas de master ; et pas de master pas de doctorat ; et pas de doctorat pas de pierre, aussi petite soit-elle, à l'édifice¹⁰. Vous m'avez rendu plus fort et je ne me suis jamais senti en manque de rien grâce à vous.

7. Qui sait, peut-être que nous re-travaillerons ensemble ?

8. Et qui t'es perdu dans les remerciements.

9. mERCI/GRaZiE.

10. et comme le veut la référence : "pas de pierre, pas de construction ; pas de construction, pas de palais ; pas de palais... pas de palais".

À ma grand-mère perdue en 2004,
À ma grand-mère perdue en 2019.

Chapitre 1

Introduction

LE cancer est un des défis majeurs du XXIème siècle. Plus qu'une maladie physique, il représente aussi une charge psychologique et émotionnelle pour le patient et son entourage. En 2018, le *Global Cancer Observatory* [IAR] dénombre plus de 18,6 millions de cas diagnostiqués du cancer avec 9,1 millions de morts à travers le monde la même année. Ceci fait du cancer le deuxième meurtrier de l'Homme après les maladies cardiovasculaires. Plus loin encore, le journal *The Lancet* le positionne comme la première cause de mortalité dans les pays à hauts revenus [DLR⁺19] et l'*Organisation Mondiale pour la Santé* prédit que sur la période 2008-2030, le nombre de nouveaux cas de cancer augmentera dans les pays à faibles revenus de 80%, soit le double de cas attendus pour les pays à hauts revenus.

Cette évolution dramatique est à contraster avec la baisse du taux de mortalité grâce aux progrès de la recherche et des études interdisciplinaires contre le cancer depuis ces 30 dernières années. Par exemple aux États-Unis, cette baisse est estimée à 26% entre 1991 et 2015 [SMJ18].

Toutefois, certaines tumeurs conservent encore de mauvais pronostics. En lice, les gliomes, qui représentent plus d'une tumeur primaire du Système Nerveux Central (SNC) sur deux [HBB04]. Ces tumeurs sont classées du grade I au grade IV par l'*Organisation Mondiale de la Santé*, selon des critères histologiques, génétiques et cliniques bien précis [LPR⁺16]. Si deux tiers des tumeurs du SNC sont de grade I, considérées comme bénignes et en général guéries par la chirurgie, toutes les tumeurs de grades supérieurs sont considérées comme incurables [OGX⁺16].

En pratique, les médecins utilisent majoritairement une thérapie multimodale avec un retrait chirurgical de la tumeur (exérèse), des irradiations ciblées voire de la chimiothérapie dans le cas le plus agressif : le glioblastome multiforme [CMAS08]. Cependant, pour les patients atteints de gliomes de hauts grades (II, III et IV), l'obstacle principal à une exérèse complète de la tumeur tient au fait que certaines cellules tumorales migrent bien au-delà des limites détectées par les techniques d'imagerie actuelles (IRM, scanner à rayons X). Par conséquent, le médecin ne peut retirer la totalité de ces cellules, ce qui entraîne par la suite une récurrence tumorale dans un second foyer du cerveau [GBBW03].

La compréhension de cette migration est donc fondamentale et nous proposons de l'améliorer par le biais de la modélisation mathématiques et des connaissances acquises ces dernières années dans un domaine en plein essor : la matière active.

En effet, depuis l'avènement des études interdisciplinaires dans les années 1950, des modèles mathématiques de cancers ont été établis à différentes échelles pour aider les médecins et mieux comprendre leurs mécanismes : échelle génétique [Mor58], moléculaire [Knu71], cel-

lulaire [LCJ19], tumorale [TG55, TCW⁺95, Mur02] et matricielle (environnement de la tumeur) [DFGF10]. Depuis 2000, pour aller plus loin que les *Hallmarks* du cancer de HANAHAN et WEINBERG [HW00] largement approuvés par la communauté scientifique, les modélisateurs considèrent la tumeur comme un système complexe. Ils tentent d’expliquer sa formation, son maintien ou son expansion en tenant compte des règles individuelles de ses agents, de l’environnement dans lequel ils sont et des interactions qu’il y a entre eux.

Sont alors apparus des modèles qui incorporaient des phénomènes à l’échelle microscopique comme les liaisons adhésives entre cellules, la prolifération ou encore la migration cellulaires. Cette migration cellulaire, d’importance majeure dans les gliomes de hauts grades, entre en jeu dans l’infiltration tumorale et sa modélisation est une piste prometteuse pour apporter un accompagnement aux médecins dans leur traitements [DKC⁺16].

Au laboratoire Imagerie et Modélisation en Neurobiologie et Cancérologie (IMNC), à Orsay, l’équipe Modélisation des Systèmes Biologiques (MSB) possède le savoir-faire nécessaire à la conception et à l’étude de tels modèles. Ses domaines de prédilection vont de la modélisation de données médicales et biologiques jusqu’à la physique mathématique dans le domaine des systèmes intégrables et de la physique statistique. Sa ligne directrice est le développement de modèles simples, mais souvent avec hétérogénéité spatiale et comportements collectifs non triviaux, qui puissent être comparés à des données expérimentales. Sur ce point, l’équipe a une affinité particulière pour les gliomes dont elle possède des données cliniques grâce aux collaborations avec certains hôpitaux français.

Selon cette démarche, cette thèse étudie les conséquences, à l’échelle d’une population de cellules ou d’une tumeur entière, d’un aspect de la migration qui concerne la cellule individuelle : la polarisation. Lorsqu’elle entame son déplacement dans le parenchyme cérébral, une cellule tumorale «choisit» une direction d’avancée et prend une forme allongée dans cette direction. Elle forme une protrusion munie de points d’ancrage à la matrice extra-cellulaire et se tracte dans leur direction, ramenant vers elle l’arrière de son cytosquelette. Elle conserve cette direction d’avancée quelque temps puis s’arrête. Le processus inverse, de dépolarisation, a lieu, et la cellule reprend une forme plus ronde, sans polarisation, avant de se remettre éventuellement en marche dans une autre direction. Nous verrons que les deux phénomènes suivants : persistance de la direction de déplacement (plutôt que changements incessants de direction), et allongement nécessaire pour la migration (plutôt que mise en marche immédiate même dans un environnement encombré), ont des conséquences quantitatives, notamment sur la répartition spatiale des cellules tumorales. Cette thèse fournit un modèle mathématique simple de la migration de cellules avec polarisation, sous la forme d’une équation de diffusion non linéaire. Par ailleurs, même si nous n’avons pas étudié cet aspect ici, la déformation des cellules a très probablement un impact majeur sur leur capacité à migrer dans un environnement encombré d’obstacles tel que le parenchyme cérébral. A contrario, dans les modèles de migration de cellules tumorales élaborés avant nos travaux, les cellules étaient considérées comme des “briques indéformables”. La prise en compte de ces propriétés cellulaires rend les modèles d’invasion plus réalistes, plus précis et plus fiables.

Pour y parvenir, cette thèse s’inspire des travaux initiés par P. TRACQUI, J. MURRAY et leurs collaborateurs durant les années 1990, considérant les tumeurs comme des systèmes continus qui peuvent être décrits par des équations différentielles [TCW⁺95, Mur02]. Elle s’inspire aussi de ceux d’A. DEUTSCH, H. FRIEBOES et leurs collaborateurs dans les années 2000 [DD05a], considérant les tumeurs comme des systèmes discrets pouvant être mimés par des automates cellulaires. Enfin, elle est influencée par les travaux antérieurs de l’équipe MSB

et ceux de C. PENINGTON, M. SIMPSON, W. ALT, A.B. SLOWMAN, E. KHAIN, et R. BAKER plus récemment [SEB16, ABD13, PKHL12, BS12, DABG09, KSSM07, Aub08, WFC⁺14, ADD12, SLH09] qui font le pont entre modèles discrets et leur traduction analytique dans la limite du continuum, descriptible par des équations maîtresses générant un ensemble d'équations aux dérivées partielles (EDP). Ces EDP, une fois résolues, nous donnent une prédiction quantitative du profil de densité de la population des cellules ou des différentes espèces du système, au cours du temps.

Cette littérature motive à trouver les réponses aux questions suivantes : peut-on affiner les prédictions de répartition spatiale des cellules tumorales ? À partir d'une règle simple portant sur le changement de forme des cellules individuelles, arrivons-nous à démontrer l'émergence d'un comportement collectif ? Lequel des deux comportements, invasif (avec des "échappées belles") ou grégaire, est-il favorisé et dans quels cas ? Cela passe par une approche à deux niveaux : un niveau microscopique, avec l'implémentation des règles individuelles des cellules tumorales ; et un niveau macroscopique, avec l'analyse globale de toute la tumeur.

À court terme, l'objectif, au delà de ce travail de thèse, est de confronter ces résultats à des cultures cellulaires *in vitro*. À long terme, c'est de fournir des modèles utilisables en pratique clinique par les neurochirurgiens, pour les patients atteints de ces gliomes de hauts grades dont le taux de survie à l'heure actuelle est encore trop désastreux.

Ce manuscrit de thèse est divisé en 3 chapitres accompagnés d'une conclusion. Dans le premier chapitre, un rappel à propos des enjeux est donné avec les connaissances actuelles sur le cancer de manière générale. Puis nous donnons quelques faits concernant les tumeurs et les gliomes plus spécifiquement. Enfin, nous abordons les cellules tumorales en général puis des propriétés que possèdent celles qui sont impliquées dans la formation des gliomes.

Dans le deuxième chapitre, nous donnons un état de l'art des approches pour modéliser les tumeurs, que nous classons en deux axes : les modèles assimilant les tumeurs à des systèmes continus et les modèles les considérant comme des systèmes discrets. La migration cellulaire est mise en relief. Nous donnons des exemples qui permettent de comprendre, pour chaque technique de modélisation, quels sont les avantages, les inconvénients et ce qu'elle nous enseigne pour la suite.

Dans le troisième chapitre, deux modèles de migration 1D et 2D sont présentés dans une approche multi-échelle. Par rapport aux modèles existants, ces modèles prennent en compte l'élongation et la polarisation des cellules pendant la migration, leur réorientation et les taux de changement entre ces deux états. Le comportement des cellules est analysé avec un modèle numérique, présentant un faible nombre d'agents (les cellules), et est ensuite traduit analytiquement en prenant la limite hydrodynamique—*i.e.* continue en espace—, permettant une obtention plus rapide des résultats du comportement d'un plus grand nombre d'agents.

En conclusion, nous reviendrons sur les points essentiels de nos résultats et sur les perspectives qui pourraient apporter des informations au médecin et se révéler utiles dans des expériences *in vitro* et *in vivo*.

Chapitre 2

Description multi-échelle d'une tumeur

*“Live another day,
Climb a little higher,
Find another reason to stay,
Ashes in your hands,
Mercy in your eyes,
If you’re searching for a silent sky.”*
— Dream Theater, Another Day.

Contents

2.1	Contexte sociétal	13
2.1.1	Le cancer aujourd’hui	13
2.1.2	Perception de la maladie et impact sur la société	15
2.1.3	Coût pour la société	15
2.2	Une première échelle : la tumeur	15
2.2.1	Historique des traitements, étymologies et définitions	16
2.2.2	Les défis actuels en termes de traitement	20
2.2.3	Tumeurs du SNC et gliomes	20
2.2.4	Gliomes : tumeur primaires	23
2.2.5	Diagnostics	26
2.2.6	Les thérapies en 2019	28
2.2.7	Gliomes : tumeurs secondaires	30
2.3	Des indices sur la formation des tumeurs	30
2.3.1	Tumeurs primaires : étiologie	30
2.3.2	Indices d’une récurrence	31
2.3.3	Comprendre les mécanismes impliqués dans la tumeur pour améliorer le taux de survie	34
2.4	Une seconde échelle : la cellule	34
2.4.1	De la cellule saine à la cellule tumorale	34
2.4.2	Formation des cellules tumorales	37
2.4.3	Migration cellulaire	42
2.5	Conclusions, synthèse et problématique	48

Ce chapitre est une introduction rudimentaire à la médecine oncologique et aux gliomes. Il vise à présenter les connaissances nécessaires au développement des modèles de migration cellulaire discutés dans les chapitres suivants. Il s’adresse donc plutôt aux modélisateurs des systèmes biologiques curieux de savoir les mécanismes impliqués dans les gliomes tant à l’échelle macroscopique (de la tumeur entière) qu’à l’échelle microscopique (les cellules tumorales). Pour cela, nous souhaitons d’abord rappeler la place que prend le cancer dans la société et plus particulièrement celui du cerveau ou du système nerveux central. Ensuite, nous ferons quelques rappels de biologie en prenant parfois le cas particulier des gliomes et enfin nous présenterons les connaissances actuelles sur les cellules eucaryotes en nous intéressant aux propriétés communes des cellules tumorales avec quelques exemples concernant les gliomes.

2.1 Contexte sociétal

Le 3 septembre 2019, une étude publiée dans le journal *The Lancet* [DLR⁺19] relate le résultat d’une analyse de données de la plus grosse cohorte jamais analysée à ce jour¹ pour une durée médiane de 9 ans et demi : le cancer est la 2ème cause de mortalité derrière les maladies cardiovasculaires sur l’ensemble des 5 continents mais la 1ère cause de mortalité si on ne considère que les pays à hauts revenus. L’amélioration des soins des maladies cardiovasculaires ainsi que les campagnes de sensibilisation aux facteurs aggravants font diminuer progressivement le taux global de mortalité lié aux maladies cardiovasculaires augurant une forte probabilité au cancer d’être la cause numéro 1 des décès mondiaux. Nous allons dans cette section montrer quelles sont les conséquences sur la société d’une telle maladie et montrer les moyens mis en place pour y faire face.

2.1.1 Le cancer aujourd’hui

En 2018, plus de 18,1 millions de nouveaux cas de cancer ont été recensés sur tout le globe et on estime à plus de 9,6 millions le nombre de décès liés au cancer. En 2018, en Europe, cela ne représente pas moins de 2,1 millions de décès avec plus de 182000 personnes rien que pour la France. Néanmoins, ces chiffres cachent des progrès technologiques : d’une part, sur le diagnostic souvent de meilleure qualité dans les pays développés, ce qui a pour effet d’augmenter la prévalence dans ces régions ; et d’autre part, sur les soins qui sont en amélioration puisque le taux de mortalité constaté aux États-Unis par exemple a baissé de 26% sur la période 1991-2005 [SMJ18]. Enfin, le nombre de survivants du cancer dans le monde a augmenté de manière substantielle pour atteindre plus de 16 millions de personnes aux États-Unis. Plus de 65% des adultes ayant reçu un diagnostic de cancer vivent au moins cinq ans après le diagnostic, et un nombre croissant de personnes vivent plus longtemps que cela.

Malheureusement cet effet reste contrasté par les risques accrus de maladies cardiovasculaires des patients ayant subis certains types de soins contre le cancer. On parle alors d’affections cardiovasculaires associées au cancer ou aux traitements anticancéreux. Depuis plusieurs années, un ensemble d’anticancéreux a été identifié comme amplificateur des risques cardiovasculaires (les anthracyclines, le trastuzumab, le bevacizumab et la radiothérapie thoracique par exemple). Bien que prenant en compte les facteurs déjà présents comme l’âge avancé, l’hypertension, le tabagisme et le diabète, les preuves de ces corrélations se cumulent [GW14, GH15, SG14, DNJ⁺05]. Dans la plupart des traitements modernes, un dysfonctionnement endothélial—c’est-à-dire des problèmes de régulation du tonus vasculaire liés aux fonctions des

1. Pour un total de 162534 participants âgés de 35 à 70 ans répartis dans 21 pays sur 5 continents.

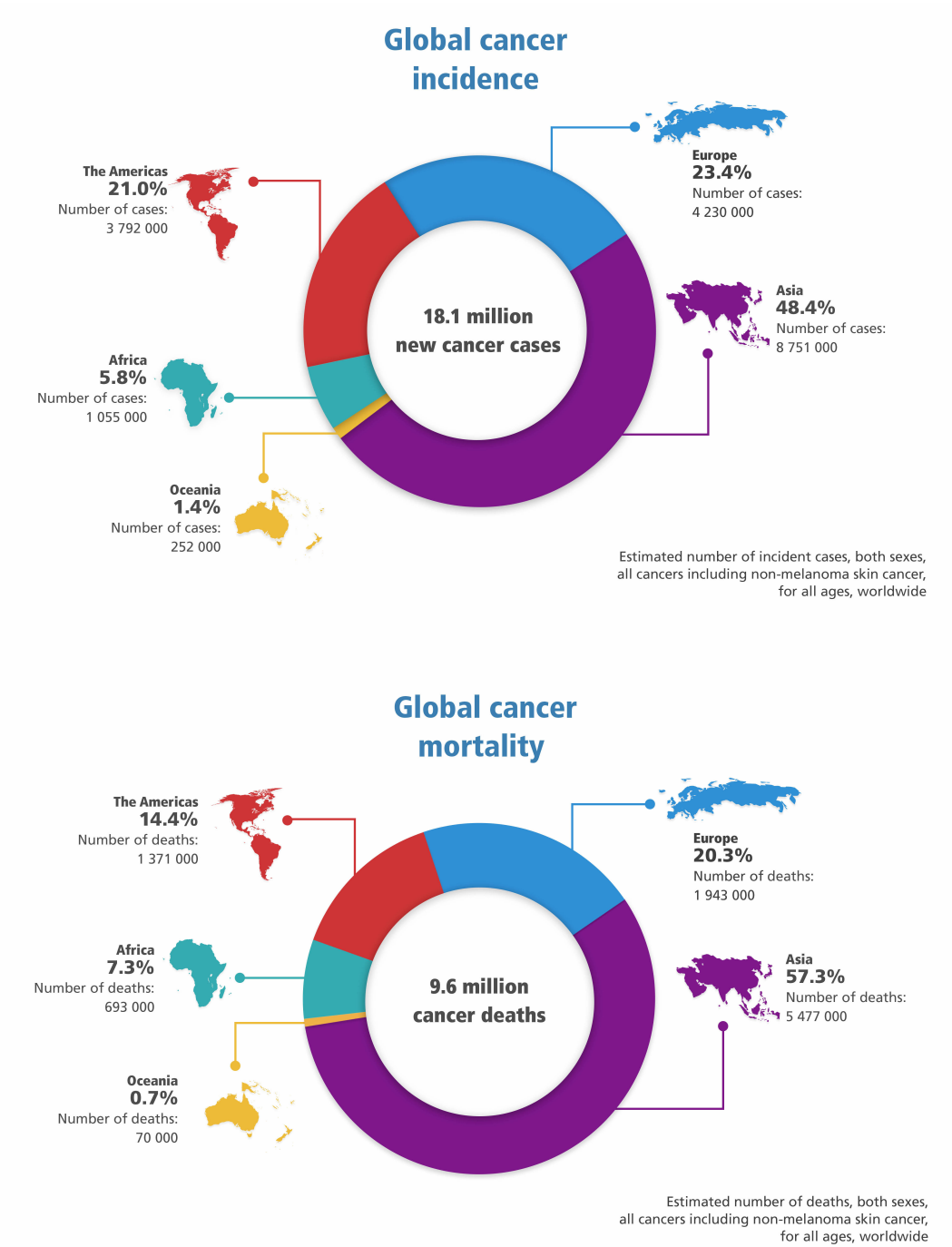


FIGURE 2.1 – [IAR] L'incidence globale et le nombre de décès lié au cancer par région du monde.

substances vasoactives, vasodilatatrices et vasoconstrictives—est constaté, provoquant ainsi une hypertension et une augmentation des événements cardiovasculaires.

2.1.2 Perception de la maladie et impact sur la société

Le cancer angosse les citoyens. En France, une étude réalisée par l’institut de sondage IPSOS a montré que plus de 7 français sur 10 pensent qu’ils seront atteints du cancer dans leur vie. Et pour cause, le taux de mortalité du cancer se situe bien devant les maladies cardiovasculaires² (51 % contre 40%). Devant la maladie d’Alzheimer, le cancer reste la maladie la plus crainte auprès des citoyens. En termes de soins, alors que seulement un français sur trois en est conscient, environ un cancer sur deux est guéri aujourd’hui grâce aux progrès de la médecine. Ce nombre est certainement à associer au nombre de consultations entre 2003 et 2016 qui a été multiplié par 5,6 (passant de 12 696 à 71 821). En revanche, bien que la majorité des français (91%) soient conscients de l’amélioration des soins face au cancer, 46% d’entre eux estiment ne pas y avoir accès en raison de problèmes d’égalité et 70% en raison de problèmes d’informations. Sur ce point le constat est clair : la sensibilisation et une amélioration de l’accès aux soins pourraient sauver chaque année 3,6 millions de personnes atteintes du cancer dans le monde.

Ajoutons deux remarques pour la communauté scientifique : 70% des français sont convaincus qu’avec plus de moyens, la recherche contre le cancer serait beaucoup plus efficace. Le budget de la recherche contre le cancer est pourtant difficile à établir. Si l’on ne prend en compte ni les plus grosses associations (36 millions d’euros par exemple pour *la Ligue*) ni les sous-branches des grands organismes de recherche qui se concentrent sur ce problème, alors nous pouvons simplement dire qu’actuellement, la France clôture le 3ème Plan Cancer, lancé en 2014 par François HOLLANDE dont l’enveloppe totale s’élève à 1,5 milliards d’euros pour la période 2014-2019 et dont les dépenses ne comprennent pas seulement de la recherche³.

2.1.3 Coût pour la société

Cela a évidemment un coût pour la société. Les dépenses totales liées au cancer en 2018 ont été estimées à 8 milliards d’euros : les dépenses hospitalières s’élevaient à 6 milliards d’euros (hors séances de radiothérapie réalisées dans le secteur libéral et hors dépenses des anticancéreux facturés en sus des groupes homogènes de séjours⁴ liées au diagnostic, au traitement ou au suivi des personnes atteintes de cancer) ; à cela s’ajoutent 2 milliards d’euros pour les anticancéreux, les thérapies ciblées et les immunothérapies [Ins19].

2.2 Une première échelle : la tumeur

Avant de parler de tumeur, rappelons brièvement l’origine du mot *cancer* et sa signification actuelle.

2. Attention toutefois : la France est le pays qui possède le meilleur service de soins des maladies du cœur en Europe d’après l’*Euro Heart Index* 2016. Un taux de maladies cardiovasculaires relativement bas explique ce résultat.

3. Les 4 axes de ce plan cancer sont : guérir plus de malades ; préserver la continuité et la qualité de la vie ; investir dans la prévention et la recherche ; optimiser le pilotage et les organisations de lutte contre les cancers.

4. Les groupes homogènes de séjours (GHS) sont des groupes définis par l’assurance maladie selon une classification de l’ensemble des patients ayant subi un séjour dans un hôpital privé ou public suivant leur maladie. Ils permettent de renseigner l’état sur les coûts et les dépenses de ces maladies.

2.2.1 Historique des traitements, étymologies et définitions

Les recherches en médecine paléopathologique ont démontré que bien avant l’Homme, les animaux préhistoriques étaient déjà atteints de tumeurs [Haj11]. Pour l’Homme, la première mention de maladie semblable à un cancer remonte environ en 3000 av. J.-C. avec les premiers manuscrits de médecine égyptiens dans le *Edwin Smith Papyrus* faisant état d’une grave maladie du sein incurable [Bre30]. Mille cinq cents ans plus tard le *Ebers Papyrus* référençait à son tour des maladies des tissus comme gras et mous touchant la peau, l’estomac, l’utérus ou le rectum. Les soins pour cautériser étaient effectués avec les outils de l’époque : des équivalents de scalpels, du sel et de la pâte d’arsenic [Ebb37]. Pendant des millénaires des soins alternatifs étaient utilisés en Asie et en Orient comme avec le cuivre, le fer, le sulfure, ou encore le mercure mis sous forme de pâte et administrés avec des breuvages concoctés à partir de toutes sortes de plantes et de fruits bouillis. Celui qui lui a donné l’appellation qu’on lui connaît aujourd’hui est le médecin grec HIPPOCRATE. Aux alentours de 400 av. J.-C., ses disciples et lui pensaient que le cancer était induit par des causes naturelles et non superstitieuses et ont constaté qu’un excès de sécrétions corporelles (sang, mucus, bile) à des âges avancés pouvait en être la cause. Les noms carcinoma et cancer sont alors nés du mot grec *karkinos*, *carcinus* qui signifie crabe ou écrevisse, en référence à l’apparence “avec des pattes” de la surface des tumeurs malignes, une fois coupées dans la longueur pour leur examen. Ce terme fut repris entre 25 av. J.-C. et 50 ap. J.-C. par CELSUS dans son encyclopédie *De Medecina* et sera conservé pendant les siècles suivants jusqu’à ce que GALIEN apporte le mot grec *oncos* pour toutes les formes de tumeurs quand *carcinus* sera spécifiquement associé aux tumeurs malignes [Cas31, Haj11]. Aujourd’hui l’étymologie de ces termes est encore utilisée dans la médecine contemporaine. La définition du cancer proposée par le CNRTL⁵ est la suivante : “*Tumeur maligne due à une multiplication anarchique des cellules d’un tissu organique*”. Cette définition nous dirige donc bien vers deux concepts fondamentaux qui fondent notre étude : les cellules et la tumeur.

2.2.1.1 Une description actuelle

D’un point de vue biologique, une convention largement adoptée par la communauté scientifique a été établie [HW00]. Elle a été rédigée en 2000 et mise à jour en 2011 [HW11], par D. HANAHAN et R.A. WEINBERG. Elle définit 6 principales caractéristiques du cancer. Leur constat est le suivant : quand les cellules tumorales évoluent vers l’état néoplasique—c’est-à-dire vers l’état pour lequel il y a une prolifération anormale des cellules dont les fonctions sont inadaptées à l’organisme et les structures sont bien différentes des cellules saines—, elles intègrent peu à peu des propriétés pathogènes qui les conduisent vers la tumeur maligne. La majorité des modèles préexistants restaient réductionnistes en considérant l’équation “tumeur = amas de cellules en prolifération”. Or dans une description plus aboutie de la tumorigénèse, les cellules saines ne peuvent être vues comme des agents passifs. Elles jouent elles aussi un rôle, au sein du stroma, dans les capacités qui s’intègrent peu à peu pour la formation de la tumeur et c’est justement cette idée qui a été à la base de ce changement de paradigme. Selon eux, il fallait prendre en compte la totalité des acteurs présents dans le microenvironnement de la tumeur.

Dans l’ordre chronologique ces propriétés pathogènes sont :

L’autosuffisance en facteurs de croissance

5. Centre National de la Ressource Textuelle et Littéraire, sur le site : <https://www.cnrtl.fr/definition/cancer>.

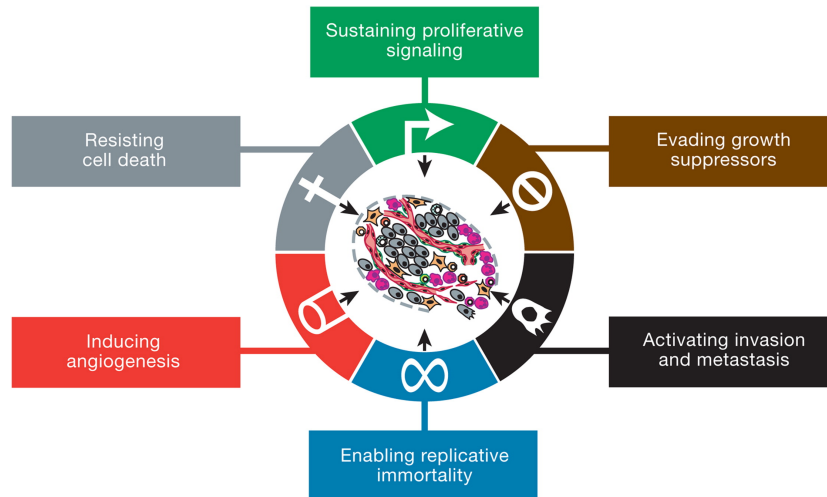


FIGURE 2.2 – [HW11] Les *Hallmarks* du cancer et un schéma simplifié des processus cités.

Un des traits les plus fondamentaux du cancer est la capacité des cellules à maintenir une prolifération chronique. Pour les tissus sains, il y a un contrôle de la production et de l'émission de signaux de croissance et de division dans les tissus sains qui assure l'homéostasie du nombre de cellules et son architecture.

L'insensibilité aux facteurs inhibiteurs de la croissance

Dans un tissu sain, de multiples signaux anti-prolifératifs viennent maintenir la quiescence cellulaire et l'homéostasie du tissu : inhibiteurs de croissance solubles et inhibiteurs "immobilisés" présents soit dans la matrice extra-cellulaire (la matrice qui constitue l'environnement des cellules, détaillé en section 2.2.1.2), soit sur les surfaces des cellules adjacentes. Ces signaux, tout comme les facteurs de croissance, se fixent sur des récepteurs transmembranaires couplés à des voies de signalisation intracellulaires. Pour les cellules tumorales, il y a une insensibilité aux facteurs qui viennent normalement limiter la croissance quand un surnombre de cellules est présent.

L'évasion de l'apoptose

Une réponse à la transformation associée à un stress, tel l'impossibilité de réparer l'Acide DésoxyriboNucléique (ADN) d'une cellule, la prolifération non contrôlée ou le détachement de la matrice, est la mort cellulaire par apoptose. Dans le cancer, la balance entre cellules proliférées et cellules mortes qui maintiennent normalement le tissu sain, sont perturbés. Pour déclencher l'apoptose, il y a un facteur intrinsèque et un facteur extrinsèque. Les premiers s'activent quand les stimuli proviennent de l'extérieur de la cellule alors que les seconds intègrent et coordonnent les signaux qui proviennent de la partie intra-cellulaire. Les cellules tumorales développent alors une série de stratégies pour limiter ou pour échapper au déclenchement de l'apoptose. La plus commune est la perte de la protéine p53, connue pour être le gardien de la stabilité du génome.

La néo-angiogénèse

Comme dans les tissus sains, les cellules tumorales ont besoin de nutriments et d'oxygène, ainsi que d'une capacité à éliminer les déchets métaboliques et le dioxyde de carbone. Dès que la tumeur augmente, les niveaux d'oxygène intratumoraux diminuent et le centre de la masse tumorale devient hypoxique (en manque d'oxygène), ce qui entraîne une régulation du facteur de l'hypoxie (HIF1). Une cible importante de la transcription HIF1 est le facteur de croissance

VEGF, qui induit la néovascularisation (une nouvelle apparition de microvaisseaux) des tumeurs et leur permet de croître au-delà des limites dimensionnelles imposées par la diffusion de l'oxygène. Cette nouvelle vascularisation tumorale se caractérise par une germination capillaire précoce, des ramifications tordues et excessives avec des vaisseaux qui se déforment et se dilatent, un débit sanguin irrégulier, des microhémorragies, des taux anormaux de prolifération des cellules endothéliales et une apoptose. Le VEGF est présent dans presque tous les types de tumeurs et présente une concentration élevée autour des vaisseaux sanguins tumoraux et des régions hypoxiques. Les récepteurs VEGF se trouvent dans les vaisseaux sanguins à l'intérieur ou à proximité de la tumeur.

L'invasion et les métastases

Au cours de son développement, la cellule montre des altérations associées à sa forme, à ses interactions avec les autres cellules et à ses interactions avec la matrice extra-cellulaire. Ces altérations augmentent son caractère invasif puisqu'elle évolue différemment dans son environnement et reste de moins en moins confinée. Des cellules tumorales migrent alors vers d'autres régions que celle où la tumeur était encapsulée : c'est la métastase. Cette migration métastatique reste encore mal comprise puisqu'on ne sait pas encore bien comment elles le font et quand elles le font en groupe ou individuellement. Nous essaierons de définir quelques propriétés des métastases en section 2.3.1.1.

Le potentiel répliatif illimité

Toute cellule saine a un cycle de vie bien défini. Les cellules tumorales elles, font feu de tout bois en ôtant cette capacité à mourir. On parle alors de sénescence, puisqu'en plus de cela, cette propriété répliatrice est irréversible. Cette sénescence est associée à la longueur des télomères qui se raccourcissent progressivement dans chaque cycle cellulaire différencié jusqu'à la perte de l'extrémité de l'ADN. Ceci inhibe l'expression de la télomérase, qui est normalement associée à cette mortalité.

Ces propriétés constituent une définition globale du cancer et sont toutes générées par un mécanisme défaillant : l'instabilité génomique.

2.2.1.2 Quelques rappels généraux sur les tumeurs et leurs noms

L'environnement de la tumeur.

Le *stroma* est la somme des :

- cellules conjonctives (les fibroblastes ou les myofibroblastes) ;
- capillaires néoformés (issues de la néoangiogénèse) ;
- fibres extra-cellulaires (les fibres collagène et élastiques).

Il a un rôle de soutien (c'est une charpente fibreuse) et de nutrition (celle-ci participe globalement à l'angiogénèse).

La *matrice extra-cellulaire* elle, est composée principalement de glycoprotéines et de sucres. C'est un ensemble macromoléculaire de support et de ravitaillement dans lequel baignent les cellules.

Son rôle est élémentaire dans l'homéostasie tissulaire et se trouve très fortement remaniée dans les tissus tumoraux. Ce remaniement se fait via la production de métalloprotéases par les cellules tumorales et les cellules du stroma, qui induisent la dégradation de la matrice extra-cellulaire. Ce processus est indispensable pour que la cellule tumorale puisse envahir

son environnement. Dans ce réseau enchevêtré très dense, se logent des facteurs de croissance produits par le stroma et les cellules tumorales. La matrice extra-cellulaire a donc une fonction de “réservoir” de facteurs de croissance. Ainsi, lorsque le processus migratoire tumoral débute, il détruit via ce que l’on appelle des *protéases* les zones de la matrice extra-cellulaire à travers lesquelles les cellules passent, ce qui libère les facteurs de croissance qui participent alors à l’activation du processus invasif et migratoire. Elle a enfin un rôle dans la régulation des cellules souches [MLL⁺16].

Globalement, trois effets sont présents dans le contact entre la matrice extra-cellulaire et les cellules tumorales,

- l’envoi des signaux de survie et de prolifération via des *intégrines* ;
- l’influence dans les mécanismes de résistance aux traitements ;
- l’influence dans le processus de migration-invasion-métastases.

Au delà d’une certaine taille (d’environ quelques millimètres), les foyers tumoraux provoquent une adaptation de leur micro-environnement cellulaire et extra-cellulaire, ce qui suscite souvent une réaction de l’hôte.

Tumeurs bénignes et tumeurs malignes. Malgré les difficultés cliniques et parfois histologiques de détermination d’une tumeur bénigne et d’une tumeur maligne, il est possible de distinguer les deux grâce à une première approche simplifiée :

Tumeurs bénignes	Tumeurs malignes
Bonne limitation (encapsulée)	Mauvaise limitation (pas d’encapsulation)
Croissance lente et localisée	Invasion et destruction des tissus voisins
Refoulement des tissus voisins	Nécroses et hémorragies
Bien différenciée	Perte du caractère de différenciation
Noyau régulier	Pléomorphisme
Augmentation discrète du rapport Azote/Carbone	Rapport Azote/Carbone élevé
Mitoses rares ou inexistantes	Mitoses fréquentes et anormales
Pas de récidives si l’exérèse est totale	Récidives locales
Pas de métastases	Métastases

Nous noterons un point utile pour la suite : le *pléomorphisme* signifie le changement de la taille et de la forme des cellules (membrane et/ou du noyau) suivant les conditions du milieu.

Une nomenclature des suffixes des tumeurs existe, issus du CoPath⁶, rangés du moins dangereux au plus dangereux :

- **ome**, du grec *-ôma* (*,-ome, -oma*), signifiant maladie, corps, tumeur ou encore tuméfaction, est utilisé pour nommer les tumeurs bénignes (adénome -hypophysaire, méningiome). Quelques exceptions subsistent cependant (par exemple les lymphomes et les mélanomes qui sont des tumeurs malignes) ;
- **matose** désigne la présence de tumeurs multiples ou diffuses (angiomatose, leiomyomatose, adénomatoses) ;
- **carcinome** du grec *karkinôs* (déjà vu en intro) désigne une tumeur maligne épithéliale (ex. : adénocarcinome) ;
- **sarcome** du grec *sarks* (*, sarkos*) signifiant la chair, désigne une tumeur maligne conjonctive (ex. : gliosarcome, fibrosarcome) ;

6. Définition du Collège Français des pathologistes, sur l’Université Médicale Virtuelle des Francophones : <http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/>.

- **blastome** du grec blastos blasto-, -blaste, germe, immature, qui a un rapport avec le développement embryonnaire désigne une tumeur embryonnaire (ex. : glioblastome ou neuroblastome).

Une partie de ces suffixes sera utilisée dans la suite.

2.2.2 Les défis actuels en termes de traitement

En matière de traitement, les cancers ne sont pas tous égaux. Les quatre cancers les plus meurtriers sont le cancer du poumon, le cancer du sein, le cancer de la prostate et le cancer colorectal ; et pourtant les trois derniers cités restent parmi les cancers les mieux soignés (en France les taux de survie à 5 ans entre 2005 et 2010 constatés étaient de : 94% pour la prostate, 88% pour le sein et 60% pour le côlon-rectum, hommes et femmes confondus⁷).

Cela témoigne de deux choses :

- soit les préventions ne sont pas assez bonnes et le dépistage—et par conséquent le traitement—ne sont pas effectués à temps pour guérir les patients. De ce côté, des chiffres dramatiques en France dévoilent que 4 cancer sur 10 pourraient être soignés si la prévention était mieux réalisée. Des progrès sont donc à faire de ce côté là, ce qui est d’ailleurs, comme évoqué plus haut, l’objectif du 3ème plan cancer ;
- soit le traitement de certains cancers ne permet pas aujourd’hui d’atteindre des taux élevés de survie à 5 ans et la question est “pourquoi?”.

À cette dernière remarque, les tumeurs du système nerveux central (noté SNC dans la suite) sont de mauvaises élèves. En effet, bien que le classement en incidence soit faible (17ème sur l’ensemble des cancers recensés [IAR]), dans le cas où les tumeurs sont malignes le taux de survie à 5 ans est lui d’1 personne sur 2 (cf. figure 2.3⁸). Pire, la durée de vie moyenne pour les patients atteints d’un glioblastome (le plus haut grade des tumeurs du SNC) peut descendre quant à elle à 14,6 mois avec un taux de survie à 5 ans inférieur à 3% (cf. figure 2.4).

Ces pronostics nous encouragent à comprendre pourquoi la chance de survie est aussi faible et comment il nous est possible à l’heure actuelle de les améliorer. Dans cette démarche, nous allons porter notre analyse sur le cas particulier des tumeurs du cerveau appelées *gliomes*.

2.2.3 Tumeurs du SNC et gliomes

2.2.3.1 Composition cellulaire du SNC

Le tissu du SNC est composé de deux types de cellules :

Les neurones. Ils sont formés de dendrites (plusieurs milliers) et d’un seul axone (cf. figure 2.5), ils sont capables de contenir un signal électrique transmissible de proche en proche pour l’influx nerveux grâce à leur synapses ; un tiers de leur axone est recouvert d’une gaine de myéline, fabriquée par des oligodendrocytes dans le SNC, et par les cellules de SCHWANN dans le système nerveux périphérique (cf. figure 2.6).

Les cellules gliales. Leur effectif est plus élevé que les neurones, et elles sont toutes réparties dans la *neuroglie*. Leur rôle est nécessaire au bon développement des neurones et au maintien

7. Étude de l’INCa sur le site : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Surveillance-epidemiologique-des-cancers/Estimations-de-l-incidence-de-la-mortalite-et-de-la-survie/Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-France-metropolitaine-diagnostiquees-entre-1989-et-2010-suivies-jusqu-en-2013>.

8. Cette version était publiée sur le site de l’OMS mais n’est plus accessible.

Tumour (WHO Grade)	Typical location	Age at clinical manifestation (% of cases)			Five-year survival (% of patients)	Genetic alterations
		0-20 yrs	20-45 yrs	>45 yrs		
Pilocytic astrocytoma (Grade I)	Cerebellum, optic nerve	74	20	6	>85	<i>NF1</i> (neurofibromatosis cases)
Low grade diffuse astrocytoma (Grade II)	Cerebral hemispheres	10	61	29	>50	<i>p53</i> mutation
Glioblastoma (Grade IV)	Cerebral hemispheres	3	25	72	<3	<i>EGFR</i> amplification, <i>PTEN</i> mutation, <i>p16</i> deletion, LOH chromosome 10
Oligodendroglioma (Grade II/III)	Cerebral hemispheres	8	46	46	>50	LOH 1p, 19q
Ependymoma (Grade II)	Ventricles, spinal cord	37	38	25	<30	<i>NF1</i> (spinal tumours)
Medulloblastoma (Grade IV)	Cerebellum	74	23	3	>50	Isochromosome 17, <i>MYC</i> amplification, <i>PTCH</i> , <i>beta-catenin</i>
Neuroblastoma (Grade IV)	Abdomen	>95			>90 (<1 yr old) 20-50 (>1 yr)	LOH 1p, 11q, <i>MYCN</i> amplification, trisomy 17q

FIGURE 2.3 – [LPR⁺16] Tableau répertoriant la localisation de la tumeur, la fourchette d’âge dans laquelle le patient se situait une fois la tumeur détectée, le taux de survie à 5 ans et les altérations génétiques associées, pour les tumeurs cérébrales.

Reference	[22]	[23]	[91]	[92]	[24]
Region	USA	Europe	USA	Spain	Austria
Surveillance	CBTRUS	EUROCARE	SEER	GCR	ABTR
Years	1995–2011	2000–2002	1990–1997	1994–2005	2005–2010
Ages (years)	0–75+	15–99	18–70+	0–92	0–75+
Number of subjects	72,111	58,644	21,473	493	3983
5-year survival rate (95% CI)					
All CNS tumors					
Behavior					
Non-malignant	91.9	85.0			97.4
Malignant	34.2	19.9	28	15.3	
Histological type					
Pilocytic astrocytoma	94.1	80.5	93	15.5	
Diffuse astrocytoma	47.4		43	15.5	
Anaplastic astrocytoma	27.3	15.8	30	15.5	
Glioblastoma	5.0	2.7	3		
Oligodendroglioma	79.5	67.2	79		
Anaplastic oligodendroglioma	52.2	31.5	46		
Ependymal tumors	83.3		70	42.7	
Oligoastrocytic tumors	61.1		62		
Malignant glioma, NOS	45.1		31		
Neuronal & mixed neuronal-glial tumors	76.7				
Embryonal tumors	61.2			33.4	
Medulloblastoma	71.7	44.9	68		
Primitive neuroectodermal tumors	49.1	44.9			
Atypical teratoid/rhabdoid tumors	27.4				
Other embryonal histologies	53.4				
Meningioma	65.4	88.7			
Lymphoma	29.3				

CBTRUS: Central Brain Tumor Registry of the United States; EUROCARE: European Cancer Registry-based study on survival and care of cancer patients; SEER: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program; GCR: Girona Cancer Registry; ABTR: Austrian Brain Tumour Registry; NOS: not otherwise specified.

FIGURE 2.4 – [PBG⁺16] Tableau répertoriant le taux de survie à 5 ans pour différentes populations atteintes de tumeurs du SNC. Le tableau rassemble les données des sources des différentes populations [OGX⁺16][SML⁺12][BSSS03][FRVPB⁺11][WWW⁺14] renommées respectivement [22] [23] [91] [92] [24].

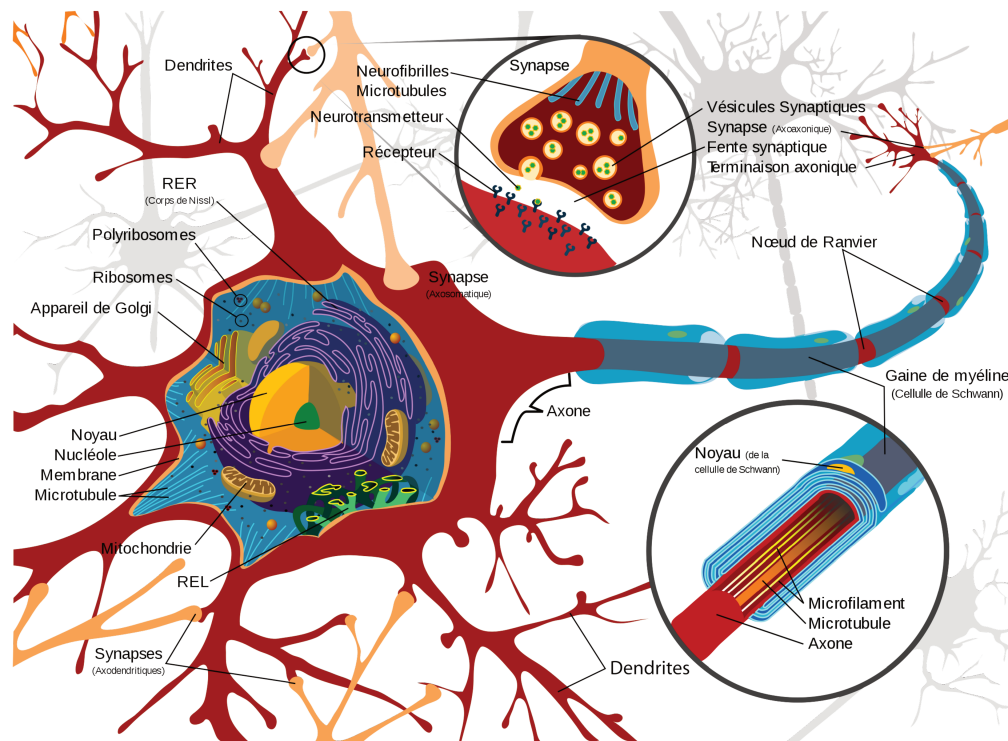


FIGURE 2.5 – Anatomie d'un neurone - ©(auteur : LadyofHats pour Wikipedia).

des neurones matures. Elles peuvent communiquer de façon complémentaire aux neurones et sont capables de s'adapter aux changements d'environnement cellulaire et extra-cellulaire dans le système nerveux central [BPD01]. Leur taille est plus petite que celle des neurones.

Ensuite il y a la neuroglie [GBFB17], dans laquelle on distingue (cf. figure 2.6) :

La microglie. Elle provient des monocytes. Ces cellules ont une fonction d'épuration et de phagocytose dans le SNC.

La macroglie. Elle englobe oligodendrocytes et astrocytes.

Les *astrocytes* assurent de nombreuses fonctions : ils envoient des prolongements terminaux qui enveloppent les membranes basales des capillaires, des neurones et des synapses ; ils forment les membranes gliales limitantes externe et interne du SNC ; ils jouent un rôle dans le métabolisme de certains neurotransmetteurs comme l'acide γ -amino-butyrique (le GABA, principal neurotransmetteur chez les mammifères), la sérotonine, le glutamate ; ils régulent la concentration en potassium de l'espace extra-cellulaire ; ils réalisent des cicatrices gliales dans les régions altérées du cerveau ; ils contiennent une protéine gliale acide et fibrillaire (le GFAP), qui est un marqueur des astrocytes ; ils sont pourvus d'une glutamine synthétase, un autre marqueur biochimique des astrocytes ; et ils peuvent être identifiés par des anticorps monoclonaux.

Les *oligodendrocytes* assurent la myélinisation du SNC, c'est-à-dire qu'elles entourent les axones de gaines de myéline dans le but d'améliorer la propagation de l'influx nerveux, limitée à un maximum de 50 axones par oligodendrocyte [BPD01] (cf. figure 2.6).

Notons que rien que pour le cerveau, qui fait partie du SNC, on compte environ 10^{11} cellules [GBFB17].

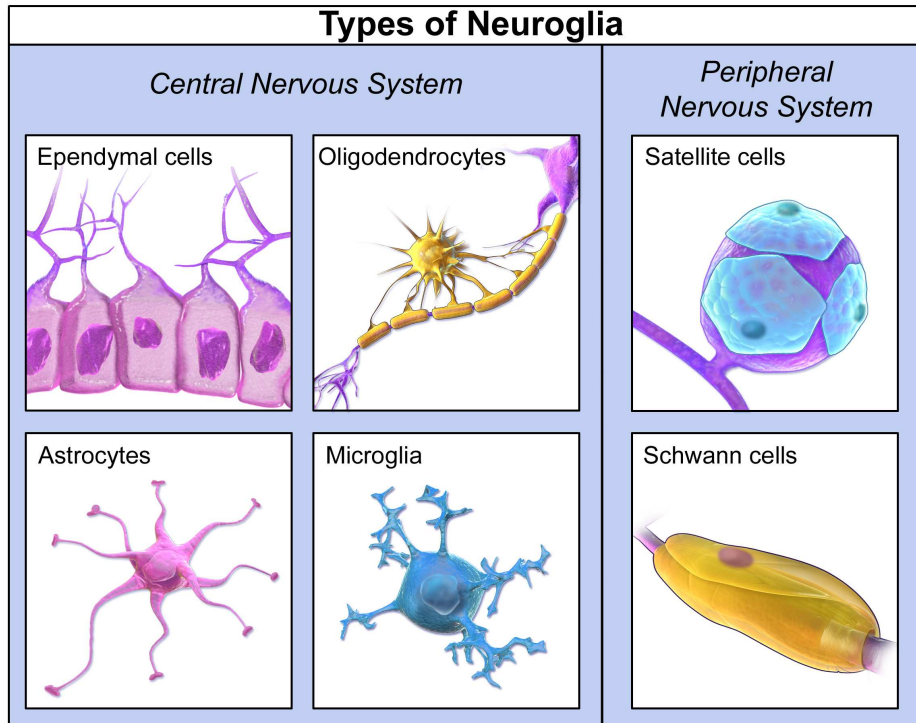


FIGURE 2.6 – [Bla14] Différents types de cellules gliales.

2.2.4 Gliomes : tumeur primaires

Les tumeurs cérébrales primaires les plus courantes, c'est-à-dire celle dont l'origine ne provient pas d'un autre organe, sont issues des cellules gliales et sont ainsi appelées *gliomes*. Il s'agit d'au moins 51% des tumeurs cérébrales primaires [HBB04].

2.2.4.1 Classification OMS

Dans le cadre des tumeurs encéphaliques primaires non métastatiques, il est possible d'introduire des critères portant sur l'agressivité, la localisation (par exemple lobe frontal), l'histopathologie ainsi que la géométrie. Un premier tri avait été fait par RINGERTZ en 1950. Bien plus tard, en 2007, en recoupant les travaux déjà existants de ST ANNE-MAYO et ceux de RINGERTZ, l'OMS⁹ publia une classification des gliomes en 4 grades selon leur degré de malignité. Depuis 2016 [LPR⁺16], elle a aussi rajouté des informations complémentaires concernant la génétique des tissus. Depuis, ces grades, classés de I à IV du moins malin au plus malin, servent de convention aux médecins pour des aspects cliniques, histologiques et (maintenant) génétiques. La figure 2.7 regroupe un extrait des grades de tumeurs du SNC.

Les gliomes On constate aujourd'hui que sur une population comme celle des États-Unis, le nombre de cas malins est de 1 sur 3 (cf. figure 2.8).

Dans le système nerveux central SNC et le système nerveux périphérique SNP, nous pouvons décrire quelques types de gliomes communs [GBFB17, LPR⁺16]. D'une part, il y a les gliomes supratentoriels :

9. Organisation Mondiale pour la Santé, ou *WHO* en anglais pour *World Health Organization*.

WHO grades of select CNS tumours	
Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumours	
Diffuse astrocytoma, IDH-mutant	II
Anaplastic astrocytoma, IDH-mutant	III
Glioblastoma, IDH-wildtype	IV
Glioblastoma, IDH-mutant	IV
Diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant	IV
Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	II
Anaplastic oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	III
Other astrocytic tumours	
Pilocytic astrocytoma	I
Subependymal giant cell astrocytoma	I
Pleomorphic xanthoastrocytoma	II
Anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma	III
Ependymal tumours	
Subependymoma	I
Myxopapillary ependymoma	I
Ependymoma	II
Ependymoma, <i>RELA</i> fusion-positive	II or III
Anaplastic ependymoma	III
Other gliomas	
Angiocentric glioma	I
Chordoid glioma of third ventricle	II
Choroid plexus tumours	
Choroid plexus papilloma	I
Atypical choroid plexus papilloma	II
Choroid plexus carcinoma	III
Neuronal and mixed neuronal-gliial tumours	
Dysembryoplastic neuroepithelial tumour	I
Gangliocytoma	I
Ganglioglioma	I
Anaplastic ganglioglioma	III
Dysplastic gangliocytoma of cerebellum (Lhermitte-Duclos)	I

FIGURE 2.7 – [LPR⁺16] Une partie du tableau répertoriant les grades des tumeurs du SNC selon la classification OMS. Cette partie concerne en particulier les gliomes.

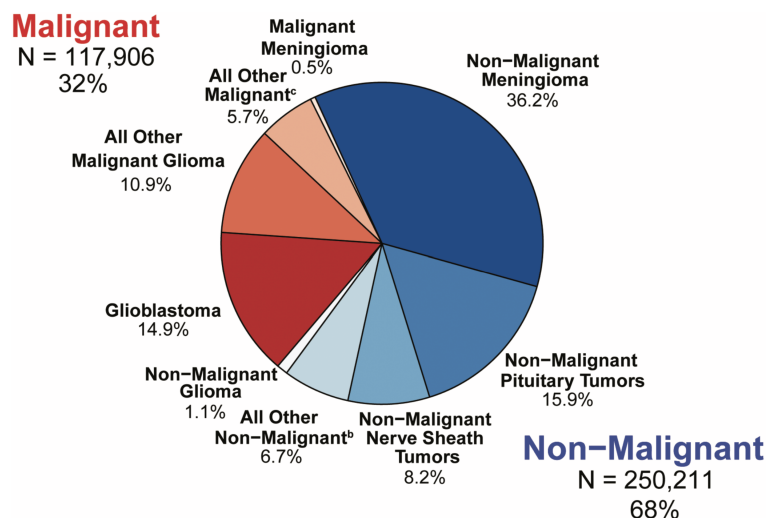


FIGURE 2.8 – [OGX⁺16] Répartition des tumeurs du SNC et du cerveaux sur une cohorte de $N = 368117$ personnes, sur la période 2009-2013.

- *Les glioblastomes multiformes (grade IV)* : notés GBM, ils sont les tumeurs primaires que l'on retrouve le plus (ils représentent 55% des gliomes rencontrés et leur incidence totale est de 3 pour 100 000) ; c'est une tumeur astrocytaire maligne rapidement fatale car elle est très infiltrante ; habituellement rencontrée dans les lobes frontal ou temporal et les ganglions basaux, elle traverse souvent la ligne médiane par le corps calleux (on parle de gliome papillon, c'est-à-dire réparti des deux cotés de l'axe avec croissance de chaque côté qui fait penser aux ailes d'un papillon lors d'une image 2D). La structure depuis son foyer est : un cœur nécrosé au centre, des cellules quiescentes autour (détectables plus difficilement), des cellules en prolifération sur la couche du dessus (encore moins détectables).
- *Les astrocytomes (grade I à III)* : ils représentent 20% des gliomes et sont histologiquement bénins quand ils sont de grade II ; ils infiltrent de façon diffuse la substance blanche hémisphérique ; ce sont les gliomes les plus fréquents de la fosse postérieure chez l'enfant.
- *Les oligodendrogliomes (grade II à III)* : ils représentent 5% de tous les gliomes ; ils évoluent lentement et sont relativement bénins ; ce sont les tumeurs les plus fréquemment rencontrées au niveau du lobe frontal ; ils présentent des calcifications dans 50% des cas ; leurs cellules ont l'aspect "d'oeufs au plat" (on parle d'halos périnucléaires).
- *Les kystes colloïdes du troisième ventricule (grade II)* : ils représentent 2% des gliomes intracrâniens ; ils sont d'origine épendymaire et s'observent au niveau du foramen interventriculaire ; un obstacle ventriculaire suffit à provoquer une hypertension intercrânienne et entraîner des céphalées positionnelles, des pertes de conscience complètes et brèves ou une mort subite.

D'autre part, les gliomes infratentoriels et intraspinaux [GBFB17, LPR⁺16] :

- *Les épendymomes (grade I à III)* : ils représentent 5% des gliomes, 60% sont infratentoriels (40% sont en fait supratentoriels) ; ce sont les gliomes les plus fréquents de la moelle épinière (60% des cas) ; troisième tumeur par ordre de fréquence au niveau de la fosse postérieure chez les enfants et les adolescents.

- *Les papillomes des plexus choroïdes (grade II ou III)* : ils représentent 2% des gliomes ; ils sont historiquement bénins ; ils constituent une des tumeurs les plus fréquentes chez les patients de moins de 2 ans ; par ordre décroissant de fréquence : quatrième ventricule, troisième ventricule et ventricules latéraux ; ils présentent un excès de production de liquide céphalo-rachidien qui peut générer de l'hydrocéphalie.
- *Les gliomes du tronc cérébral (grade I)* : ce sont habituellement des astrocytomes pilocytiques ; ils entraînent souvent une paralysie des nerfs crâniens.

Les gliomes de grade I sont bénins. Leurs structures sont relativement bien encapsulées, facilitant leurs soins. La transition anaplasique des gliomes astrocytaires de grade II est quasi-inévitable et conduit à une mutation génomique qui élève le grade de la tumeur au rang III puis IV en déclenchant des processus d'angiogénèse.

En définitive, hormis dans le cas bénin, les tumeurs deviennent infiltrantes par mutations successives. C'est pourquoi les oncologues s'intéressent particulièrement aux astrocytomes anaplasiques et aux glioblastomes multiformes qui sont les stades que finissent par atteindre les gliomes.

2.2.5 Diagnostics

Symptômes Le premier et le plus apparent des diagnostics est l'apparition des symptômes. Dans cette liste on trouve : maux de têtes intenses surtout le matin et ce même sous anti-inflammatoires ; problèmes d'élocution ; problème de logique et psychomoteurs ; troubles convulsifs ; augmentation de la pression intracrânienne ; somnolence ; nausées ; état légèrement végétatif. Ces symptômes peuvent être plus spécifiques suivant l'âge et la zone touchée.

Grâce aux handicaps causés on peut remonter à l'emplacement de la tumeur. Si celle-ci est dans :

- le lobe frontal, elle peut causer des changements d'humeurs et de comportement ; un odorat ou une vue modifié(e) ; un manque ou un surplus de motivation ; des capacités mentales et de la mémoire réduites ; une paralysie du corps.
- le lobe pariétal, elle peut engender une mauvaise élocution ; des problèmes pour écrire, dessiner ou nommer ; un manque de reconnaissance ; et des troubles visuo-spatiaux.
- le lobe occipital, elle peut provoquer une perte de vision partielle ou complète ; une vision trouble ou coupée ; des illusions ou des hallucinations.
- le lobe temporal, elle peut causer des problèmes de compréhension et de langage ; rendre agressif et raccourcir la mémoire à court-terme.

Une fois cette étape atteinte, un examen de confirmation de la maladie doit être effectué. Montrons une liste non exhaustive des techniques d'observation accessibles aujourd'hui qui permettent par exemple aux modélisateurs de confronter leur modèles à une réalité biologique.

Imagerie médicale pré et post-traitement Citons les deux techniques les plus utilisées aujourd'hui.

L'IRM. (Imagerie par Résonance Magnétique) Elle inclut toutes les formes d'imagerie faisant intervenir de la RMN (Résonance Magnétique Nucléaire). Comme chaque partie de l'organe ciblé (composé de ses tissus, des parties osseuses, des parties liquides et des parties grasses) est chargé différemment en protons, il s'agit de faire résonner les noyaux contenus à différentes proportions dans les différents matériaux à observer, à l'aide d'un champ magnétique. Suivant la densité, un temps caractéristique de résonance est alors obtenu, créant des

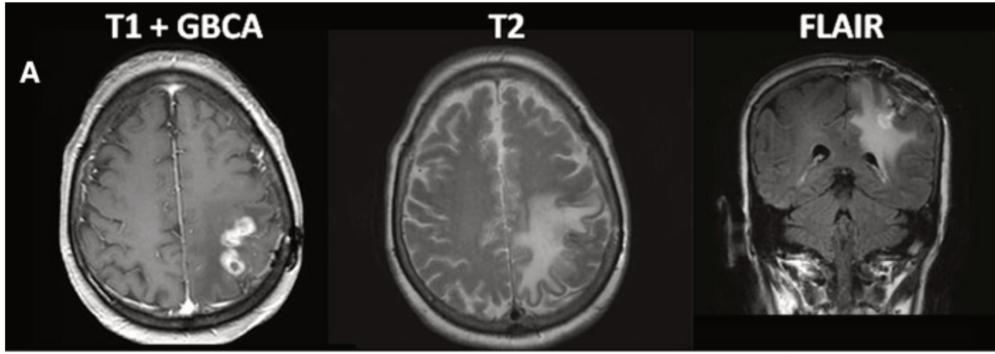


FIGURE 2.9 – [TDKN11] Un exemple d’image IRM en pondérée T1 avec injection d’agent contrastant (Gd) ayant reçu un traitement au bevacizumab, en pondérée T2 et en FLAIR.

gammes de valeurs de résonance associées à chaque tissu. Ces gammes de valeurs sont affectées d’un niveau de gris permettant ainsi de les différencier. C’est la technique la plus développée actuellement dans les hôpitaux et elle peut être effectuée en deux temps : un premier lorsque le cancer est suspecté, un second en pré-opération pour guider le chirurgien pendant l’opération. Les séquences les plus utilisées sont les séquences pondérée T1 et pondérée T2 combinées FLAIR qui révèlent les différents temps de relaxation des noyaux résonnants avec un temps d’écho court (cas T1) ou un temps d’écho long (cas T2). Le combiné FLAIR (*Fluid Attenuated Inversion Recovery* en anglais) est en fait l’équivalent d’un filtre qui annule le signal d’un liquide.

Le scan CT (pour *Computed Tomography*). Anciennement appelé tomodesitométrie à rayons X. Cette méthode combine des scanners au rayon X de différentes coupes à différents angles qui sont ensuite reconstruites par ordinateur pour donner une cartographie 3D. C’est une méthode peu coûteuse et qui demande moins d’espace d’installation. Elle permet de localiser la tumeur, de définir ses dimensions et sa morphologie même si elle reste dans la plupart des cas moins précise aujourd’hui [Phi04].

Évidemment, il existe encore un grand nombre d’autres techniques d’imagerie comme : le PET-scan (pour *Positron Emission Tomography*), l’imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), l’imagerie post-contraste, la spectroscopie mono/multi voxels, la perfusion à résonance magnétique ou encore l’imagerie par tenseur de diffusion. Étant peu utilisées par les modélisateurs, nous ne les développons pas ici.

Ces techniques d’observation ont bien sûr des limites. Leur résolution, encore trop faible, ne permet pas de déceler les cellules infiltrantes à cause du seuil de détection encore de l’ordre de 10^{-1} cm. En attendant, des techniques de cartographie intracrâniennes pour la chirurgie assistée prouvent de plus en plus leur fiabilité. Néanmoins, il n’en reste pas moins intéressant de noter l’importance de la prédiction algorithmique de la localisation d’une tumeur [HAS07]. Pour une précision en μm , nous sommes encore obligés de rester sur des modèles *in vitro*. Dans la section suivante nous discuterons du rôle de cette observation *in vitro*.

La biopsie Les techniques précédentes ont le mérite de donner les périmètres chirurgicaux mais elles ne permettent pas de prouver l’existence de la tumeur. La biopsie est alors indispensable pour une confirmation de la présence d’une tumeur mais aussi pour une étude histologique qui vient corroborer le type d’opération à effectuer, les potentielles réponses aux traitements associés et les délais dont dispose le chirurgien (voir la partie plus détaillée sur

l’aspect histologique en section 2.4.2.1). Concrètement, c’est un acte chirurgical de prélèvement de tissu qui a lieu après ouverture de la boîte crânienne (indolore pour le patient) suivi de son analyse. Aujourd’hui cette analyse est encore très souvent pratiquée au microscope par l’anathomo-pathologiste et ce, un millier de fois par an (par médecin anathomo-pathologiste). Pour autant, elle demande une grande expérience afin de différencier le grade de malignité de la coupe de tumeur observée. C’est pourquoi, même si la routine reste la même (analyse par observation au microscope), les médecins se tournent peu à peu vers une analyse numérique—on parle de pathologie digitale (en automatisant la délimitation des régions d’intérêts et notamment le filtrage des analyses les plus complexes pour l’ordinateur, réservées au médecin) [DDR^B+16] .

2.2.6 Les thérapies en 2019

2.2.6.1 De la chirurgie à la pharmacie en passant par l’irradiation

Il existe trois méthodes thérapeutiques utilisées pour les gliomes (cf. figure 2.10) .

La résection. C’est une chirurgie très minutieuse d’un volume plus gros de la tumeur que celui observé en imagerie médicale. Cette méthode tend peu à peu à être assistée par ordinateur.

La radiothérapie, c’est-à-dire une altération ou une brisure des brins d’ADN des cellules tumorales. Ici de nouveaux outils sont en développement pour permettre à la fois des rayonnements ionisants plus ciblés mais aussi des dégâts mieux répartis au niveau cellulaire pour permettre une guérison plus rapide.

La chimiothérapie. C’est une prise de médicament (souvent du temozolomide) sous diverses formes conduisant à une mort globale des cellules (saines comme tumorales) en mitose.

Le traitement multimodal. C’est la combinaison des précédentes techniques thérapeutiques [CMAS08]. Chaque traitement est considéré par les équipes médicales et certaines conditions psychologiques sont pris en compte. Les considérations concernant la tumeur dépendent de sa localisation, de sa taille, de sa vitesse de croissance, des risques encourus (effets secondaires) ainsi que de l’âge du patient. Lorsqu’un traitement est proposé à un patient, il peut refuser tout ou partie du traitement.

Dans la majorité des cas pour les gliomes, un élément clef est à prendre en compte : la chirurgie. En effet, elle détermine quelle partie du cerveau peut être éventuellement touché ou surtout retiré ce qui a parfois pour conséquence la perte de fonctions essentielles au patient. Cependant parfois une extraction totale de la tumeur reste quasi impossible étant donné la consistance de celle-ci et surtout la dissémination de l’ensemble de ses constituants.

Au vu de la complexité de la tumeur, une méthode multimodale restera souvent envisagée. Un tableau regroupant les options de traitements associées à chaque type de tumeur cérébrale est visible en figure 2.11.

Le médecin C. DUMA fait une analogie à ce propos. Il compare la structure du cerveau à de la gelée. Pour illustrer son propos, il dit que dans le cas d’une tumeur bénigne : procéder à une résection c’est faire généralement face à une forme de “boule de neige” semblable à un fruit, typiquement une fraise, coincée dans de la gelée. Si l’on possède un bon couteau et que l’on retire minutieusement la fraise de la gelée, elle peut être retirée sans trop de dégâts. Mieux, avec le temps la gelée revient prendre sa place. En revanche, lorsqu’on fait face à des tumeurs malignes hautement invasives comme le glioblastome, le problème c’est que “la tumeur c’est la gelée”.

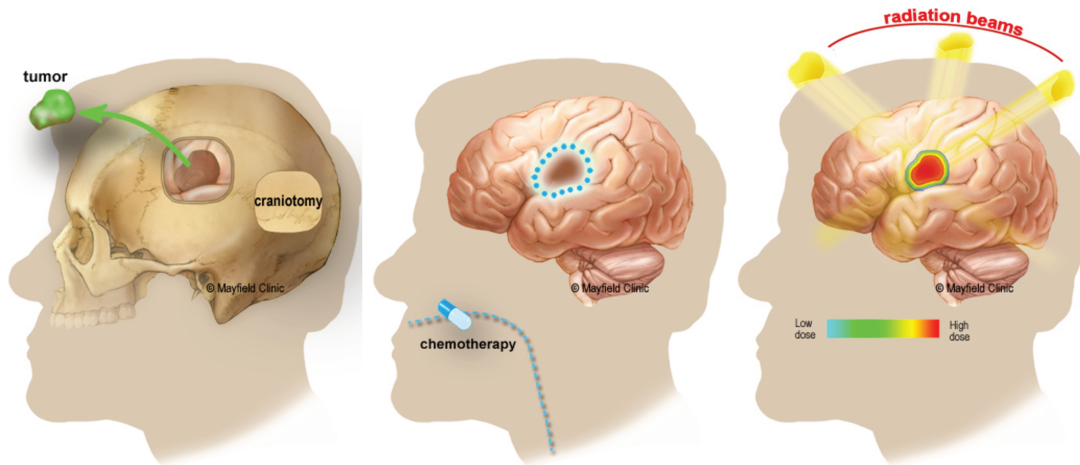


FIGURE 2.10 – [May18] Les trois types de thérapies possibles. **À gauche** : la résection chirurgicale. **Au milieu** : La chimiothérapie. **À droite** : La radiothérapie.

<i>Tumor</i>	<i>Treatment</i>
Astrocytoma, anaplastic	Surgery and radiation
Astrocytoma, high grade	Surgery and radiation, optional chemotherapy
Astrocytoma, noninfiltrating	Surgery, optional radiation
Brain stem glioma	Radiation
Craniopharyngioma	Surgery, optional radiation
Ependymoma	Surgery, optional radiation
Ependymoma, anaplastic	Surgery and radiation
Glioblastoma multiforme	Surgery, radiation, and chemotherapy
Medulloblastoma	Surgery, optional radiation
Meningioma	Surgery, optional radiation
Meningioma, malignant	Surgery and radiation
Mixed glioma	Surgery and radiation, optional chemotherapy
Oligodendroglioma	Surgery, optional radiation
Oligodendroglioma, anaplastic	Surgery and radiation, optional chemotherapy
Pineal parenchymal tumor	Surgery and radiation, optional chemotherapy
Primary CNS lymphoma	Radiation and chemotherapy

CNS = central nervous system.

Adapted from U.S. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology and End Results Program. Standard treatment and surgery codes. http://training.seer.cancer.gov/ss_module00_bbt/unit02_sec05_j_treatment.html. Accessed September 13, 2007.

FIGURE 2.11 – [CMAS08] Traitements standards pour les différents types de tumeurs cérébrales.

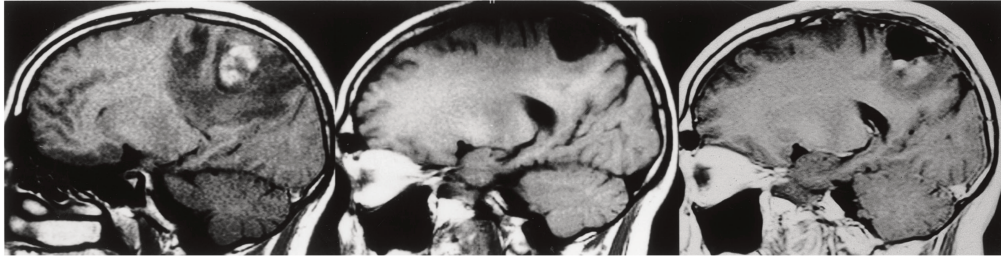


FIGURE 2.12 – [GBBW03] **À gauche** : Une IRM de la tumeur avant opération, un astrocytome anaplasique (en blanc). **Au milieu** : Une IRM post-opération et après une dose de 60 Gy de radiothérapie administrée supplémentaire. L'IRM confirme bien l'absence de la tumeur. **À droite** : Une IRM de routine 20 mois plus tard qui dévoile une récurrence de la tumeur dans la cavité de résection.

2.2.7 Gliomes : tumeurs secondaires

Le travail de A. GIESE et al de 2003 [GBBW03] met en avant le vrai drame des gliomes de grades supérieurs à II : même avec une tumeur qui semble encapsulée, les chirurgiens ne parviennent pas à retirer toute les cellules tumorales présentes dans le tissu, et ce même avec l'aide de la radiothérapie ou de la chimiothérapie. La résection chirurgicale seule ou en multimodal ne semble donc pas être suffisante pour guérir des tumeurs trop invasives.

Pour nous, modélisateurs, c'est une opportunité pour estimer la zone que les cellules ont réussi à franchir, ou dit autrement trouver quel est la plus grande distance parcourue par les cellules à partir de leur point de départ. Une difficulté se présente alors à nous : comment déterminer une zone quasi-invisible avec les outils actuels ? Une tentative récente a été effectuée par le groupe de C. DUMA et elle est présentée dans la suite.

2.3 Des indices sur la formation des tumeurs

2.3.1 Tumeurs primaires : étiologie

Une question que nous pouvons poser légitimement est : “quels sont les effets nocifs ou potentiellement nocifs qui peuvent en amont donner naissance à un cancer?”. De façon générale, les facteurs exogènes dans l'apparition d'un cancer sont multiples. Certains sont plus évident que d'autres comme la cigarette avec le cancer du poumon. Les premiers à avoir mis en évidence des corrélations entre cancer et facteurs exogènes sont les médecins anglais POTT et HILL, qui en 1775 remarquaient que les ramoneurs qui travaillaient en permanence dans la suie étaient régulièrement atteints d'un cancer du scrotum. Des expériences pour démontrer que certains facteurs provoquaient des cancers ont été reproduites beaucoup plus tard avec ICHIKAWA et YAMAGIWA en 1915, qui recouvraient les oreilles de lapins avec de la houille et constatait une apparition des tumeurs dans ces zones [Tub97]. Une dizaine d'années plus tard, ce sera l'équipe de KENAWAY qui isolera la molécule de 5,6-dibenzathracène à partir de 2 tonnes de suie et qui, pour une dose d'1 mg, suffit à provoquer un cancer.

Pour les tumeurs cérébrales, certains oncogènes ont été identifiés ces dernières années comme le chlorure de vinyle [Tub97]. Que ce soit pour les agents chimiques ou physiques, le processus dans la cancérogénese est le même : il provient de l'altération des molécules d'ADN. Néanmoins de nombreux tests démontrent que certains agents sont cancérogènes chez l'animal, mais ils ne démontrent pas qu'ils le sont chez l'homme. Seuls les agents physiques et les rayonnements ionisants (ou ultraviolets) ont un effet plus homogène au niveau cellulaire.

Aujourd'hui nous le savons, l'environnement est truffé d'éléments cancérogènes. De ce fait, il rend impossible une analyse des éléments dissociés. Des corrélations entre tumeurs cérébrales et les aspects suivants des patients font l'objet de recherches : historique périnatal¹⁰, historique familial du cancer, tabagisme, consommation d'alcool, nutrition, exposition aux pesticides, exposition à la pollution, exposition aux radiations non ionisantes, métaux lourds (plomb, mercure), composés nitrités, certaines infections virales comme le virus simien 40, les traitements pharmaceutiques ou encore les traumatismes crâniens subis. Il subsiste encore quelques doutes sur l'utilisation du téléphone portable mais quelques études paraissent, montrant un effet néfaste lorsqu'on prend en considération les grands utilisateurs de téléphones mobiles [PBG⁺16, IAR].

2.3.1.1 Métastases

Le processus métastatique, c'est-à-dire le transfert d'une cellule tumorale d'un organe vers un autre organe, est un enchaînement de plusieurs phases :

- une phase de régression ;
- une phase de quiescence ;
- une phase d'extension avec infiltration qui entraîne la destruction des tissus sains voisins de l'organe lui-même mais aussi des organes connexes ;
- une extension intravasculaire qui entraîne une première phase d'extension à distance avec des métastases dites synchrones ou metasynchrones ;
- l'apparition des métastases globales.

Il s'effectue via les voies lymphatiques et sanguines, ainsi que par les conduits ou les cavités naturelles. La recherche des causes de métastases est un vaste sujet d'étude. Au départ, le phénomène de migration métastatique a été observé par S. PAGET et al. en 1889 [Pag89]. Leurs conclusions : de façon analogue à une graine qui ne peut germer que sur un certain type de sol (théorie du *seed and soil* en anglais), une tumeur ne peut métastaser (et donc croître) sur le premier capillaire rencontré. L'adhérence cellulaire avec l'organe hôte est spécifique à l'organe hôte. Ces travaux ont ensuite été repris et confirmés [Eva91, Nic78, Sug52]. Pour les tumeurs cérébrales il s'agit de la même chose. De surcroît, les tumeurs encéphaliques d'origine métastatiques sont plus fréquentes que les tumeurs encéphaliques primaires. Une liste de l'origine de la tumeur primitive a été établie [GBFB17] : dans 35% des cas, la tumeur primitive est d'origine pulmonaire ; dans 17% des cas elle est d'origine mammaire ; dans 6% des cas, l'origine est gastro-intestinale ; dans 6% des cas, elle provient d'un mélanome et dans 5% des cas, d'une tumeur rénale. Pour le sens inverse, dans la plupart des revues scientifiques à notre connaissance, il semble y avoir une majorité de chercheurs qui s'accordent pour dire que les métastases ont généralement lieu dans le même organe (les hémisphères du cerveau) : on parlera alors d'infiltration (même si le terme métastase est parfois employé pour les gliomes). Dans quelques cas très rares, certaines disséminations métastatiques semblent survenir dans les méninges [ATH94].

2.3.2 Indices d'une récurrence

Ainsi à l'heure actuelle, les seules récurrences connues, dans le cas d'une tumeur secondaire de gliome, proviennent d'une dissémination des cellules en périphérie de la tumeur primaire [WK08]. Ce phénomène est appelée le "Leading Edge" (qui peut être traduit par "bord

10. Car les cancers du SNC sont, pour rappel, les cancers qui touchent le plus les enfants.

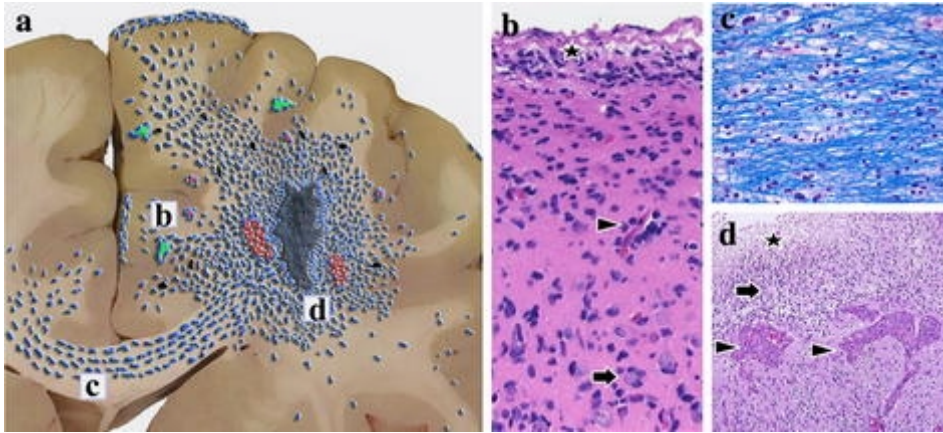


FIGURE 2.13 – [WK08] a. Dissémination des métastases. b., c. et d. Histologie des zones observées en a.

meneur” en français) : c’est-à-dire qu’il y a des “autoroutes de cellules” qui se créent depuis l’épicentre de la tumeur primaire pour accéder à d’autres hémisphères du cerveau (cf. figure 2.13) .

Un exemple de traitement à optimiser C. DUMA et al. [DKC⁺16] se servent par exemple de l’instrument radiothérapeutique *Gamma Knife* afin de soigner la tumeur par une anticipation de la direction de la cohorte de cellules tumorales invasives de patients atteints de glioblastomes. En amont, rappelons que trois volumes sont définis en radiothérapie : le *Gross Tumor Volume* GTV, le volume de tumeur brut ; le *Clinical Tumor Volume* CTV, le volume de tumeur clinique ; et le *Planning Tumor Volume* PTV, le volume de tumeur de planification : c’est celui qui décrit les volumes cibles en fonction de la partie explicite, de la partie implicite et des erreurs d’imagerie des volumes observés. Habituellement, le CTV considère déjà une partie supplémentaire en lisière de la tumeur pour atteindre des cellules qui auraient migrées plus loin que le GTV. Sauf qu’ici, un nouveau volume est défini spécialement pour les GBM (voir figure 2.14) : le *Leading-Edge Clinical Tumor Volume* LECTV qui inclut le volume observé en FLAIR (à déjà 4-5 cm du GTV) plus le GTV¹¹. En effet, le ciblage radiochirurgical est crucial pour traiter la tumeur, en particulier quand elle est invasive comme le GBM. Or aujourd’hui, la délimitation avec injection de contraste s’est révélée plusieurs fois trop peu efficace face à ce type de tumeurs. Pour le trouver, l’équipe utilise un algorithme de calcul qui a été développé pour délimiter ce “Leading-Edge”. Pour cela, en amont du jour de la radiochirurgie, une IRM FLAIR est effectuée sur les images du patient. Les anomalies sont ensuite délimitées et un volume cible de la région spécifique est calculé. La dose administrée est ensuite dépendante du volume trouvé. Grâce à cette anticipation de la direction du front de cellules tumorales non détectable par imagerie médicale classique, une amélioration des taux de survie est observée chez ses patients (voir figure 2.15).

Une étude qui va dans le sens de ces résultats, publiée en 2019 par de Leeuw et Vogelbaum [dV19], développe un concept émergent : continuer la résection, quand elle est sans risque, au-delà des anomalies IRM observées sur des modes pondérés T1 ou T2 FLAIR (ils parlent alors de “résection supratotale»). Ces résultats nous prouvent donc que nous avons tout intérêt à développer des modèles et des algorithmes pour optimiser le traitement (ici le

11. Ainsi nous avons $LECTV = CTV - GTV$ tant que le CTV a bien été défini en FLAIR avec injection de Gd.

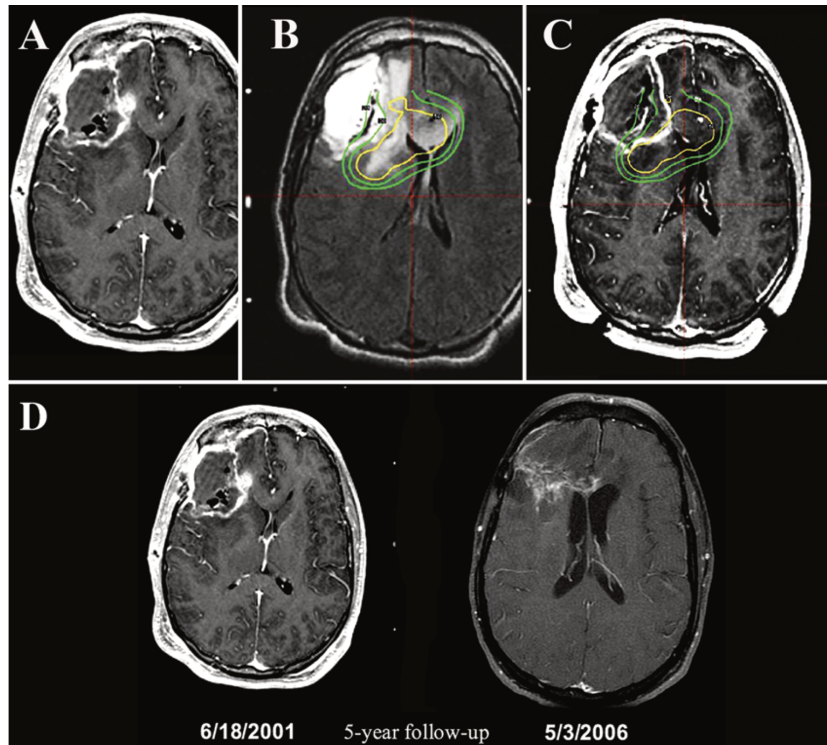


FIGURE 2.14 – [DKC⁺16] **A** : IRM pondérée T1 d’une tumeur de GBM avec injection au Gd (gadolinium), obtenue le jour de l’opération avec *Gamma Knife* en mode LERS en post-opération d’une résection à 95% du tissu tumoral. **B** : Une séquence IRM en FLAIR LERS du même jour, montrant une migration “invisible” invasive de la tumeur à travers la ligne médiane et postérieure le long de la *corona radiata* (littéralement “couronne rayonnante”, qui représentent les fibres de connexions entre le thalamus et le cortex). La dose reçue par le patient est de 12 Gy sur la ligne d’isodose à 50% (en jaune). Le plan LERS est superposé. **C** : Le même plan LERS est superposé avec l’IRM pondérée T1 post-injection de Gd, montrant l’expansion de la tumeur “invisible” avec la partie saine du cerveau en rétablissement hypothétique. **D** : IRM pondérée T1 avec injection de contraste, le jour de la LERS et 5 ans plus tard respectivement. L’IRM présente des résidus de tissus cicatrisés. Ce patient a vécu 8 ans après le traitement et a fini par mourir par la progression du GBM.

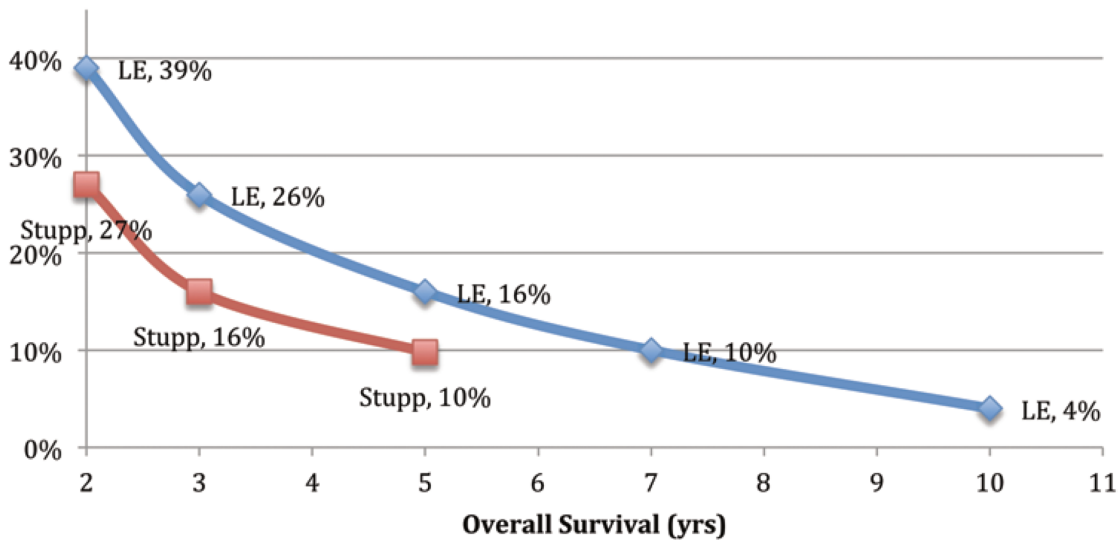


FIGURE 2.15 – [DKC⁺16] Pourcentage de patients traités en vie avec une radiothérapie aidé par l’algorithme de calcul du Leading Edge LE en fonction du temps (en bleu) face aux données de R. STUPP et al. de 2005 [SMvdB⁺05] et 2009 [SHM⁺09] effectué avec un traitement antérieur sur d’autres patients (en rouge).

calcul du volume à irradier, CTV).

2.3.3 Comprendre les mécanismes impliqués dans la tumeur pour améliorer le taux de survie

Une série de question peut venir à l’esprit du chercheur : quels sont les mécanismes ciblés dans cette croissance tumorale ? En quoi leur compréhension peut-elle aider le chirurgien ? A-t-on des environnements qui ralentissent la migration ? Qui ralentissent l’infiltration ? Lesquels l’accélèrent ? Pour tenter d’y répondre, nous nous proposons de passer à une seconde échelle : la cellule.

2.4 Une seconde échelle : la cellule

Dans les sections précédentes nous avons discuté de la formation des tumeurs à l’échelle macroscopique. Dans cette section, nous allons maintenant nous intéresser à l’échelle cellulaire pour mieux comprendre l’origine de la tumeur, et à travers ça, les aspects de prolifération et de migration qui reste un des freins majeurs à l’amélioration des traitements des gliomes de hauts grades.

2.4.1 De la cellule saine à la cellule tumorale

Rappel sur la cellule Malgré qu’ARISTOTE suggérait l’existence des cellules en proposant que les végétaux soient constitués de structures régulières, le premier livre connu à ce jour qui a révélé la présence des cellules date de 1665. Il a été écrit par le savant pluridisciplinaire anglais Robert HOOKE, alors qu’il avait seulement 28 ans. Son livre, intitulé *Micrographia* [Hoo64] avait pour but disait-il de “comprendre la nature”. Pour cela, il créa de multiples inventions



FIGURE 2.16 – À gauche : Un microscope qu'utilisait Robert Hooke - ©Alan.Hawl pour Wikipedia, photographié au *Billings Microscope Collection, National Museum of Health and Medicine, Armed Forces Institute of Pathology*. À droite : [Hoo64] Une écorce de chêne-liège découpé en une fine tranche lisse au "scalpel" puis observé au Microscope (Observ. XVIII p. 115).

dont notamment l'un des premiers microscopes¹² fait d'un assemblage de lentilles (oculaire, lentille de champ et objectif) pour atteindre un grossissement d'environ 30 fois (voir figure 2.16). Dans *Micrographia*, il s'intéresse à différents matériaux : lin, soie, morceau de bois, qu'il passe sous son microscope et c'est en observant le chêne-liège qu'il mettra en évidence les premières cellules (végétales ici) jamais observées (voir figure 2.16).

Théorie cellulaire Une description des cellules a été formulée pour la première fois en 1839 par le botaniste allemand M. J. SCHLEIDEN et le zoologiste allemand T. SCHWANN. Une définition complémentaire a ensuite été apportée par le médecin R. VIRCHOW puis par le microbiologiste L. PASTEUR [AJL⁺02]. Elle stipule que tous les êtres vivants sont constitués d'une ou plusieurs cellules, que les cellules sont les unités fondamentales de toutes les structures biologiques, qu'elles dérivent toujours d'autres cellules préexistantes, et qu'elles contiennent l'information génétique nécessaire à leur fonctionnement ainsi qu'à la transmission de l'hérédité aux générations de cellules suivantes.

12. Le hollandais Zacharias Janssen en aurait fabriqué 70 ans avant Robert HOOKE, mais avec un grossissement plus faible.

Définition La cellule est la plus petite unité vivante. Elle est composée principalement de carbone, d'hydrogène, d'oxygène et d'azote. Elle est capable depuis ces éléments de former des molécules. Elle est constituée à 70% d'eau (H₂O) et à 30% de macromolécules (protéines et lipides entre autres). Ses principales fonctions sont : fabriquer et dégrader des molécules ; produire de l'énergie ; échanger avec l'extérieur ; transporter en son intérieur ; communiquer avec les cellules environnantes ; répondre aux différents stimuli.

Les principales étapes de sa vie sont : sa croissance ; sa différenciation, autrement dit sa capacité à acquérir des propriétés spécifiques ; sa division cellulaire, autrement dit sa capacité à se reproduire en deux cellules filles ; et son apoptose.

Dans son environnement, il existe un encombrement moléculaire, c'est-à-dire que chaque cellule possède sa propre membrane et les cellules ne fusionnent pas (on parle d'espace intermembranaire).

Globalement, il existe deux types de cellules :

- les cellules procaryotes, elles regroupent les archéobactéries et les eubactéries ; elles sont isolées ; elles sont généralement plus petites—i.e. de taille variant de 0,5 μm à quelques μm (par exemple la bactérie *E. Coli* peut mesurer entre 0,5 et 3 μm)—, et elles ont leur matériel génétique situé librement dans le cytoplasme, elles ne peuvent former que des organismes unicellulaires ;
- les cellules eucaryotes, qui constituent entre autres les animaux ; elles peuvent s'associer entre elles pour former des organismes supérieures ; elles mesurent quelques dizaines ou quelques centaines de μm (pour une cellule de glioblastome humaine par exemple, c'est environ 12 à 14 μm) ; elles ont leur ADN situé dans leur noyau, lui-même situé dans la membrane nucléaire ; elles ont une organisation interne plus complexe que les procaryotes et peuvent constituer des organismes unicellulaires ou pluricellulaires.

Pour contrôler le comportement d'une cellule, plusieurs agents biochimiques et physiques sont impliqués. Pour le corps humain, les cellules peuvent différer d'un organe à un autre et, dans un même organe, il peut en exister plusieurs types. Leurs tailles, leurs formes et leurs fonctions sont très variables. Cependant, elles conservent tout de même quelques éléments en commun (cf. figure 2.17). La forme des cellules est dictée par leur ossature : le cytosquelette. Celui-ci est un assemblage de protéines instables dont la dynamique varie au cours du temps. Cet assemblage est fait des microfilaments (filament d'actine, qui sont les plus fins), des microtubules (qui sont plus épais) et des filaments intermédiaires, présents à l'intérieur du noyau et dans le cytoplasme. Parmi les nombreux rôles du cytosquelette, on sait qu'il assure des fonctions de transport avec des mouvements de va-et-vient lorsque la cellule est sur un support¹³.

Les cellules communiquent entre elles certaines informations, ou signaux, nécessaires à la coordination de leurs actions. Parmi ces signaux, on peut citer [Jac17] :

- les messagers de nature hydrophile (acides aminés et leurs dérivés, peptides, protéines) qui ne peuvent pas traverser la membrane pour accéder à la cellule mais qui peuvent le transmettre au récepteur membranaire ;
- les messagers de nature lipidique (dérivés stéroïdiens, acides gras et leurs dérivés, etc.) et les composés de structure très simple (oxygène, oxyde nitrique) qui ciblent les récepteur nucléaires (donc transmembranaires) ;
- les messagers de nature ionique (Na⁺, K⁺, Cl⁻ et Ca²⁺) qui contrôlent l'ouverture et la fermeture des canaux ioniques pour générer des courants transmembranaires comme

13. Ces informations sont tirées du MOOC (qui vient de *Massive Online Open Course* en anglais) de l'IN-SERM et de l'université de Nantes, sur la plateforme *YouTube* <https://www.youtube.com/>.

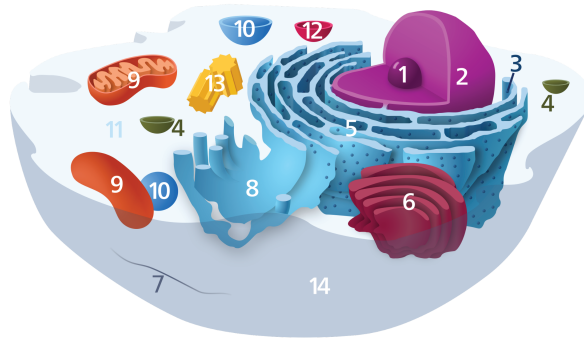


FIGURE 2.17 – Une cellule animale (eucaryote) et ses composants. 1 : Nucléole. 2. Noyau. 3 : Ribosome. 4 : Vésicule. 5 : Réticulum endoplasmique rugueux (granuleux) (REG). 6 : Appareil de Golgi. 7 : Cytosquelette. 8 : Réticulum endoplasmique lisse. 9 : Mitochondries. 10 : Péroxyosome. 11 : Cytosol. 12 : Lysosome. 13 : Centrosome (constitué de deux centrioles). 14 : Membrane plasmique. - ©(auteur : Kelvinsong pour *Wikipedia*)

au passage de l'influx nerveux dans les neurones, mais pas que, puisqu'ils donnent lieu aussi à des mécanismes intracellulaires.

2.4.2 Formation des cellules tumorales

La cellule tumorale se différencie par rapport à la cellule saine par une ou plusieurs mutations génétiques subies. À cette échelle microscopique, on peut différencier—en faisant écho avec certaines propriétés des *Hallmarks* du cancer—une cellule tumorale d'une cellule saine selon 6 mécanismes :

- leurs régulateurs de la prolifération sont altérés engendrant un emballement de la division cellulaire ;
- la prolifération est sans limite, ce qui leur permet d'échapper à la sénescence répllicative et d'éviter la différenciation ;
- la fonction de suicide n'est plus dictée (l'apoptose est dysfonctionnelle) ;
- la migration métastatique depuis leur organe hôte primaire est possible ;
- la survie à des milieux voisins non adapté en temps normal ainsi qu'une prolifération dans ce tissu hôte secondaire sont possibles (métastases) ;
- elles présentent des instabilités génétiques qui sont à la base de tous les mécanismes précédents.

Enfin, si ces propriétés sont le fruit de mutations génétiques, les théories actuelles [AJL⁺02] veulent que la plupart des cellules tumorales dérivent d'une unique cellule, celle qui est à la base de la tumeur : c'est ce qu'on appelle l'*évolution clonale* (ou la *clonalité*). En effet, en analysant les chromosomes des cellules tumorales, on décèle que ceux-ci présentent des aberrations ou des réarrangements (des translocations par exemple). De plus, pour certaines tumeurs on constate que les cellules tumorales prélevées chez différents patients possèdent les mêmes altérations chromosomiques. Par exemple, dans le cas de la leucémie myéloïde chronique, il est connu que toutes les cellules leucémiques ont conservé une translocation (connue sous le nom de *chromosome de Philadelphie*) à quelques centaines ou milliers de paires de base près—ce qui n'est pas beaucoup, et ce quel que soit le patient touché [AJL⁺02]. Or, des mutations il s'en produit tout le temps. Même dans les environnement non mutagènes, les mutations sont des réactions spontanées dont le taux est de 10^{-6} mutations par gène par

division cellulaire. Heureusement, la plupart ne subsistent pas dans le temps (par apoptose), mais, si un grand nombre de facteurs génétiques ont été altérés, alors une première cellule mutée donnera naissance à une plus grande population de cellules mutées [AJL⁺02]. Pour les cellules impliquées dans la formation de gliomes, il faudra attendre 1995 pour que les chercheurs D. SILBERGELD et M. CHICOINE les mettent en évidence grâce à des cerveaux de rats. Cette date témoigne du fait que les recherches biologiques sont encore récentes à leur sujet.

2.4.2.1 Histopathologie

Nous l'avons vu en section 2.2.5, pour déterminer le type de traitement à donner au patient, une biopsie peut être réalisée. Le médecin en charge de l'analyse de cette biopsie est l'anatomo-pathologiste. Il prélève une partie du tissu pathogène puis révèle grâce à des procédés histochemiques (généralement un mélange d'hématoxyline et d'éosine) l'aspect des tissus sur une région qui a été choisie pour présenter le stade le plus avancé de la tumeur. Dans cette observation, deux composantes sont prises en compte :

- le stroma ;
- et les cellules tumorales.

Les critères morphologiques qui définissent un tissu pathologique cancéreux¹⁴ sont les suivants :

- l'anisocytose : l'inégalité de taille des cellules ;
- l'anisocaryose : l'irrégularité de taille des noyaux des cellules ;
- l'augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique ;
- l'hyperchromatisme du noyau (avec distribution irrégulière de la chromatine en amas grossier ou en brins épais) ;
- l'accumulation en mottes de la chromatine ;
- l'augmentation du nombre et de la taille des nucléoles ;
- l'épaississement de la membrane nucléaire (avec la margination de la chromatine) ;
- le nombre de mitoses (en particulier anormales).

Nous noterons que la morphologie de la cellule est au cœur de l'analyse de ces tissus. Plus le stade de différenciation d'une cellule tumorale est avancé, plus sa forme est éloignée de celle d'une cellule saine.

Ces critères ne sont pas applicables à toutes les tumeurs de façon exacte. C'est pourquoi l'OMS a fait un classement de grade des tumeurs du SNC reprenant ces critères clés.

Classification histologique des grades de gliomes La classification de l'OMS se base sur la cellularité (l'aspect cellulaire), l'activité mitotique, la vascularisation, l'atypie nucléaire et la nécrose [LOW⁺07, WBC⁺11, KGK⁺07]. Ces différences sont mises en évidence figure 2.18. Pour aller plus loin, une étude de P. WEN et S. KESARI a détaillé de façon plus précise toutes les caractéristiques des gliomes [WK08] en considérant les altérations génétiques subies.

14. Ces informations sont tirées du cours de DFGSM2/DFASM3 du Dr. Catherine GOUTTIER à la faculté de médecine de Kremlin-Bicêtre.

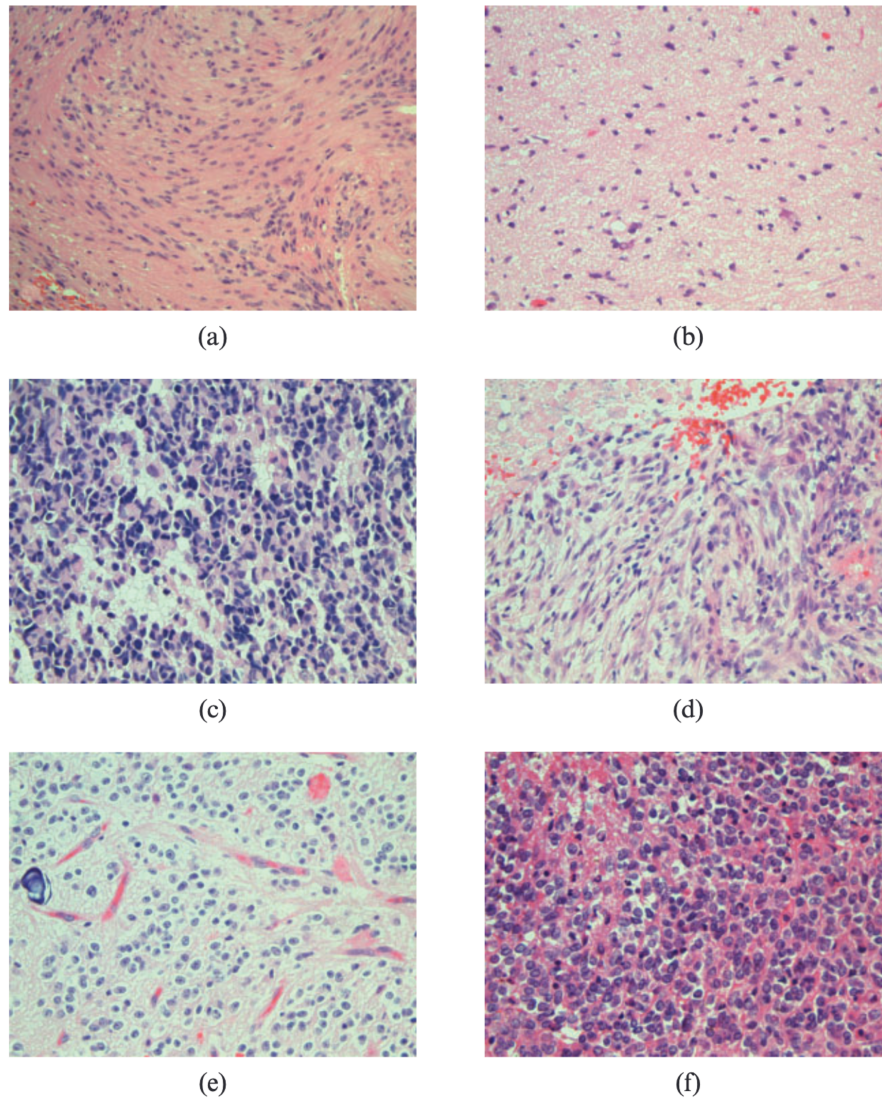


FIGURE 2.18 – [WBC⁺11] Classification histopathologique par l’OMS des gliomes de grades I à IV. **(a)** Astrocytome pilocytique : grade I OMS, avec des paquets blancs de cellules allongées contenant des noyaux avec une légère atypie. **(b)** Astrocytome : grade II OMS, présentant une cellularité croissante avec des noyaux atypiques et quelques cellules aux cytoplasmes élargis. **(c)** Astrocytome grade III OMS, contenant des noyaux de couleur foncée avec un cytoplasme en croissance et des mitoses occasionnelles **(d)** Glioblastome grade IV OMS, illustrant le cœur nécrosé de la tumeur mais sans aspect en palissade (qui normalement est assez typique du glioblastome) ; **(e)** Oligodendrogliome grade II OMS, présentant des halos périnucléaires, une vascularisation en “grillage à poules” et de la microcalcification. **(f)** Oligodendrogliome grade III OMS, avec une cellularité croissante et une conservation de la rondeur des noyaux associé à la nécrose cellulaire, légère infiltration par les neutrophiles.

2.4.2.2 Propriétés de la cellule gliale tumorale

Différenciation, prolifération et compromis Une *cellule souche* est une cellule mère d'une ou plusieurs cellules filles spécifiques. Si l'on considère seulement les cellules souches présentes chez l'adulte, on peut distinguer :

- les *cellules souches multipotentes* qui après différenciation donnent un ensemble de cellules spécifiques ;
- les *cellules souches unipotentes* dont le potentiel de différenciation est restreint à un seul type cellulaire.

L'entrée en différenciation d'une cellule souche dépend du programme d'expression de ses gènes et de son environnement cellulaire (des stimuli qu'elle va percevoir).

Comme toutes les cellules tumorales, les cellules impliquées dans la formation des gliomes sont soumises aux facteurs de différenciation et de prolifération.

Pour les gliomes, la clonalité semble spécifique et ne rentre pas dans la classification générale, développé en section 2.4.2. En effet, même si la formation de ces tumeurs semble provenir des astrocytes ou des oligodendrocytes, il semblerait qu'elles ne soient pas les seules (cf. figure 2.19) puisque les cellules progénitrices, elles aussi, seraient responsables de la formation des gliomes [Mod14]. Il en découle deux points importants : il y a une hétérogénéité génétique intrinsèque des gliomes [AKB⁺14] ; et des populations différentes de cellules sont observables pour une même tumeur, démontrant même des caractères de migration opposés, dans le cas du glioblastome [PCN⁺18]. Cette complexité est à la base de la résistance des cellules face aux thérapies [WK08] mais peut s'avérer être une piste de réflexion pour limiter la migration des cellules tumorales en agissant sur les populations les plus enclines à migrer avec, par exemple, des inhibiteurs de protéine transmembranaire comme l'EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) [PCN⁺18].

Au cours de l'évolution clonale, les cellules acquièrent plusieurs capacités et notamment des capacités de dé-différenciation en faveur d'une prolifération massive. Pendant cette phase de prolifération, la duplication de l'ADN est effectuée plus rapidement qu'à la normale. Ceci entraîne un certain nombre d'erreurs de duplication non corrigées, conférant des capacités d'autant plus atypiques. Cela crée donc un premier régime où la différenciation est dominante sur la prolifération, qui évolue progressivement vers un second régime où la prolifération est dominante sur la différenciation.

Ces critères permettent de mettre en évidence des cellules tumorales dans de la matière blanche, dans des zones non-visibles avec les technologies d'imagerie médicale actuelles. Dans le cas des MIB1+ (cf. Figure 2.20) par exemple, une étude menée par PALLUD et al. [PVD⁺10] révèle qu'il existe des cellules dont le taux en prolifération est significativement plus élevé que le groupe témoin de cellules saines en prolifération, dans le périmètre de l'anomalie IRM et même au-delà.

Migration La différenciation et la prolifération restent des phénomènes très connus, mais récemment, c'est la migration qui a suscité un intérêt dans la communauté des chercheurs qui travaillent sur l'oncologie [CGM02, ML08, VWY⁺15, MRW⁺15, VMB⁺16, PFP16, POSM17, HTY⁺17]. En effet, comprendre les perturbations liées à la migration, c'est espérer expliquer les processus à l'origine de la dissémination des cellules dans le tissu sain, responsable des décès dans le cas des gliomes malins. Nous allons développer dans la section suivante ces phénomènes majeurs.

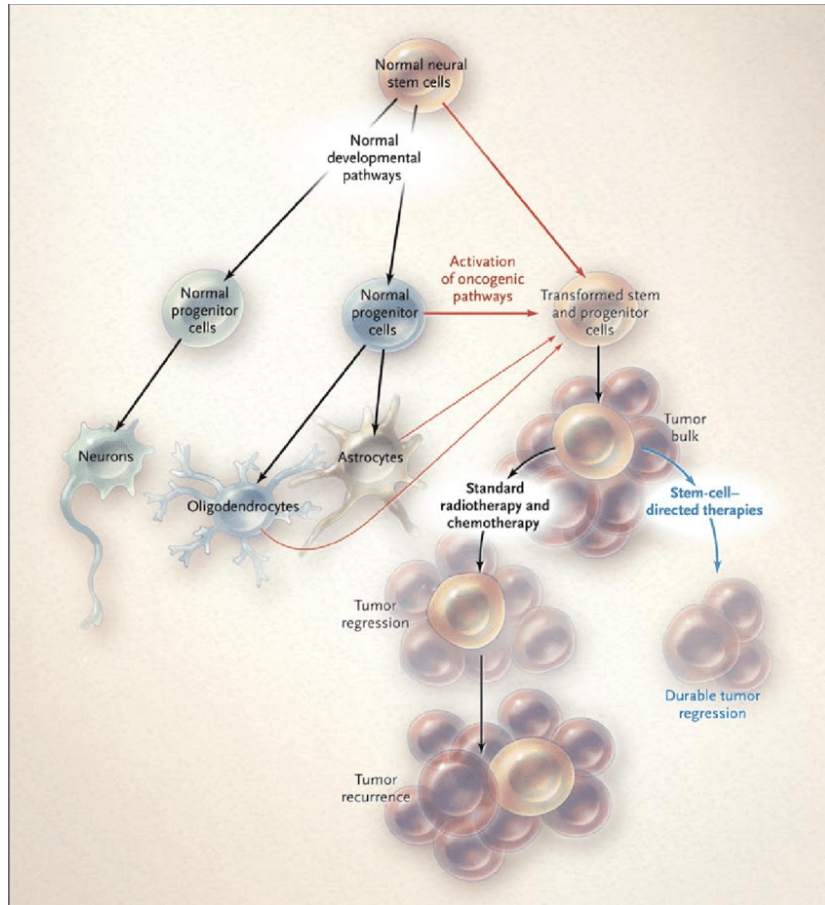


FIGURE 2.19 – [WK08] Les mécanismes de résistance : Les cellules souches normales se renouvellent et donnent naissance à des cellules progénitrices multipotentes qui forment les neurones, les oligodendrocytes et les astrocytes. Les cellules souches impliquées dans la formation des gliomes naissent soit de la transformation des cellules souches neurales ou progénitrices (flèches rouge), soit avec une probabilité plus faible, de la différenciation d'un oligodendrocytes ou d'un astrocyte (flèches rouges plus fines) et mènent à des gliomes malins. Les cellules souches impliquées dans la formation des gliomes sont relativement résistantes aux traitements standards tels la radiothérapie ou la chimiothérapie. Les thérapies dirigées contre les cellules souches peuvent appauvrir ces cellules et entraîner une régression tumorale plus durable (en bleu).

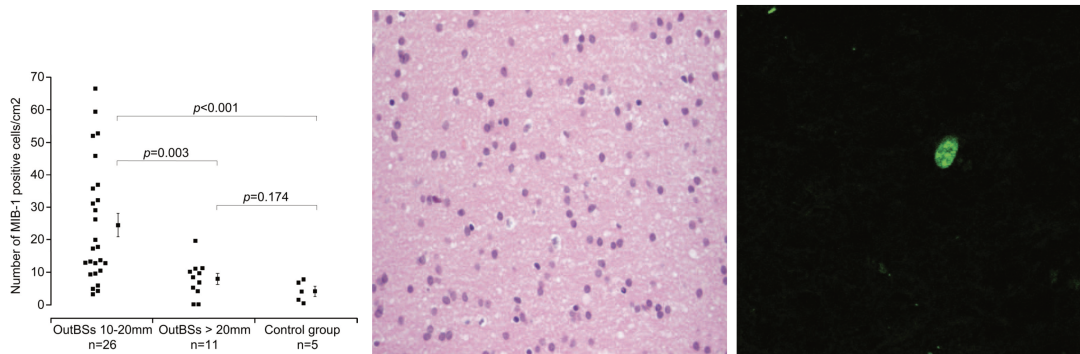


FIGURE 2.20 – [PVD⁺10] Analyse de biopsie de 16 patients adultes atteint d’oligodendrogliomes diffus de bas grade. OutBS = échantillon de biopsie prélevé hors de l’anomalie IRM. **À gauche** : Nombre de cellules MIB1+ en cycle par cm^{-2} en fonction de la distance de l’anomalie IRM en mm. Le taux supérieur au groupe témoin dans les trois zones. **Au milieu** : Biopsie OutBS, coloration à l’Hemalun-phloxine $\times 400$, barres d’échelles = $20 \mu\text{m}$. En violet les noyaux et en rose pale les cytoplasmes. Le tissu semble sain avec une densité de cellule normale. **À droite** : Une cellule en prolifération au delà de la zone d’anomalie IRM mise en évidence grâce à une double-fluorescence.

2.4.3 Migration cellulaire

Dans un contexte plus général, la migration cellulaire est essentielle à la cicatrisation, à l’embryogenèse [AP10], à la réponse immunitaire [Rid03, FW08]. Sinon, elle peut être aussi l’indication d’un milieu pathologique [TCJ12]. En effet, la migration cellulaire joue aussi un rôle fondamental dans le cancer [IF09, FG09]. Elle est à la base du processus métastatique ou de la dissémination des cellules, lorsque celles-ci se détachent de la tumeur primaire, infiltrent le tissu voisin et se répandent dans l’organe hôte.

À l’échelle microscopique, les cellules répondent à des signaux chimiques (on parle de *chimiotaxie*) pour ensuite se déplacer dans la direction des gradients chimiques. Elles utilisent aussi une vaste classe de molécules qui favorisent l’adhérence. Ces liens adhésifs moléculaires des cellules jouent un rôle important dans l’interaction entre cellules et conduisent à des effets collectifs. Dans la matrice extra-cellulaire, le déplacement résulte de l’application de forces de traction quantifiables expérimentalement. Globalement, les expériences et les modèles démontrent que la migration collective est en jeu dans le développement métastatique [LPZ17].

Déplacement individuel de cellule La migration cellulaire est régulée au niveau biochimique par l’action coordonnée d’une multitude de facteurs impliqués dans la réponse aux stimuli chimiques externes dans le remodelage du cytosquelette et la régulation de l’adhérence moléculaire nécessaire pour appliquer des forces de traction entre cellules et substrat ou matrice extra-cellulaire. Les deux modes principaux de migration cellulaire connus à ce jour sont basés sur la formation de protrusions ou sur l’apparition de bulles appelées *blebs* en anglais.

Protrusion pour pseudopodes. Dans la protrusion cellulaire pour la migration on parle de deux sous-classes de protrusions (cf. figure 2.21) :

- les lamellipodes (*lamellipodium*), constitués de strates larges et fines formées à l’extrémité (*leadind-edge* cellulaire) de la cellule par des instabilités des filaments d’actine ;

— les filopodes (*filopodium*), plus petits, qui forment des fines pattes au bout de la cellule. Une fois ces protrusions formées, le déplacement est induit par la combinaison de l’adhérence sur le substrat et le remaniement des filaments d’actine. Typiquement, les filaments d’actines se polymérisent vers un front et se dépolymérisent de l’arrière, tel un tapis-roulant [LPZ17].

Protusions avec bulles (blebbing). Les *blebs* sont aussi des protubérances de la membrane cellulaire. Ils sont le résultat de contractions de l’acto-myosine du cortex (couche périphérique sous-jacente à la membrane plasmique), qui provoquent soit un décollement transitoire de la membrane cellulaire du cortex actinique, soit une rupture du cortex actinique [CP08]. Un rôle crucial dans l’expansion de certaines cellules tumorales [MBPP09] en *blebs* est celui du transfert d’eau à travers la membrane cellulaire, permis grâce l’aquaporine [TKS⁺15]. Dans un environnement confiné, les cellules sont capables de migrer en se reposant exclusivement sur le transport d’eau même quand la polymérisation et la contraction de la myosine sont inhibés [SJC⁺14]. Ces blebs se retrouvent par exemple dans le cadre de la migration cellulaire amiboïde que nous développerons en fin de chapitre [PR13].

Nous savons aujourd’hui que certaines cellules tumorales impliquées dans la formation des gliomes sont sujettes à ces deux modes de déplacement [SSEN13].

Contraintes biomécaniques Notons que les paramètres associés à la motilité cellulaire dépendent fortement des contraintes biomécaniques du milieu. Les cellules se déplacent différemment selon que le milieu dans lequel elles migrent est en 1D [MTPG⁺12], 2D [SSEN13] ou 3D [HTY⁺17]. Même si des efforts sont encore à faire, certains chercheurs [GMM⁺06, WS09, GJD⁺18] n’hésitent pas à utiliser différents substrats innovants pour mimer le tissu cérébral et observer les propriétés d’adhérence cellule-substrat.

Depuis le début de ce chapitre, nous voyons que les propriétés biomécaniques ont un rôle majeur dans l’agressivité de la tumeur à tel point que certains physiciens considèrent que ces propriétés devraient être intégrés dans la convention de D. HANAHAN et R.A. WEINBERG [Mie15]. Ces propriétés pourraient être rangées en 4 catégories :

- la dynamique d’adhérence et de désadhérence (cellule-cellule ou cellule-matrice extra-cellulaire) ;
- la dynamique morphologique du cytosquelette de la cellule et sa rhéologie ;
- la dégradation enzymatique et le remodelage de la matrice extra-cellulaire ;
- la génération de forces induisant la protrusion de la cellule.

Nous nous concentrerons en particulier sur la dynamique morphologique du cytosquelette à la fin de cette section avec un exemple qui fait le pont entre échelle microscopique et macroscopique [PRNB10]. Distinguons pour le moment les processus internes et les processus externes nécessaire à la migration cellulaire.

2.4.3.1 Processus internes

Signalisations de motilité

La communication cellulaire est le socle de tous les phénomènes suivants. Elle est indispensable à la vie des organismes pluricellulaires puisqu’elle assure la coordination de leur actions. Adhérences et motilité cellulaire sont connectées aux processus de signalisation cellulaire, d’abord parce qu’elles sont déclenchées par des messages reçus par les cellules, et

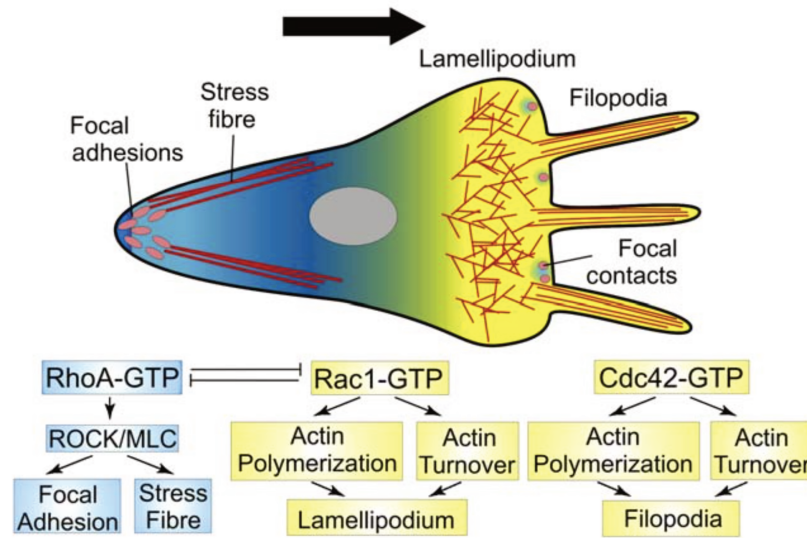


FIGURE 2.21 – [MCF10] La Rho GTPase et le contrôle de la protrusion cellulaire.

aussi parce qu'elles déclenchent en retour l'activation de voies de signalisation. Les intégrines et les sémaphorines sont des protéines archétypales respectivement d'adhérence cellule-matrice extra-cellulaire et cellule-cellule, et des connexions entre adhérences et signalisation [BRW07, DH15, Jac17]. Les plastines, la villine et les actinines α et β permettent par ailleurs l'agencement des filaments d'actine avec le *cross-linking*, donnant une forme à la cellule qui peut évoluer au cours du temps.

Contractilité cellulaire et polarisation

Depuis une vingtaine d'années, on sait que les protéines GTPases Rho ont un rôle prépondérant dans la déformation du cytosquelette des cellules eucaryotes chez de nombreux mammifères [Hal98]. En effet, c'est la protéine RhoA de cette famille GTPases Rho qui est responsable de l'étirement du cytosquelette vers l'arrière de la cellule à l'aide des filaments d'actine. Cet étirement est déclenché grâce à un effecteur (appelé kinase ROCK). Il existe aussi les protéines Cdc42 et Rac1 de la même famille GTPases Rho qui vont favoriser la protrusion à l'avant de la cellule à travers respectivement les filopodes et les lamellipodes (cf. figure 2.21). Ces dernières permettent de donner un sens de polarisation à la cellule qui lui permettra d'avoir une direction donnée lors de la migration [LMT16, Rid03]. Cette famille des Rho GTPase est responsable de l'adhérence polarisée lors du déplacement sur un substrat ou sur la matrice extra-cellulaire [SM02, SS09].

Adhésions cellulaires

Il existe deux types de liaisons cellulaires. Le premier type est l'*adhérence cellule-cellule* [CD11]. Elle est nécessaire à la cohésion des tissus épithéliaux et elle est présente sous diverses formes :

- les *tights junctions* (jonctions serrées), qui permettent l'étanchéité des épithéliums qui jouent un rôle de barrière entre deux milieux distincts [GMBNJ03, Mar14] ;
- les jonctions adhérentes et les démosomes [DD80], qui permettent l'adhérence intercellulaire par l'intermédiaire de sites de liaison, et une adhérence de certaines molécules au cytosquelette d'actine ;
- les *gap junctions* (jonctions communicantes) [PFP16], qui sont des canaux transmembranaires entre cellules adjacentes qui permettent le passage des petites molécules d'une cellule à l'autre (nutriments et molécules de signalisation).

Ces liaisons cellule-cellule adhérentes sont très communes dans la migration cellulaire où l'on observe une tendance des cellules à rester groupées pour migrer, créant des vagues de migration avec des directions de propagation. Dans le cas des cellules du cancer du sein par exemple, ce comportement peut être retrouvé. Une étude a d'ailleurs démontré que pour ce type de cellules, il n'existait pas de corrélation entre vitesse et distance de migration, et l'agressivité de la tumeur [WVS⁺13]. Cela est sans doute lié à certaines modifications génétiques qui peuvent inhiber ce mode d'adhérence ou encore au substrat sur lequel les cellules se déplacent.

Le second type de liaisons est l'*adhérence cellule-matrice extra-cellulaire* ou l'*adhérence cellule-substrat*. Il est nécessaire à l'attachement des cellules au stroma dans les tissus épithéliaux et conjonctifs.

Pour permettre la migration, ces deux types de liaisons peuvent être rompus. Cette rupture peut avoir lieu lors de l'embryogenèse mais aussi lors du développement de métastases, où elle est une condition nécessaire à l'échappement des cellules de leur implantation originale [KC06].

Morphologie

La plasticité morphologique est un atout pour les cellules tumorales. Elles les rendent plus invasives et leur permet d'alterner entre forme plus passive et forme plus active afin de passer entre les mailles de la matrice extra-cellulaire [KHD⁺15, JLD08]. Enlever cette plasticité pourrait donc être un moyen de fixer les cellules et d'éviter qu'elles se disséminent dans tout le corps, ou pour les gliomes, dans un autre hémisphère. Par exemple, des études sont réalisées pour inhiber les fonctions des effecteurs kinases ROCK et MRCK qui sont déclenchés par les protéines GTPases Rho ayant un contrôle sur la polymérisation des filaments d'actine en un réseau dendritique [KHD⁺15, JLD08].

2.4.3.2 Processus externes

Les stratégies utilisées par les cellules pour migrer liées à des processus externes sont diverses. Elles peuvent être liées au déplacement en groupe, à l'accès à des zones de "survie" par des gradients chimiques. Pour ce dernier cas, nous l'avons vu, la matrice extra-cellulaire est un soutien alimentaire pour les cellules tumorales. Si une cellule n'est pas bloquée par la pression du stroma avec notamment les autres cellules qui la gênent dans son déplacement, elle tentera de récupérer les nutriments et l'oxygène nécessaires à son bon fonctionnement [MSP⁺94]. Dans le cas où cela n'est pas possible, une cellule préférera partir à la recherche d'une région moins hypoxique ou plus glycoprotéinée que de s'éteindre dans ce qui peut être le cœur nécrosé d'une tumeur maligne. Les cellules peuvent alors soit migrer seules, soit en groupe.

Dans le cas où elles sont seules, on revient à des changements de morphologie dont nous avons discuté dans la section précédente. La mise en évidence d'une telle migration n'est pas évidente à effectuer *in vitro*, mais certains chercheurs réussissent aujourd'hui à isoler des tumeurs (par exemple un fibrosarcome) avec une implantation orthoptique *in vivo* sous-cutanée [AKH⁺08] qu'ils ont ensuite imagée par épifluorescence et par microscopie multiphoton (cf. figure 2.22). Plusieurs modes de migration ont alors été mis en évidence : un mode collectif (diffus), un mode "cellules individuelles", un mode non invasif et un mode collectif (en peigne).

Dans le cas où les cellules migrent en groupe, elles adhèrent entre elles grâce à des protéines exprimées à l'extérieur de la cellule : les intégrines, les sémaphorines/plexines, les cadhérines, les sélectines/lectines, les igCAM et les claudines. Elles fixent l'ensemble de la structure et permettent ainsi un mouvement de type "tir à la corde" avec un leader entraînant la migration globale des cellules [TCJ12].

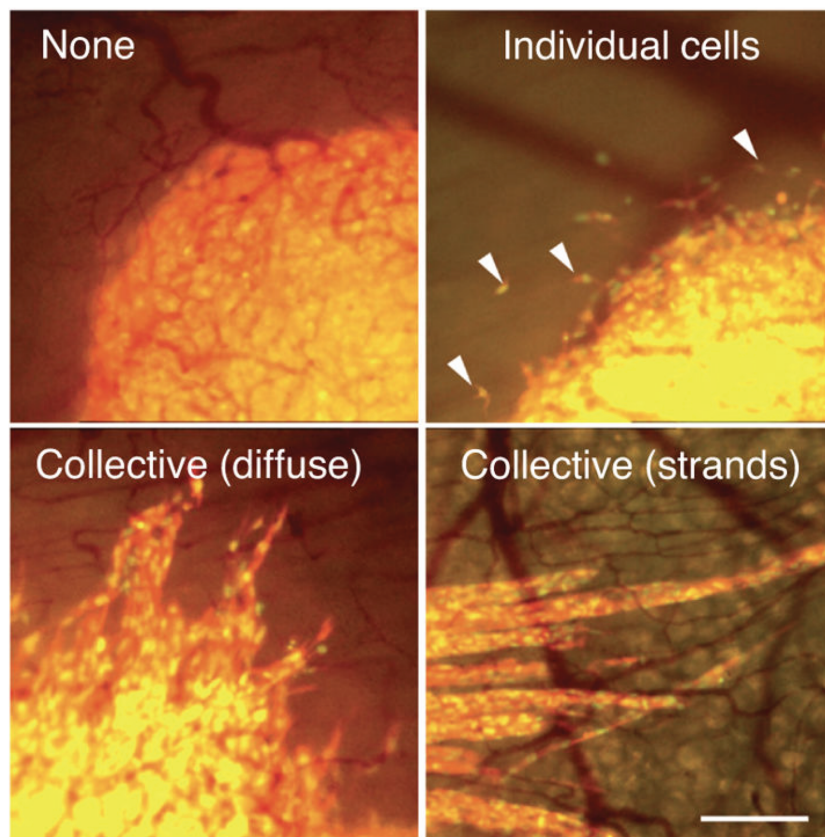


FIGURE 2.22 – [MCF10] Différents modes d’invasion de cellules de la lignée HT-1080 *in vivo*.
Échelle : 250 μm (ligne blanche en bas à droite).

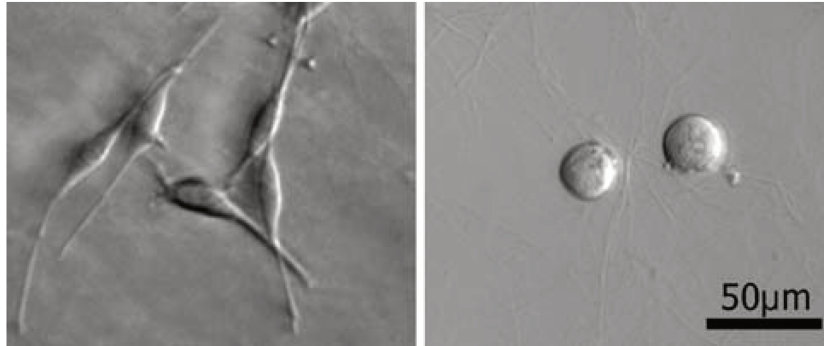


FIGURE 2.23 – [PRNB10] Différentes morphologies des cellules actionnées par des mécanismes de signalisation cellulaire. **À gauche** : une morphologie mésenchymateuse de cellule de sarcome K4. **À droite** : une morphologie amiboïde du sarcome A3.

Détails de deux mécanismes de migration Dans la migration individuelle, il existe un changement alternatif d'état qui est le changement *mésenchymo-amiboïdien*. Il est étudié par plusieurs groupes de recherche et il se retrouve en particulier dans le comportement de certaines cellules tumorales [PRNB10, HHT⁺16, WML⁺03, WMB⁺03].

Ces deux états *mésenchymateux* et *amiboïde* ont des modes migratoires antagonistes et ont été observés à 2D et 3D dans des modèles de matrice extra-cellulaires *in vitro*.

D'un côté nous avons la migration mésenchymateuse qui s'effectue grâce aux intégrines. La cellule dégrade grâce à des enzymes (par protéolyse) la matrice extra-cellulaire ou le substrat dans son déplacement, laissant derrière elle un chemin à emprunter pour d'autres cellules. Dans ce cas, la cellule présente une forme polarisée avec des lamellipodes et des filipodes qui lui permettent de "scanner" l'environnement et de trouver des points d'ancrage pour se tracter [FZB98].

D'un autre côté, la migration amiboïde, qui s'effectue grâce à du *blebbing*, se fait avec très peu d'interactions et aucune dégradation de la matrice extra-cellulaire ou du substrat (pas de protéolyse). Dans ce cas la cellule a une forme arrondie et non polarisée avec éventuellement des extentions membranaires dues aux bulles. Dans les deux cas (avec ou sans dégradation par protéolyse) de migration 3D dans les tissus, les formes des cytoplasmes et des noyaux sont optimisées pour qu'ils se déforment le moins possible. En fonction de l'environnement, la transition d'un état de type mésenchymateux à un état de type amiboïde (notée MAT) ou d'un état de type amiboïde à un état de type mésenchymateux (notée AMT) s'effectuera via des signaux cellulaires (figure 2.23).

Dans certains milieux, les dimensions des pores sont parfois inférieures à la taille de la cellule pour permettre la migration. Deux stratégies sont alors adoptées : soit la cellule avance dans des pores larges, dans sa direction de migration en mode mésenchymateux, laissant un passage aux autres cellules en dégradant le milieu ; soit la cellule change de direction en faisant une pause pour traverser des pores plus fins en mode amiboïde et trouver une nouvelle direction dans laquelle migrer [WMB⁺03].

Ce phénomène se retrouve notamment chez les cellules impliquées dans la formation des gliomes (astrocytomes, glioblastomes). A. HARA et al. [HHT⁺16] ont démontré par exemple que l'expression d'une protéine (FilGAP) de la famille des GTPases Rho était fortement impliquée dans les astrocytomes de grade II. Ils ont de même démontré que les cellules allongées avec une faible expression de FilGAP se retrouvaient plus souvent dans le cœur de la tumeur et que les cellules rondes avec une plus forte expression de FilGAP se retrouvaient en périphérie (cf. figure 2.24). Ils montrent que les expressions des protéines FilGAP et Rhoc1 (pour rappel,

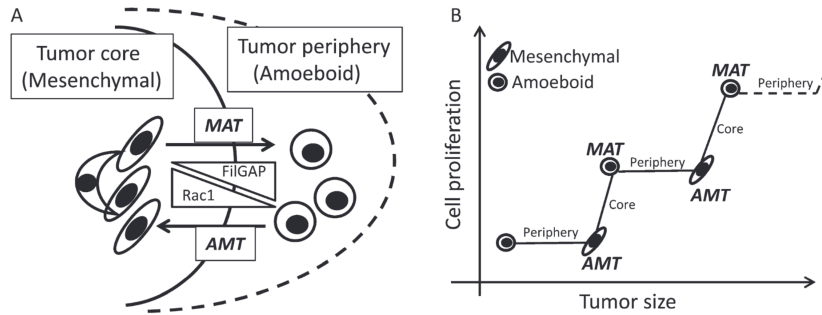


FIGURE 2.24 – [HHT⁺16] Les cycles AMT/MAT en fonction des cycles prolifératifs et de la taille de la tumeur. Comparaison avec la forme que prennent les cellules en fonction des cycles.

cette dernière sert à l’extension de la cellule comme on peut le voir dans la figure 2.21) pourraient avoir un rôle dans la progression de la tumeur puisque leur expression est corrélée au taux de survie des patients examinés dans leur étude.

2.5 Conclusions, synthèse et problématique

En conclusion, une axe de recherche qui permettrait d’améliorer les traitements de gliomes invasifs consiste en l’amélioration de la compréhension de la migration cellulaire lors de l’infiltration du parenchyme cérébral sain. Connaître à quelle distance les cellules migrent au cours de l’évolution de la tumeur est une information essentielle pour l’opération à la fois chirurgicale et radiochirurgicale [DKC⁺16]. Il s’agit de savoir où se situe le front de cellules même s’il n’est pas observé avec des techniques d’imagerie classiques.

Dans ce but, nous allons entreprendre dans la suite de cette thèse une modélisation mathématique de la migration des cellules tumorales qui prend en compte la polarisation des cellules migrantes et leurs changements morphologiques, et étudie l’impact de ces deux phénomènes sur la migration collective des cellules. De plus, elle pourrait dévoiler les densités de cellules en dynamique rapide et en dynamique lente ainsi que leur localisation dans la tumeur (plutôt au centre ou plutôt en périphérie).

Chapitre 3

Physique et modèles biologiques

“It is the great prerogative of Mankind above other Creatures that we are not only able to behold the works of Nature, or barely to sustain our lives by them, but we have also the power of considering, comparing, altering, assisting, and improving them to various uses. And as this is the peculiar privilege of humans. Nature in general, so is it capable of being so far advanced by the helps of Art, and Experience, as to make some Men excel others in their Observations and Deductions, almost as much as they do Beasts. By the addition of such artificial Instruments and methods, there may be in some manner, a reparation made for the mischiefs, and imperfection, mankind has drawn upon it self, by negligence, and intemperance, and a wilful and superstitious deserting the Prescripts and Rules of Nature, whereby everyman, both from a deriv’d corruption, innate and born with him, and from his breeding and converge with men, is very subject to flip into all sorts of errors.”

— Robert HOOKE, Micrographia.

Contents

3.1	Modèles de tumeurs comme des milieux continus	53
3.1.1	Conclusion sur les modèles continus	56
3.1.2	Résolution d’équations aux dérivées partielles (EDP)	56
3.2	Modèles de tumeurs comme des systèmes complexes discrets . . .	61
3.2.1	Physique statistique et matière active	61
3.2.2	Matière active	62
3.2.3	Comportement collectif	62
3.2.4	Systèmes complexes	63
3.2.5	Simulations numériques et algorithmes stochastiques	64
3.2.6	Processus markoviens	64
3.2.7	Une approche pour la modélisation : les automates cellulaires	65
3.2.8	Étude des cellules	68
3.2.9	Modèles cellulaires	68
3.2.10	Méthodes d’étude des modèles discrets	78
3.3	Application à un processus de Wiener : le mouvement brownien 1D discret	79
3.4	Conclusions	82

Notre problème est à présent clair : les patients atteints de gliomes de haut-grade (III et IV) ont une espérance de vie avec (ou sans) traitements qui reste très faible. Une amélioration des soins et par conséquent de la compréhension des mécanismes clés de la croissance de ces gliomes est donc souhaitable. Malheureusement, beaucoup trop de paramètres sont à prendre en compte pour espérer modéliser ce problème avec une “théorie du tout” oncologique [BAB16]. Cependant une modélisation des phénomènes impliqués dans la tumorigénèse pris séparément reste possible. Elle tire son origine de la physique statistique et plus précisément de la matière active.

Nous l’avons vu dans le chapitre précédent : les tumeurs dont le stade est le plus différencié présentent les cellules les plus infiltrantes. Or, il existe encore différents aspects du caractère invasif des cellules qui demeurent mal compris. Ainsi, ce chapitre présente les recherches récentes qui tentent de modéliser l’invasion cellulaire et la démarche qui nous a amené à faire avancer la résolution du problème de l’invasion cellulaire des gliomes. En premier lieu, il présente les grands axes des modèles de physique du cancer existants. En second lieu, il développe les différents travaux qui assimilent les tumeurs comme des milieux continus. Ensuite, il s’attache aux travaux considérant les tumeurs comme des milieux discrets. Plus particulièrement, un accent est mis sur la migration cellulaire avec des exemples de modèles de migration de cellules tumorales qui ont inspiré notre travail. Enfin, il donne une partie des méthodes et outils utilisés pour parvenir à modéliser le problème biologique du chapitre suivant.

Modèles de physique du cancer

Dans un dessein permanent de repousser la mort, les scientifiques et plus particulièrement les physiciens se sont emparés d’un des sujets qui allait devenir l’un des plus gros problèmes du XXIème siècle : le cancer. Peu à peu, ils établirent dans ce domaine des modèles le décrivant pour donner naissance à un nouveau domaine interdisciplinaire que l’on peut appeler aujourd’hui la “physique du cancer”.

Concrètement, ces travaux peuvent être divisés en deux axes : comprendre des mécanismes du cancer et accompagner son traitement en regroupant des connaissances interdisciplinaires (biologiques, cliniques, mathématiques, chimiques et physiques).

Le premier modèle que nous avons retrouvé sur le cancer remonte à 1955 avec les travaux de R.H. THOMLINSON et L.H. GRAY [TG55]. À partir de coupes histologiques, ils traitaient de la structure des tumeurs avec l’aspect que l’on retrouve dans certaines tumeurs ayant atteints le stade anaplasique : une nécrose au centre, et le stroma autour du centre nécrosé. Ces travaux parlaient déjà de la diffusion de la concentration des métabolites (terme utilisé dans le texte pour signifier globalement toute l’activité moléculaire) autour d’un cylindre, ainsi que de la disparité de l’épaisseur du stroma dans les régions peu approvisionnées en oxygène. Il évoquait notamment l’impact plus faible qu’avait la radiothérapie dans ces zones sous-oxygénées. Depuis, aux vues des différentes échelles de caractérisation de la tumeur, plusieurs branches de modélisations sont apparus pour étudier en globalité le cancer.

Mutations génétiques dans une population constante. Un ensemble d’études a concerné les mutations génétiques créant différentes populations de cellules. À commencer par les travaux mathématiques de [Mor58] sur des processus “naissances-et-morts” à deux populations A et B de cellules en compétition respectivement mutée et non mutée, qui évaluent la probabilité d’avoir une population dominante sur l’autre au cours du temps. Peu après, il y a eu les modèles de mutations à un ou deux allèles avec les travaux de KNUDSON [Knu71]. En analysant plusieurs cas de rétinoblastome, ils ont relevé deux points : les tumeurs étaient formées des

cellules entassées dans l'équivalent d'un compartiment, en homéostasie ; ces tumeurs pouvaient être au nombre de 1, 2, 3 ou 4 par œil. De ce constat ils ont estimé que le nombre de cellules par tumeur, disons N_c , était globalement constant au cours du temps, c'est-à-dire qu'une division cellulaire peut autant avoir lieu qu'une mort cellulaire. En introduisant un nombre R qui caractérise le taux de mutations par gène par division, ils ont établi que la probabilité qu'au moins n mutations ($n = 1$ ou $n = 2$) se produisent au sein des N_c cellules à un temps t est :

$$P(t) = 1 - e^{-RN_c t^n} \quad (3.1)$$

Dès lors, une corrélation a été trouvée entre des patients atteints d'une seule tumeur à l'œil et affectés par une seule expression de mutation génétique et des patients atteints par un nombre supérieur à 1 de tumeurs par œil et affecté par l'expression de deux mutations. Des modèles plus complexes ont été établis depuis et ont été regroupés dans un article *review* de M.A. NOWAK [Now06].

Arbres de probabilités et population de cellules variables. Dans le cas de cellules souches à la base de l'évolution clonale de la tumeur, certains chercheurs se sont penchés sur l'évolution globale de la population avec un modèle en arbre de probabilité. Un exemple classique est le modèle de Galton-Watson [LPZ17] qui discrétise le temps en $k \in \mathbb{N}$ et définit X_k le nombre de cellules individuelles d'une population au temps k (par exemple une population de cellules tumorales). S'il y a une unique cellule souche à la base de la population entière $X_0 = 1$. De ce point, un processus de Markov (discuté en 3.2.6) peut être établi en donnant à chaque cellule individuelle des probabilités indépendantes du temps : p_D de se diviser, p_M de mourir ou encore p_Q d'être quiescente. Ces modèles ont été arrangés de différentes manières depuis (dans la limite du continuum ou avec des équations maîtresses discrètes — cf. 3.2.10.3) et informent généralement sur la distribution de probabilité des cellules par l'intermédiaire des fonctions génératrices.

Réseaux de régulateurs de gènes et signalisation cellulaire. L'expression des gènes est régulée par des réseaux complexes contenant des milliers de nœuds en interaction. Des mutations d'un seul gène peuvent générer en cascade la mutation d'un beaucoup plus grand ensemble d'autres gènes et de telles perturbations génétiques sont difficiles à prévoir [SM02]. De même, les voies de signalisation qui régulent les réactions protéine-protéine, les réactions enzymatiques ou encore la production et la dégradation de protéine sont connues mais le rôle qu'elles ont dans la réception, le traitement et la réponse des cellules est encore un vrai défi pour les biologistes. Une description qui a été envisagée par BHALLA et IYENGAR est celle qui utilise des équations de réactions cinétiques couplées du type :



où A et B représentent des réactifs, C un produit et k_f la constante de vitesse associée à cette réaction.

Bien que ces équations soient équivalentes à des équations différentielles généralement solubles, ces modèles restent limités par le manque de connaissance de toutes les réactions ayant lieu dans les systèmes biologiques étudiés.

Ces études aux échelles moléculaires ou cellulaires sont intéressantes pour décrire la dynamique des effectifs de populations ou pour décrire les fréquences des phénomènes observés à ces échelles mais ils restent néanmoins dépourvus d'une description significative de la géométrie

et des configurations des cellules en interaction dans la tumeur. À partir de leurs prédictions, nous ne pouvons pas encore prédire la taille de la tumeur ou la localisation et les tailles des populations au cours du temps. Or il existe des modèles dans le cadre des gliomes, dits de *phase-field* (“champ de phases” en français) et de *coarse-graining* qui sont cruciaux pour établir le volume qu’occupe la tumeur et pour connaître quelles sont les populations à même de migrer ou de proliférer dans celle-ci. Ces approches, sont le cœur de métier de l’équipe MSB¹ dont je fais partie au sein du laboratoire IMNC. Dans la suite, nous allons présenter le cheminement de pensée qui nous a conduit à définir nos modèles présentés au chapitre suivant. Nous allons pour cela discuter dans les deux prochaines sections des modèles qui assimilent les tumeurs soit à des milieux continus, soit à des milieux discrets.

1. Modélisation des Systèmes Biologiques.

3.1 Modèles de tumeurs comme des milieux continus

Dans cette partie nous allons discuter des modèles les plus répandus en physique du cancer : les modèles de tumeurs assimilés à des milieux continus.

Formation et croissance *in vitro* et *in vivo*

Des cellules assimilées à des boules élastiques. Ces modèles considérant les cellules comme des boules élastiques sont généralement simulés sur ordinateurs à l'aide d'algorithmes stochastiques. Ils permettent de confronter les cellules soumises à des potentiels dans ces systèmes numériques à des données expérimentales *in vitro* voire *in vivo*. Pour illustrer le problème, DRASDO et al. [DH05] choisissent par exemple d'introduire un potentiel répulsif de HERTZ $V(r_{ij})$ entre deux cellules séparées de r_{ij} tel que :

$$V(r_{ij}) = \frac{4E(2R - r_{ij})}{15(1 - \nu^2)} \sqrt{\frac{R}{2}}, \quad r_{ij} < 2R \quad (3.3)$$

où R est le rayon de la cellule, E est le module d'Young et ν le coefficient de POISSON. Il en existe bien d'autres comme par exemple ceux qui intègrent un potentiel d'interaction adhésive cellule-cellule [CDT⁺05], ceux qui intègrent des liens élastiques [TAC⁺14], ceux qui intègrent la prolifération [DGD⁺18] ou encore ceux qui intègrent la superposition partielle [TAC⁺14, Gon17].

Équations aux dérivées partielles et ordinaires. Certains chercheurs souhaitent décrire l'évolution de la taille des gliomes. Il existe pour cela des modèles analytiques très simple dits de *réaction-diffusion* ou de *prolifération-invasion*. En fonction des phénomènes en jeu (augmentation de la masse tumorale, nécrose, stroma), des termes sont rajoutés généralement dans les équations qui sont dans la plupart des cas traduits avec des équations aux dérivées partielles ou totales [TG55, TCW⁺95, Mur02, GPG⁺12, RRM⁺10]. Des exemples sont donnés en fin de section avec le travail de K.R. SWANSON, R. ROCKNE et leur équipe [RRM⁺10] ou encore celui effectué dans notre laboratoire avec C. GÉRIN et al. [GPG⁺12].

Environnement favorable. D'autres chercheurs souhaitent démontrer les corrélations entre acidité (pH du milieu) et croissance tumorale [SGM08], entre angiogénèse ou hypoxie et croissance accélérée [SRC⁺11], ou encore entre grossesse et diminution du volume de la tumeur [PPG⁺17].

Tumeurs secondaires Enfin, quelques modèles plus rares existent pour déterminer l'apparition de métastases dans le cerveau. Dans ce cas là, les recherches traitent de deux cas métastatiques : soit ils traitent des métastases dues à l'invasion du tissu sain par des cellules en marge des gliomes ; soit ils ne traitent pas de tumeurs SNC mais plutôt de métastases issues d'une tumeur dont les cellules proviennent d'autres organes du corps (que le SNC) et viennent se loger dans le cerveau, rendant le problème tout aussi délicat. Le deuxième cas possède un article très récent de BILOUS et al. [BSB⁺19] qui se penche sur le sujet, dans le cas de cellules tumorales des poumons, généralement métastatiques avant le seuil de détection de son foyer.

Accompagnement dans le traitement

Réponse au traitement. En un second temps, avec l’amélioration des méthodes et des outils utilisés, certains modélisateurs proposent de tester leur modèles sous certaines contraintes pour démontrer l’intérêt d’utiliser un traitement ou non [WSSD05, TDP09, RRM⁺10]. *In vitro*, d’abord, *in vivo* ensuite étant donné la complexité de la matrice extra-cellulaire. C’est le cas des travaux d’ALVORD, TRACQUI, WOODWARD et MURRAY dans les années 90 [WCT⁺96, TCW⁺95, Mur02].

Confiance dans l’intérêt d’une thérapie. Inversement, certains modèles visent à observer les avantages avec traitement et sans traitement pour confirmer ou infirmer l’utilisation d’un soin radiothérapeutique, chimiothérapeutique ou multimodal. En effet, si un paramètre du modèle varie sous l’effet de ce soin en démontrant la dégradation de l’état du patient, alors il permet d’écarter l’utilisation de celui-ci [SAM02].

Accompagnement des techniques d’imageries. Enfin, avec la forte croissance du nombre de données patients produites par les scanners, les IRM ou encore les biopsies, certains chercheurs développent des modèles qualitatifs de prédiction. Dans la même veine, nous pouvons aussi citer les travaux de prédiction de croissance spécifique à chaque patient de [DKC⁺16] ou encore les récents travaux de corrections topologiques des zones observées par imagerie 3D pour l’amélioration des rendus 3D. Enfin il y a le domaine en pleine expansion de la segmentation. Que ce soit pour classifier les grades des tumeurs sur biopsies ou pour la détection des zones potentiellement touchées mais indétectables en IRM, avec des méthodes statistiques de seuillage automatique [DDR⁺16], de classification et d’apprentissage comme le *Machine Learning* ou l’apprentissage profond plus connu sous le nom de *Deep Learning* en anglais [HDWF⁺17, MDCA19, RLNB⁺19, ZWS⁺18, LK10, ADP⁺14].

Présentons quelques exemples pour illustrer les avantages et les inconvénients de ces systèmes.

Un premier exemple de prédiction avec réaction-diffusion Pour illustrer les propos de cette section, voici un exemple de C. GERIN et al. [GPG⁺12] qui assimile les tumeurs à des systèmes continus.

Pour les modèles de réaction-diffusion, deux termes interviennent fréquemment dans les équations différentielles : celui de la diffusion caractérisé par un coefficient D qui traduit l’invasivité des cellules tumorales, et celui de prolifération caractérisé par un paramètre κ qui traduit le taux de création de cellules tumorales par unité de temps par division cellulaire. L’équation diffusion-prolifération portant sur la concentration de cellules c que l’on retrouve dans la littérature est :

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \underbrace{D\nabla^2 c}_{\text{diffusion}} + \underbrace{\kappa c}_{\text{prolifération}} \quad (3.4)$$

Si la concentration de cellules tumorales arrive à saturation, une variante de cette EDP peut être écrite : c’est l’équation de diffusion-prolifération-saturation :

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = D\nabla^2 \rho + \kappa \rho (1 - \rho) \quad (3.5)$$

où ρ représente la densité des cellules tumorales et est majorée par 1. Dans son article de 2012, C. Gerin [GPG⁺12] a souhaité appliquer ce modèle aux gliomes de grade II. Ces gliomes sont en effet capables de devenir des grades III ou IV une fois

l'angiogénèse déclenchée—l'hypoxie du milieu entraînant une vague de cellules en périphérie de la tumeur à trouver des nutriments dans les zones vascularisées. Son travail essaie de tirer notamment deux informations : peut-on savoir quand la tumeur est apparue ? Peut-on savoir quand va-t-elle devenir un gliome de haut grade ?

Si r est la coordonnée radiale du système, le système est décrit par une équation aux dérivées partielles (en choisissant un système de coordonnées sphériques) :

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = D \left(\frac{\partial^2 \rho}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\partial \rho}{\partial r} \right) + \kappa \rho (1 - \rho) \quad (3.6)$$

se réécrit, en posant $\rho = \frac{u}{r}$ pour mettre un facteur r à ρ , avec u une fonction quelconque de (r, t) :

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D \frac{\partial^2 u}{\partial r^2} + \kappa u \left(1 - \frac{u}{r}\right) \quad (3.7)$$

En prenant les conditions initiales : $u(r = 0, t) = 0$ et $\partial_r u = \rho(r = 0, t)$, ainsi qu'en fixant les paramètres κ et D selon les valeurs que l'on peut rencontrer dans la littérature, une résolution numérique permet de tracer les courbes des solutions de ρ et ainsi, de remonter au moment où la tumeur peut-être détectée avec la qualité des images actuelles.

Un exemple de modèle continu adapté à la radiothérapie Pour illustrer les propos de cette section, voici un second exemple de R. ROCKNE et al. [RRM⁺10] qui assimile les tumeurs à des systèmes continus.

En ne considérant que la prolifération (κ étant le taux de prolifération en an^{-1}) et l'invasion (D en mm^2/an), ils utilisent un modèle analytique avec une EDP basée sur les théories de FISHER [Fis37] et KOLMOGOROV [Kol37] de la densité de cellules tumorales issues de gliomes $\rho = \rho(x, t)$:

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = \underbrace{\nabla (D \nabla(\rho))}_{\text{terme de diffusion}} + \underbrace{\kappa \rho \left(1 - \frac{\rho}{k}\right)}_{\text{terme de prolifération}} \quad (3.8)$$

où k est un terme de capacité de contenance du tissu ($108 \text{ cellules}/\text{mm}^3$ en supposant un diamètre de tumeur de $10 \mu\text{m}$ pour une croissance logistique de type VERHULST) et proposent une nouvelle EDP qui caractérise la tumeur après traitement ionisant :

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = \nabla (D \nabla(\rho)) + \kappa \rho \left(1 - \frac{\rho}{k}\right) - \underbrace{R(X, t, \alpha, \beta) c \rho \left(1 - \frac{\rho}{k}\right)}_{\text{terme post-traitement}} \quad (3.9)$$

où :

$$R : (X, t, \alpha, \beta) \mapsto \begin{cases} 1 - e^{-[\alpha \text{Dose}(X,t) + \beta \text{Dose}(X,t)^2]} & \text{si } t \geq \text{traitement} \\ 0 & \text{sinon} \end{cases} \quad (3.10)$$

et où le terme ‘‘Dose’’ représente la dose délivrée en Gy (dépendant du vecteur spatial X) lors du rayonnement XRT (*External RadioTherapy* en anglais) et les coefficients α en Gy^{-1} et β en Gy^{-2} déterminent respectivement les paramètres radiobiologiques relatifs à la contribution de chaque terme de la somme associé aux brisures d'ADN simple-brin et double-brins sur la radiation totale. R. ROCKNE et al. les confrontent ensuite avec 8 patients atteints d'un glioblastome multiforme pour déduire la réduction des taux de prolifération et d'invasion des cellules ainsi que la corrélation entre l'effet sur la totalité des cellules et α .

3.1.1 Conclusion sur les modèles continus

En conclusion, les modèles qui ont été développés prédisent, contrôlent, vérifient et mettent en évidence des processus biologiques. De même, ils font souvent intervenir un ensemble d'équations aux dérivées partielles dont la solubilité exacte (analytique) n'est pas garantie. Explorons alors quelles sont les méthodes pour les résoudre et ainsi tirer une information d'ordre biologique de ces systèmes.

3.1.2 Résolution d'équations aux dérivées partielles (EDP)

Dans plusieurs cas d'invasion cellulaire ou même dans le cas d'un processus de Wiener (ou mouvement brownien), une équation aux dérivées partielles (EDP) peut être obtenue à partir des équations maîtresses (cf. dernière sous-section). Cette équation—l'équation $\partial_t p = \nabla(D\nabla(p))$ —, est un cas particulier d'équation de la chaleur où D est linéaire. Dans certains cas, comme nous pourrons le voir dans nos deux modèles 1D et 2D au chapitre suivant, la résolution n'est pas aussi simple qu'une équation de la chaleur linéaire (ou loi de Fick) classique. Cette résolution est même parfois non soluble analytiquement étant donné la dépendance du coefficient de diffusion D en d'autres paramètres, comme la densité ρ par exemple. Dans ces cas-là, une résolution approchée est parfois nécessaire. Regardons quels outils peuvent nous aider à les résoudre.

Méthode des volumes finis Une première famille de méthode de résolution approchée est celle des volumes finis. Étant moins adaptée à notre problème, nous ne l'utiliserons pas dans cette thèse.

Méthode des différences finies Lorsque nous établirons les équations qui décrivent la dynamique de nos automates cellulaires—ici des EDP—, une résolution numérique sera envisagée dans la majorité des cas faute d'avoir des équations linéaires. Parmi les méthodes de résolutions approchées, une des méthodes numériques adoptée par la majorité de la communauté scientifique est celle des différences finies (*Finite Differences* en anglais). Elle apporte une résolution approximative avec un degré d'exactitude dépendant de la finesse des paramètres choisis. En effet, elle repose sur le principe qu'une quantité ρ définie par des variables continues (généralement en espace et en temps) qui peut-être discrétisée sur un réseau en différences finies. Par exemple, pour une variable d'espace x (respectivement une variable de temps t), en choisissant un nombre de subdivisions $N_x + 1$ (respectivement $N_t + 1$), le réseau uniforme sur lequel sera redéfini la fonction ρ sera l'ensemble des $x_i = i\Delta x$ tels que $x_0 < \dots < x_{N_x}$ et $t_n = n\Delta t$ tels que $t_0 < \dots < t_{N_t}$ et où $(\Delta x = \frac{1}{N_x}, \Delta t = \frac{1}{N_t})$. Ainsi, deux critères [Mor18] auront un impact pour la résolution : l'ordre et la stabilité.

L'ordre L'ordre caractérise l'imprécision commise entre les dérivées (partielles ou droites) exactes et leurs valeurs approchées par discrétisation ; essentiellement, ce critère réside dans le choix de l'ordre du développement de Taylor injecté dans l'équation différentielle (par exemple, le développement peut être spatial en $\mathcal{O}((\Delta x)^{\text{ordre}})$ ou être temporel en $\mathcal{O}((\Delta t)^{\text{ordre}})$

La stabilité Numériquement, ce critère est relatif. Sinon, il n'est même pas calculable. À chaque itération, les valeurs approchées de la solution aux points u_i^n (et non plus la solution exacte continue) pour des valeurs fixes de Δt et Δx non nulles sont relatives à la propagation et l'amplification des erreurs d'arrondis. La condition minimale de stabilité impose que le vecteur de composantes u_i^n reste borné pour tout $n \in [0, N]$. Pour que la solution approchée

reproduise le plus fidèlement possible la solution exacte au cours du temps, on devra imposer des conditions plus sévères sur le schéma numérique. Dans le cas de l'équation de la chaleur, on cherche à reproduire sur la solution numérique le comportement dissipatif du problème continu. On choisira donc des schémas tels que la solution approchée soit décroissante au cours du temps [Mor18].

Quelques remarques sur l'optimisation de la résolution numérique La première remarque que nous pouvons faire est que ces deux critères sont à déterminer dès le début de la résolution. Il va de soi que plus ces critères sont optimisés, plus les valeurs approchées des dérivées seront une somme élevée de différences finies (dépendant de l'ordre du développement) et plus les valeurs des u_i^n seront longues à calculer. De même, les nombres de subdivisions N_t et N_x devront nécessairement croître si l'on souhaite améliorer l'ajustement entre la valeur exacte et la valeur numérique approchée. La seconde remarque est que si le problème est un problème de Cauchy, seules les équations différentielles définiront les valeurs des u_i^n à partir de la condition initiale $\rho(x_0, t_0) = u_0^0$. Souvent, les problèmes étudiés seront explicites (ils seront décrits comme pour l'équation de la chaleur, c'est-à-dire selon l'évolution temporelle d'une quantité ρ définie sur un certain domaine d'espace). Les équations aux dérivées partielles imposeront que u_i^{n+1} au temps $t = (n + 1)\Delta t$ soit dépendant de u_i^n au temps $t = n\Delta t$ et ainsi de suite (voir Figure 3.1) — ainsi les schémas seront explicites.

Choix de la méthode utilisée Il s'agit maintenant de résoudre numériquement les EDP obtenues dans le chapitre suivant. Des méthodes, il en existe tout un arsenal : méthode d'Euler ; méthode de Lax-Wendroff ; méthode de Lax-Driedrichs ; méthode de Runge-Kutta 4 ; méthode de Dufort Frankel ; méthode Leapfrog ; méthode de Box-Muller ; méthode de Crank-Nicolson ; méthode de Verlet. Parmi celles-ci, la plus connue, pour des raisons historiques, reste la méthode d'Euler mais nous pouvons nous rendre compte que le procédé reste grossièrement le même dans chacune d'entre elles. La seule différence réside dans le type d'équation à résoudre numériquement.

Pour cela, regardons le cas simple des fonctions à deux variables (indépendantes) disons (x, t) , régies par des EDP de second ordre². Soient ρ et μ deux fonctions quelconques qui dépendent de deux variables (x, t) régies par une EDP du second ordre du type :

$$A(x, t) \frac{\partial^2 \rho}{\partial x^2} + B(x, t) \frac{\partial^2 \rho}{\partial x \partial t} + C(x, t) \frac{\partial^2 \rho}{\partial t^2} + D(x, t) \frac{\partial \rho}{\partial x} + E(x, t) \frac{\partial \rho}{\partial t} + F(x, t) \rho = \mu(x, t) \quad (3.11)$$

où A, B, C, D, E et F sont des fonctions quelconques de x et t .

Nous pouvons distinguer pour ces fonctions trois catégories d'équations aux dérivées partielles (EDP) : elliptiques, hyperboliques et paraboliques.

Les EDP elliptiques Ce sont celles pour lesquelles : $B^2 - 4AC < 0$. Un exemple typique est obtenu lorsque $A = C = 1$, $B = D = E = F = 0$ et μ est la fonction nulle donnant l'équation de Laplace³ :

$$\partial_x^2 \rho(x, t) = \mu(x, t) \quad (3.12)$$

2. C'est-à-dire dont le degré maximal des dérivées partielles est 2.

3. Souvent écrite sous la forme tri-dimensionnelle avec son opérateur laplacien $\Delta \rho = 0$

Les EDP hyperboliques Ce sont celles pour lesquelles : $B^2 - 4AC > 0$. Un exemple typique obtenu est lorsque $A = 1, B = D = E = F = 0, C = -1$ et μ est la fonction nulle donnant l'équation de d'Alembert⁴ (ou équation d'onde) :

$$\partial_t^2 \rho(x, t) - \partial_x^2 \rho(x, t) = 0 \quad (3.13)$$

Les EDP paraboliques Ce sont celles pour lesquelles : $B^2 - 4AC = 0$. L'exemple classique d'EDP parabolique est l'équation de diffusion, obtenue lorsque $A = 1, E = -1, C = D = F = 0$ et μ est la fonction nulle :

$$\partial_t \rho(x, t) = \partial_x^2 \rho(x, t) \quad (3.14)$$

Comme nous le verrons dans la suite, nos modèles ne font intervenir que des équations de diffusion, linéaires et non-linéaires. Ces EDP, sont donc paraboliques et une méthode adaptée à ce type d'EDP est la méthode de Crank-Nicolson. Nous choisissons donc de résoudre numériquement et de façon approchée nos EDP linéaires et non linéaires grâce à cette méthode.

Méthode de Crank-Nicolson Grâce à ce tour d'horizons, nous pouvons dire à présent que les équations diffusives sont des EDP paraboliques. Dans nos deux modèles 1D et 2D, les EDP qui caractériseront nos systèmes porteront sur une densité ρ et seront de la forme :

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = D \Delta \rho \quad (3.15)$$

avec D un coefficient de diffusion constant, le membre de gauche de l'équation est une dérivée première en temps portant sur ρ et le membre de droite est une dérivée seconde en espace portant aussi sur ρ . Si nous souhaitons décrire chacun des membres avec un schéma numérique, il nous faut choisir quelle différence finie est la plus adaptée à la quantité ρ étudiée.

Or dans nos modèles, nous souhaitons suivre l'évolution temporelle d'une densité de cellules $\rho(x, t)$ (ou $\rho(x, y, t)$) en ayant connaissance de la valeur de la densité de ces mêmes cellules à l'état initial $\rho(x, 0)$ (ou $\rho(x, y, 0)$). Ici, si nous écrivons un schéma qui décrit numériquement cette évolution, pour connaître la valeur de la quantité u_i^{n+1} , qui est l'approximation de ρ à un instant $(x = i\Delta x, t = (n+1)\Delta t)$, nous aurons nécessairement besoin des valeurs des quantités u_i^n , valeurs à l'itération précédente et ce quelque soit la valeur des u_i^n aux différents $x = i\Delta x$.

Alors, si l'on considère une fonction f une fonction C^∞ dépendante d'une variable t , à valeurs dans \mathbb{R} . Pour une légère variation dt , un développement de Taylor à l'ordre 1 nous donne 3 écritures de f' :

$$\text{Forward Time (FT)} : f'(t) = \lim_{dt \rightarrow 0} \frac{f(t+dt) - f(t)}{dt} + \mathcal{O}(dt), \text{ précis à l'ordre 1 en } dt.$$

$$\text{Backward Time (BT)} : f'(t) = \lim_{dt \rightarrow 0} \frac{f(t) - f(t-dt)}{dt} + \mathcal{O}(dt), \text{ précis à l'ordre 1 en } dt.$$

$$\text{Centered Time (CT)} : f'(t) = \lim_{dt \rightarrow 0} \frac{f(t+dt) - f(t-dt)}{2dt} + \mathcal{O}((dt)^2), \text{ précis à l'ordre 2 en } dt.$$

Ce qui nous donne trois schémas envisageables pour décrire le membre de droite de 3.15. Nous pourrions choisir le schéma CT car c'est le plus précis mais nous constatons que seule la première forme (FT) sera adaptée pour écrire le schéma du membre de droite de l'équation 3.15. En effet, dans nos systèmes c'est le seul schéma qui récupère une variation qui est antérieure

4. Souvent écrite sous la forme tri-dimensionnelle avec son opérateur d'Alembertien $\square \rho = 0$

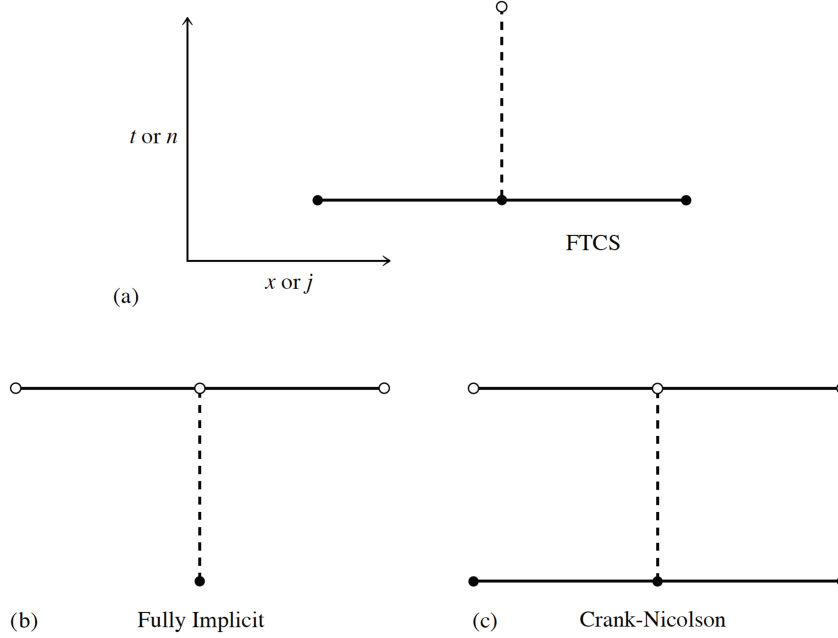


FIGURE 3.1 – [Win93] Schéma de la méthode de résolution numérique proposée par CRANK et NICOLSON.

pour connaître la valeur actuelle⁵; et ce, même si le degré de précision de la valeur de la dérivée pour le schéma FT est moins bon que pour le schéma CT.

En reprenant l'écriture CT et en l'adaptant pour une variable spatiale, un même développement de Taylor à l'ordre 1 de la dérivée f' d'une fonction f nous donne :

$$\textit{Centered Spatial (CS)} : f''(x) = \lim_{dx \rightarrow 0} \frac{f(x+2dx) - f(x) + f(x-2dx)}{4(dx)^2} + \mathcal{O}((dx)^2).$$

Dans ce cas, le schéma possède un degré de précision qui est un ordre supérieur à $\mathcal{O}(dx)$. Or, à chaque pas de temps $n\Delta t$ nous avons une connaissance des u_i^n , donc il n'y a aucune restriction sur le choix du schéma et le degré de précision pour CS est optimal.

Ainsi, nous aurons le schéma FT-CS portant sur l'équation (3.15) :

$$\frac{u_i^{n+1} - u_i^n}{\Delta t} = \frac{1}{4} D \frac{u_{i+1}^n - u_i^n + u_{i-1}^n}{(\frac{\Delta x}{2})^2} \quad (3.16)$$

que nous réécrivons :

$$u_i^{n+1} = u_i^n + D \frac{\Delta t}{(\Delta x)^2} [u_{i+1}^n - 2u_i^n + u_{i-1}^n] \quad (3.17)$$

pour obtenir les valeurs des u_i^n à chaque itération.

Dans le cas où D n'est pas constant, l'équation (3.15) devient :

$$\partial_t \rho = \nabla (D[\rho] \nabla(\rho)) \quad (3.18)$$

et en utilisant les mêmes arguments que précédemment, nous pouvons transformer l'équation (3.18) en le schéma FT-CS numérique suivant :

5. On parle de forme rétrograde.

$$u_i^{n+1} = u_i^n + \frac{\Delta t}{(\Delta x)^2} (D [u_{i+1}^n] (u_{i+2}^n - u_{i+1}^n) - D [u_i^n] (u_{i+1}^n - u_i^n)) \quad (3.19)$$

Critère de stabilité Remarquons une chose : à chaque itération, un écart entre la solution exacte $\rho(x, t)$ et son approximation numérique u_i^n peut être observé. Cet écart, dépendant du schéma choisi —et indirectement de l'ordre du développement de Taylor effectué sur la quantité ρ — est la traduction de la somme des erreurs cumulés aux instants précédents $t' < t$. Parfois, ce cumul se compense (un pas de temps sur deux, l'écart est positif, l'autre négatif), parfois il s'amplifie (à chaque pas de temps, il est la somme d'erreurs dont l'exposant est du même ordre que l'ordre du schéma choisi). En général, quand un écart (positif ou négatif) de plus en plus grand est observé, on parle d'instabilité numérique. Pour éviter d'observer de telles aberrations dans nos calculs, nous choisissons d'introduire l'analyse de stabilité de VON NEUMANN. C'est une analyse locale qui consiste à établir une condition sur les paramètres du modèle numérique. Elle part du principe que les solutions indépendantes (ou les modes propres) sont de la forme :

$$u_i^n = \xi(k)^n e^{j \times ki \Delta x} \quad (3.20)$$

avec $k \in \mathbb{R}$ un nombre d'onde spatial réel et $\xi(k)$ le facteur d'amplification [Win93], ce qui engendre que les dépendances en temps d'un seul mode propre seront les puissances entières successives de $\xi(k)$. Il en découle :

- Si $|\xi| > 1$ le schéma est instable ;
- Si $|\xi| \leq 1$ le schéma est stable.

Ainsi, si nous revenons au schéma de Crank-Nicolson avec D constant, nous pouvons montrer qu'en injectant (3.20) dans notre EDP linéaire :

$$\xi(k) = 1 - 4D \frac{\Delta t}{(\Delta x)^2} \sin^2\left(\frac{k \Delta x}{2}\right) \quad (3.21)$$

et qu'il y a stabilité numérique lorsque :

$$2D \Delta t \leq (\Delta x)^2 \quad (3.22)$$

critère qui sera utilisé pour choisir nos paramètres Δx et Δt .

En ce qui concerne le cas $D(\rho)$, donc non constant, il faudra faire le changement de variable :

$$y = \int dx \frac{1}{D(x)} \quad (3.23)$$

on peut montrer que l'injection de (3.20) donne le critère :

$$\Delta t \leq \min_i \left\{ \frac{(\Delta y)^2}{2D_i^{-1}} \right\} \quad (3.24)$$

Le respect de ces critères de stabilité sera obligatoire lorsqu'il s'agira d'évaluer les solutions des systèmes décrivant la dynamique de la distribution de nos cellules. Ils seront certes des approximations des valeurs exactes mais ils auront le mérite de nous donner un résultat beaucoup plus rapidement qu'un algorithme.

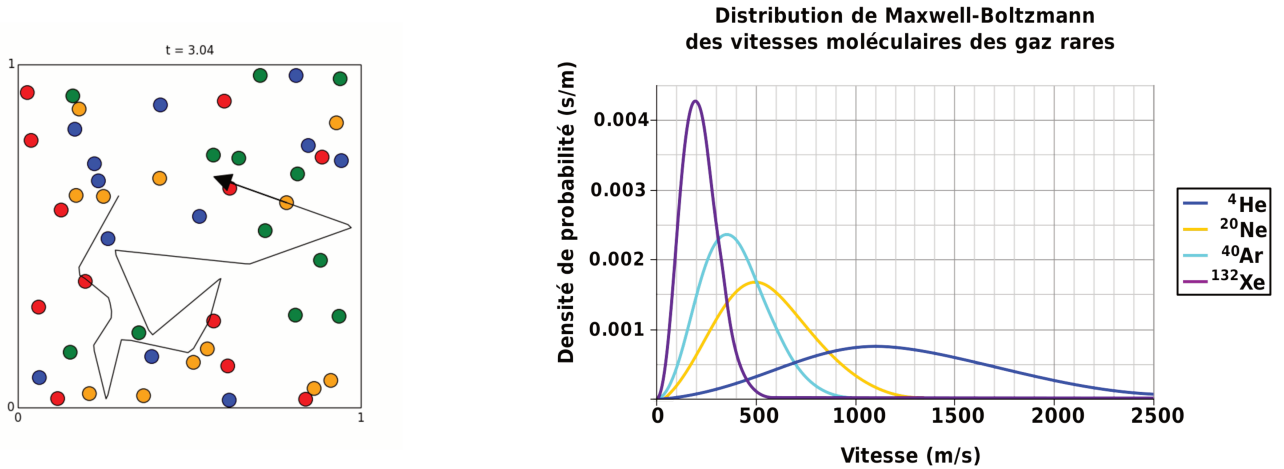


FIGURE 3.2 – **À gauche** : Évolution des particules élastiques d’un gaz dans un système isolé au bout de 304 pas de temps $\Delta t = 0,01$. La flèche représente le suivi de la particule jaune depuis son point de départ - Jean-Julien Fleck sur le site http://www.lemag.odns.fr/lemagbrunot/Images/Particules_Gaz.gif. **À droite** : comparaison de la loi de distribution des vitesses en fonction du gaz observé - ©(auteur : Pdbailey pour *Wikipedia*.)

3.2 Modèles de tumeurs comme des systèmes complexes discrets

Dans cette partie nous allons discuter de l’intérêt de modéliser les tumeurs comme des systèmes complexes discrets. Nous allons montrer que les outils utilisés dans nos modèles sont en fait inspirés des travaux de la physique statistique.

3.2.1 Physique statistique et matière active

Les premiers physiciens qui ont théorisé ce que l’on appelle aujourd’hui la physique statistique avaient pour objectif de développer une théorie cinétique des gaz. L’idée était d’approfondir la compréhension des systèmes constitués d’un très grand nombre de particules en interactions qualifiés de *problèmes à N-corps* (voir Figure 3.2). Ils définiront deux lois fondamentales de la thermodynamique puis, pour compléter leurs recherches, ils aborderont les concepts de transport et d’équilibre thermodynamique [Sch06].

La loi de distribution de MAXWELL [Max70] pour ces systèmes fermés place par exemple la vitesse au cœur du problème dans les collisions de sphères élastiques. Ne parvenant pas à décrire la trajectoire de chaque particule, une caractérisation du système grâce à une densité de probabilité des vitesses à l’équilibre thermodynamique a alors été établie. Cette densité vaut alors :

$$G(\vec{v}) = \left(\frac{m}{2\pi k_B T} \right)^{\frac{3}{2}} e^{-\frac{m v^2}{k_B T}} \quad (3.25)$$

pour les 3 composantes de la vitesse $\vec{v} = (v_x, v_y, v_z)$; avec m la masse des particules de gaz; T la température; et k_B la constante de BOLTZMANN. Cette illustration nous

montre qu'une description de la dynamique de particules en interaction est possible mais avec une autre observable, comme par exemple ici : la distribution des vitesses.

Ces théories, à la base introduites pour la physique, ont inspiré et inspirent encore aujourd'hui les physiciens touchant à d'autres domaines. Ces lois fondamentales s'adaptent aux problèmes interdisciplinaires. Ils ont progressivement permis la compréhension des propriétés des états liquides et solides (les verres et les cristaux en particulier), celles des réactions chimiques et nucléaires ou encore celles des systèmes biologiques.

3.2.2 Matière active

Dans le courant des années 2000, et à force de faire face à des problèmes interdisciplinaires récurrents, les physiciens ont frayé un chemin vers un nouveau domaine qui a pris le nom de *matière active* [JP09]. Ce domaine, par son caractère interdisciplinaire est assez varié. Il englobe les notions de stress mécanique, de système hors-équilibre, de turbulence, de morphogenèse, d'auto-organisation, de mouvements collectifs, ou encore de structures émergentes [JP09].

Pour les systèmes biologiques, ce sera la prise de recul sur les lois multi-échelles appuyée par les avancées sur les techniques d'imageries qui permettra aux physiciens et aux mathématiciens d'appliquer leurs connaissances théoriques de façon analogue à des systèmes biologiques. Dans cette même démarche, nous allons travailler avec les différents modèles et outils que peut nous offrir la matière active.

3.2.3 Comportement collectif

Nous l'avons vu au premier chapitre, beaucoup d'acteurs entrent en jeu dans la croissance tumorale. Les agents principaux étant les cellules, nous souhaitons comprendre comment celle-ci interagissent entre elles. Ces processus, collectifs, restent encore peu quantifiables avec des théories traditionnelles. Cependant, se baser sur les règles locales ou même individuelles des cellules peut être un bon moyen de comprendre l'organisation et l'extension de la tumeur au cours de son développement.

Parmi les comportements grégaires des êtres vivants, les nuées d'oiseaux en vol sont un magnifique exemple de comportement collectif non trivial. En effet, les oiseaux semblent tous s'accorder pour suivre une trajectoire harmonieuse lors de leur déplacement et ce même lors d'un virage brutal. Leur synchronisation en est si parfaite que nous pouvons nous demander comment l'information circule aussi vite quand nous comparons ce système à un trafic routier, parfois si chaotique. La première raison que nous aurions envie de donner serait qu'il existe un chef de file, suivi par tous ses semblables. Néanmoins, quand les scientifiques essaient de le démontrer, nous nous apercevons comme le dit Mitchel RESNICK dans son livre [Res97] qu'il n'en est rien. En effet, personne n'organise pour tout le monde, mais tout le monde s'auto-organise. Plus précisément, comme dans les pelotons de cyclistes, une règle locale s'applique : si un coureur voit ses voisins se décaler en coordination dans une direction donnée, il les recopie en s'alignant avec eux (et cette règle s'applique à tous les coureurs). Deux descriptions analytiques faisant intervenir des modèles dynamiques continus hors-équilibre de ce phénomène ont été proposés par Tamás VICSEK et al. [VCBJ⁺95], John TONER et Yuhai TU [TT95] ou encore Hugues CHATÉ et al. [CGGR08], et ont été vérifié numériquement quelques années plus tard avec des modèles microscopiques de *coarse-graining* [TT98, CMPT10].

Ce que nous pouvons retenir de ces travaux, c'est que bien souvent l'introduction de règles comportementales à l'échelle locale permet de voir apparaître des structures à l'échelle globale. Cette transition entre deux phases, en l'occurrence isotrope et polaire (tous les agents polarisés

dans la même direction) pour les oiseaux, se fait généralement sur une seconde échelle de temps dépendant des règles établies. Quand le nombre d'agents est conservé lors de la transition, celle-ci est quasi-toujours discontinue [CGM06, CGGR08, JP09].

Les gliomes sont des tumeurs solides qui peuvent être infiltrantes. La prolifération est à la base du volume principal occupé par la tumeur mais de par leur caractère différencié, certaines cellules vont avoir tendance à développer des fonctions qui semblent s'adapter à leur environnement. Dans leur déplacement les cellules ont une direction privilégiée et une forme spécifique pour migrer. Ce dernier constat est à rapprocher du mouvement des oiseaux. Ainsi, il est légitime de se demander en quelles mesures les règles individuelles sont responsables du confinement ou de la diffusion d'une telle structure. Ou bien : quels critères (forme, direction de polarisation, densité) sont responsables des phénomènes observés à l'échelle macroscopique ? et lesquels peuvent mener à des transitions de phase ?

Ces questions sont autant de paramètres que nous pouvons intégrer dans nos modèles. La prédiction du comportement de tous ces agents (les cellules) en interaction est non triviale. Il nous faut donc nous tourner vers les théories des systèmes complexes.

3.2.4 Systèmes complexes

Généralement, les systèmes complexes sont des systèmes dynamiques constitués d'un grand nombre d'agents en interaction. Les lois qui régissent les actions de ces agents peuvent être triviales mais le comportement de l'ensemble des agents ne l'est pas nécessairement.

Pour définir ce qu'est un système complexe, nous pouvons prendre l'analogie des êtres humains en interaction sur les réseaux sociaux qui peuvent générer par exemple des polémiques (ou des *buzz*) par mimétisme de réactions face à une publication, une vidéo, ou un évènement. Dans ce cas, la faible perturbation locale peut générer une instabilité globale. D'autres citent l'exemple des fourmis dans leur fourmilière [Boc04, Gor99]. Chaque fourmi sait ce qu'elle doit faire et la fourmilière vit grâce — et uniquement grâce — aux entités individuelles. Dans ce cas, personne ne commande le groupe mais chaque fourmi sait ce qu'elle a à faire.

Enfin citons une dernière illustration : le trafic routier. Sur la route, chaque conducteur équipé de son véhicule est dirigé par sa seule destination. Il a donc une direction à suivre qui peut changer suivant sa position. En général, tout le trafic semble s'entendre pour que le flux de véhicules puisse opérer. Cependant certains cas démontrent que des phénomènes complexes globaux apparaissent comme les embouteillages.

En résumé, dans chaque cas nous pouvons tirer trois traits caractéristiques d'un système complexe : ils sont composés d'un nombre trop grand d'agents pour pouvoir être décrits avec un modèle classique ; ils montrent un caractère global émergent non prédictible avec la connaissance des actions des agents (cela revient à se demander par exemple si l'on peut prévoir l'embouteillage en ne connaissant que le code de la route) ; le comportement émergent n'est pas érigé par une entité maître, c'est-à-dire que personne ne contrôle le total des agents.

Remarquons une dernière chose : il suffit parfois d'un changement ponctuel des règles qui s'appliquent pour changer le comportement sur une zone non négligeable d'interaction (si un conducteur freine inopinément, il peut générer un embouteillage dans la mesure où la densité de voitures dans sa zone d'interaction est grande).

Nous en avons pris conscience au chapitre 1, la compréhension des mécanismes qui entrent en jeu dans le développement d'une tumeur cérébrale est un vrai défi du fait du grand nombre d'acteurs responsables de la croissance de celle-ci. De ce point de vue, nous pouvons considérer

qu’une tumeur cérébrale est un système complexe dont les agents sont les cellules environnantes de sa matrice extra cellulaire et les autres cellules tumorales.

3.2.5 Simulations numériques et algorithmes stochastiques

Pour modéliser nos systèmes biologiques nous choisissons d’utiliser des algorithmes stochastiques (ou aléatoires). Dans chaque application le processus est le même : depuis une condition initiale établie (même aléatoirement), les algorithmes stochastiques (numériques ou théoriques) transforment une évaluation donnée du système en une nouvelle évaluation. Les valeurs prises par le système à un temps $t > 0$ sont donc dictées par un algorithme non déterministe qui a prélevé les valeurs du système à un temps $t' = t - 1$. Cette valeur t' dépend elle aussi de l’itération $t'' = t' - 1$ et ainsi de suite jusqu’au temps initial $t = t_{\text{initial}}$. Pour les visualiser, nous utilisons des simulations numériques qui permettent de générer rapidement le résultat d’un nombre élevé N_s de simulations qui serait bien trop long à calculer sur le papier. Ces algorithmes stochastiques font intervenir une quantité de nombres aléatoires au moins proportionnelle au nombre de simulations. Nous le verrons plus tard, nous utiliserons une méthode Monte Carlo pour analyser les tendances de nos systèmes. Néanmoins, lorsqu’une tendance est observée sur un grand nombre de simulations, il faut s’assurer que ces nombres aléatoires ont bien été choisis de façon stochastique. C’est pourquoi il existe des méthodes pour générer ces nombres de la façon la plus aléatoire possible. On parle d’ailleurs plutôt de nombre pseudo-aléatoires puisqu’ils ne sont pas aléatoires au sens mathématique du terme. Une méthode très répandue actuellement est la méthode du *Mersenne Twister* MT19937 [MN98]. C’est celle que nous utiliserons.

3.2.6 Processus markoviens

Certains algorithmes stochastiques peuvent être définis analytiquement comme un processus markovien, apportons donc une définition à ce processus.

3.2.6.1 Processus aléatoire et probabilité à n temps

Définissons d’abord une fonction stochastique comme une famille de fonctions u munies d’une loi de probabilité $\mathcal{P}(u)$, où u est appelée *réalisation* de la fonction stochastique. Définissons deux temps t_1 et t_2 tels qu’il existe un intervalle de temps $I = [t_1, t_2]$. Alors, quelque soit $t \in I$, est appelé *processus aléatoire* la fonction $u(t)$ qui prend ses valeurs dans un ensemble $\mathcal{S} = \mathbb{R}^d$, $d \in \mathbb{N}^*$. L’axe du temps peut être supposé discrétisable de telle sorte que u prenne N_t valeurs notées $u(t)$ pour chaque $t \in I$. Définissons ensuite des valeurs $\omega \in \mathcal{S}$ représentant des valeurs que peut prendre un processus stochastique—dans la suite nous parlerons d’*états* et nous verrons qu’elles peuvent représenter une position ou encore une polarisation spécifique. La probabilité qu’un processus stochastique vaille $u(t_1)$ dans la fenêtre de valeurs $[\omega_1, \omega_1 + d\omega_1]$ à l’instant t_1 , puis vaille $u(t_2)$ dans la fenêtre de valeurs $[\omega_2, \omega_2 + d\omega_2]$ à l’instant t_2 , ..., puis vaille enfin $u(t_n)$ dans la fenêtre de valeurs $[\omega_n, \omega_n + d\omega_n]$ à l’instant t_n (c’est la probabilité qu’elle soit passée respectivement par toutes ces réalisations aux temps t_i , $i \in \llbracket 1, n \rrbracket$) est exactement [Kam92, Hil10] :

$$P_n(\omega_1, t_1; \dots; \omega_n, t_n) d\omega_1 \dots d\omega_n \tag{3.26}$$

3.2.6.2 Processus de Markov et probabilité de transition

Un processus markovien (ou de Markov) est un processus stochastique dont la probabilité à n temps se décompose suivant l'équation :

$$P_n(\omega_1, t_1; \dots; \omega_n, t_n) = T(\omega_n, t_n | \omega_{n-1}, t_{n-1}) \dots T(\omega_2, t_2 | \omega_1, t_1) P(\omega_1, t_1) \quad (3.27)$$

où $T(\omega_n, t_n | \omega_{n-1}, t_{n-1})$ désigne la *probabilité de transition* de (ω_{n-1}, t_{n-1}) à (ω_n, t_n) .

L'exemple le plus connu des processus markoviens est le mouvement brownien (appelé aussi processus de Wiener). Dans la suite nous allons utiliser un autre exemple de processus markovien : les automates cellulaires stochastiques. Cependant, afin de comprendre ce qui nous a permis de transposer l'idée d'une particule suivant un mouvement chaotique à un modèle de migration cellulaire, nous montrerons dans la section 3.3 que le mouvement brownien, aussi appelé processus de Wiener, peut-être vu comme un automate cellulaire discret, connu sous le nom de *Symmetric Exclusion Process* SEP (Processus d'Exclusion Symétrique en français) et que les méthodes et les outils utilisées dans le chapitre suivant sont applicables sur ce modèle trivial.

3.2.7 Une approche pour la modélisation : les automates cellulaires

Definition d'un automate cellulaire Un automate cellulaire est un système de cases discrètes en espace et dépendantes du temps, dans un nombre fixé d'états, qui évoluent par itération selon des règles triviales. Souvent ils sont caractérisés par la simplicité de leur règles de départ et la complexité des phénomènes émergents qu'ils font apparaître [Wol83, GN96]. Ils sont étudiés depuis 1958 par VON NEUMANN et par ULAM qui ont tenté de recréer un algorithme auto-organisé⁶ avant d'être popularisé par le *Game of Life* ("jeu de la vie" en français) de John CONWAY. La simplicité de leur règles a beaucoup d'avantage et font de ces modèles des outils puissants pour étudier les comportements collectifs d'une grande cohorte d'individus (typiquement comme une population de cellules tumorales). Non nécessairement numériques, ils permettent notamment de formuler plus ou moins facilement des règles selon un algorithme et d'en voir émerger les propriétés au bout de plusieurs itérations. Aujourd'hui, pour des raisons évidentes de temps de calcul, ces automates sont quasiment tout le temps définis numériquement.

Une anecdote marquante pour mieux les comprendre est celle de 2003 à Washington, où l'informaticien Stephen WOLFRAM a prononcé un discours d'introduction sur son livre *A New Kind of Science* publié neuf ans auparavant. Dans son discours, il traite des découvertes qu'il a faites sur ordinateur, évoquant un nouveau genre de science. Il prend l'exemple d'un programme qu'il a appelé "règle 30" qu'il considère comme trivial puisque sa seule fonction est de colorier des cases selon des règles très simples, et montre qu'en générant à chaque itération une nouvelle séquence de couleur (ici noir ou blanc) dont chaque nouveau site i dépend des trois sites $i-1, i, i+1$ de l'itération précédente, il peut obtenir de nombreux motifs semblables à ceux d'une coquille de mollusque (cf. Figure 3.3) [Wol84].

Un automate cellulaire contient quatre informations essentielles [DD05b] :

- un réseau régulier et discret composé de cellules (appelées aussi sites, cases ou nœuds) avec ses conditions aux bords ;

6. À ne pas confondre avec autonome pour l'analogie aux organismes autonomes, au sens biologique du terme.

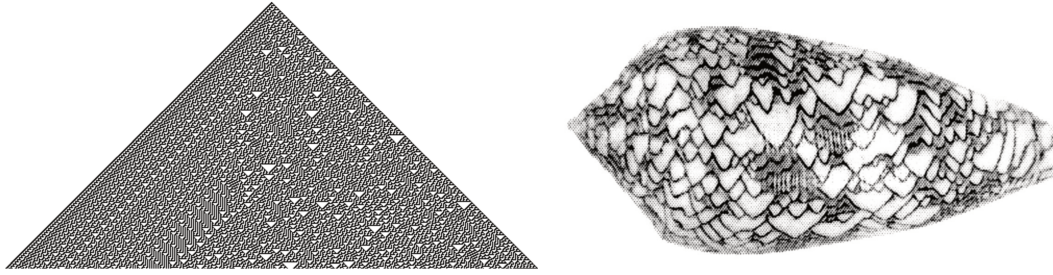


FIGURE 3.3 – [MSB⁺03] Comparaison de S. WOLFRAM entre la règle 30, à gauche, et les motifs de la coquille du mollusque venimeux *Cone textile* (appelé aussi Toison d’or), à droite. Le nom règle 30 provient du numéro de la règle associée à la transformation de chaque séquence.

- un nombre fini d’états \mathcal{E} qui déterminent les caractéristiques des cellules ;
- une séquence finie de cellules qui définit les voisins en interactions avec chacune des cellules ;
- une règle.

Certains livres rajoutent l’homogénéité des cellules (toutes les cellules sont les mêmes) et d’autres la dynamique discrète : à chaque itération d’un pas de temps, une mise à jour de la configuration des cellules est effectuée selon un ordre bien précis [Zen13].

Distinguons plusieurs automates cellulaires :

- les automates cellulaires classiques, ou de type VON NEUMANN déterministe : si on connaît le motif initial on peut connaître le motif n itérations plus tard d’après les règles d’évolutions de l’automate ;
- les automates cellulaires probabilistes (ou stochastiques), comme les automates cellulaires classiques mais impliquant des paramètres qui suivent des lois de probabilités (généralement des *taux de transitions* pour transformer la valeur d’un ensemble de cellules à un temps t , à un autre ensemble de cellules à un temps $t + 1$) ;
- et les automates cellulaires de type *lattice-gas* dont l’interaction est limité à un site.

Enfin, un automate cellulaire est dit *synchrone* si les règles locales qui s’appliquent sur un ensemble de cellules se font pour tous les ensembles de cellules en même temps. Sinon, dans le cas où les règles locales s’appliquent les unes après les autres, on parle d’automate cellulaire *asynchrone*.

Pour nos modèles, seuls les automates cellulaires probabilistes seront étudiés puisque comme nous l’avons vu en section 3.2.5, ils nous permettent d’introduire une part de phénomènes non déterministes, comme dans certains systèmes biologiques complexes.

Géométries et voisinage des automates À part pour le cas trivial de la dimension 1, il existe divers pavages pour connaître le nombre de voisins d’interactions. Par exemple il y a le pavage hexagonal comme dans [ABD13, ABF⁺06] et [DABG09] ; le pavage carré comme dans les systèmes de trafics routiers ou de Totally Symmetric Exclusion Process de [ARCH11, RZT⁺17, BS12, PHL14] ; et aussi le pavage triangulaire [DD05b] (voir Figure 3.4). Ces pavages sont des pavages réguliers mais il en existe des irréguliers comme par exemple les diagrammes de VORONOÏ [DD05b, Aub08]. Chaque pavage a un lien avec la taille de ses cellules et par conséquent sur l’espace qu’elles occupent. Cela renseigne notamment sur la densité d’une population de cellules sur un pavage fini.

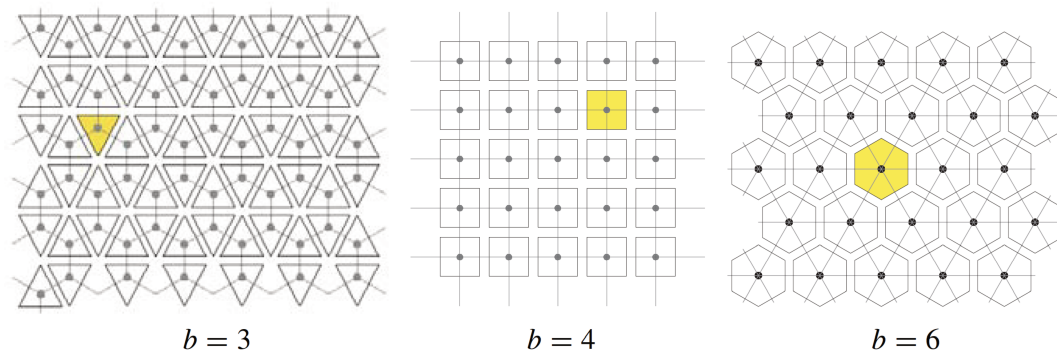


FIGURE 3.4 – [DD05b] Comparaison entre des pavages 2D : un pavage triangulaire à $b = 3$ voisins ; un pavage carré à $b = 4$ voisins (au sens de MOORE) ; et un pavage hexagonal avec $b = 6$ voisins. La forme des cellules peut être observée avec un exemple d’une cellule en jaune.

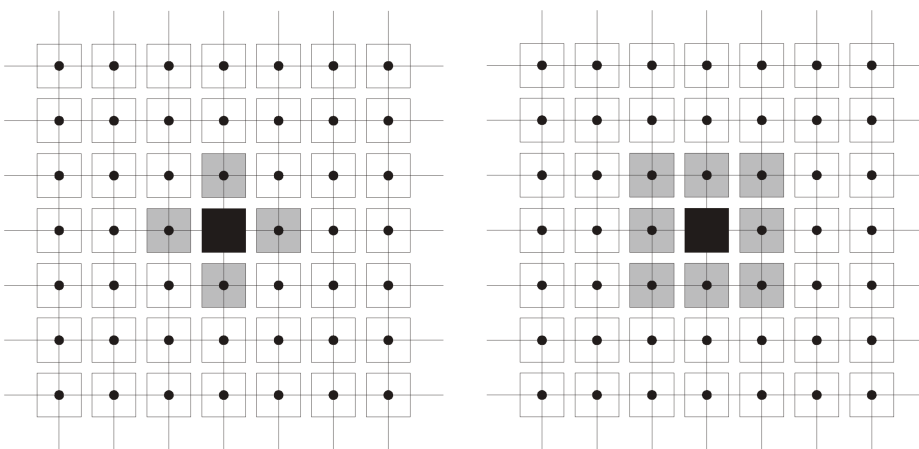


FIGURE 3.5 – [DD05b] Comparaison entre une configuration avec un voisinage de VON NEUMANN à 4 voisins (à gauche) et une configuration de MOORE à 8 voisins (à droite).

Sans surprise, sur une chaîne 1D, le nombre de voisins d’interaction de chaque cellule, ou case, est de 2 (sauf si la cellule se trouve au bord d’un système fini, auquel cas il est de 1). Sur un réseau carré 2D, le nombre de voisins d’interaction d’une cellule est de 4 ou de 8 suivant la convention VON NEUMANN ou MOORE respectivement (voir Figure 3.5).

Ces informations (pavages et voisinages) sont deux points de départ essentiels pour définir un automate cellulaire. Comme ce sont des processus markoviens, les automates cellulaires peuvent être traduits analytiquement. Nous montrerons ainsi que des équations dites *équations maîtresses* peuvent décrire la dynamique des automates cellulaires. Cependant plus leur forme est complexe, plus la description est difficile. Le réseau carré, est pour une première approche, plus simple à manipuler à la fois pour une description analytique—en particulier quand les équations qui le décrivent sont dépendantes du nombre de voisins d’interaction—, mais aussi pour ses avantages en termes de programmation d’algorithmes sur machine. Remarquons que dans le cas où nous assimilons les cases (les cellules) de nos automates cellulaires à des cellules tumorales (biologiques), des biais peuvent émerger dans l’analyse de nos résultats. Par exemple, en suivant les positions des cellules tumorales au cours du temps, une forme de “croix” dans leur mouvement pourra être observé. Ce biais sera corrélé aux 4 directions possibles (représentés par les 4 points cardinaux).

Une remarque : les automates cellulaires discrets et continus En généralisant le principe, des automates discrets et continus en temps peuvent être définis. Nous utiliserons des automates discrets pour l’analyse numérique et le stockage de l’information de prime abord à chaque itération, puis, nous utiliserons un automate continu en temps après avoir pris la limite dans le continuum des automates discrets. Ces deux points constituent la base des méthodes avec lesquelles nous travaillons. Nous pouvons donc les classer en deux catégories : les simulations stochastiques d’un côté, et les calculs analytiques de l’autre.

3.2.8 Étude des cellules

3.2.9 Modèles cellulaires

L’un des précurseur de l’analyse comportementale des cellules est le mathématicien A. M. TURING en 1952. Il étudie les instabilités d’un système de réaction-diffusion en couplant deux espèces chimiques (un activateur et un inhibiteur). Ces systèmes auxquels on donnera le nom d’*Instabilité de Turing* sont les premières observations d’un phénomène émergent puisqu’il démontre l’apparition de motifs biologiques à partir d’un système homogène soumis à une légère perturbation [ADD12]. L’engouement reviendra ensuite dans les années 70 avec les travaux de H.P. GREENSPAN [Gre76] qui s’est inspiré des articles de biologie sur les observations des cycles de vie cellulaires qui étaient en vogue quelques années auparavant. J. HOLTFRETER plus tard à démontré l’importance des interactions cellule-cellule et leur adhérence dans la formation de motifs et donc d’organes spécifiques. Vers la fin des années 90 MURRAY, TRACQUI et SWANSON [Mur02, SBMA03, Tra94] sont allés encore plus loin dans la compréhension des modèles biologiques en considérant, la cellule sans ces réactions internes. En 2012, c’est W. ALT, A. DEUTSCH et G. DUNN qui balisaient le sujet avec leur livre *Dynamics of cell and tissue motion* regroupant leurs travaux antérieurs sur les cellules, leurs morphologies (dynamique de la protrusion et de la rétraction de la membrane plasmique, polarité des cellules) et leurs rôles dans la motilité cellulaire [ADD12].

Au début des années 2000 [LPZ17], des confrontations avec des données *in vitro* laissent penser que la trajectoire des cellules suivrait une marche aléatoire [DKPS08, PJW⁺10, WFC⁺14]. En réalité, c’est un mode de migration avec intermittences entre une persistance dans une même direction et un changement d’orientation complet de la direction. Le processus qui décrit ce comportement le plus fidèlement est la marche aléatoire persistante avec l’équation de Langevin [SLW91, WFC⁺14, MRW⁺15] portant sur la vitesse de la cellule v :

$$\frac{dv}{dt} = -\frac{v}{\tau} + \sqrt{\frac{D}{\tau}}\eta(t) \quad (3.28)$$

où τ est le temps caractéristique de la persistance, et $\eta(t)$ un bruit blanc gaussien (c’est-à-dire avec une variance infinie et delta-corrélé en temps) dont l’intensité est proportionnelle à un facteur D . En 2015, grâce à des études de migration cellulaire dans des fibres de collagène 3D, METZNER et al. [MMS⁺15] extraient des paramètres statistiques avec des méthodes d’inférences bayésiennes qui laissent penser que le mouvement peut être mieux décrit avec des modèles dits “superstatistiques”, que par des processus d’Ornstein-Uhlenbeck. Ces modèles supposent que les cellules peuvent avoir un comportement supradiffusif, c’est-à-dire dont le déplacement quadratique moyen est proportionnel à t^α avec $\alpha > 1$.

Enfin, d’autres études existent prenant en compte les interactions cellule-cellule [Aub08], les gradients chimiques qui guident les cellules dans leur déplacement (autrement dit, la chimiotaxie), et les polarisent (on parle de *gradient sensing*) [LPZ17].

Dans le cadre des cellules impliquées dans la formation des gliomes, nous connaissons les phénomènes principaux qui se produisent pendant la croissance de la tumeur grâce à la section 2.4 : la prolifération, les liens dendritiques qui créent des jonctions entre cellules et la migration cellulaire. Dans certains cas, ces phénomènes donnent lieu à un entassement des cellules [GJD⁺18], ainsi qu’à une invasion du tissu [DKC⁺16] (en migration individuelle — de type *Leading-Edge* — ou plus simplement en migration individuelle).

Bien d’autres cellules présentent des traits semblables aux cellules de gliomes. Que ce soit pour ces cellules tumorales spécifiquement ou de façon plus générale, l’ensemble de ces phénomènes a déjà été étudié séparément dans de nombreux modèles [ABCG07, Etc16, DD05b, BLH⁺13, DABG09, BDAG10, CV15, DGD⁺18, MTPG⁺12, MJK⁺18, BS12, SLH10, SEB16, PKHL12]. Regardons quelques exemples récents pour nous familiariser avec les modèles et leurs outils.

Un exemple d’automate cellulaire pour les jonctions communicantes entre cellules

Dans sa thèse, préparée au laboratoire IMNC, M. AUBERT [ABCG07] a présenté des travaux sensiblement proches des nôtres. En effet, son objectif était de confronter un grand nombre de simulations portant sur l’algorithme d’un automate cellulaire stochastique, aux données expérimentales obtenues à partir de plusieurs sphéroïdes (c’est-à-dire une culture de cellules, ici tumorales, déposées au centre d’une surface et en observation au cours du temps selon des marqueurs en forme de cercles, ayant l’apparence d’une “cible”). Concrètement, elle définit un automate cellulaire sur un pavage hexagonal dont le pas est noté a .

Lors d’une analyse Monte Carlo avec un grand nombre de simulations, ce pavage a l’avantage d’introduire moins de biais —liés à sa géométrie — dans les résultats qu’un pavage carré. En effet, un nombre de voisins plus élevé engendre plus de directions possibles pour migrer, ce qui est plus proche de la réalité biologique (où la cellule semble se déplacer de façon isotrope). En comparaison à un réseau carré, ce biais se retrouvera chez les quantités liées avec les positions des cellules comme le déplacement quadratique moyen, ou la densité de cellules. Dans le modèle de M. AUBERT, les règles de déplacement des cellules sont les suivantes :

- (R1) : à chaque itération, une source génère une cellule depuis le centre du système, et toutes les cellules font une tentative de migration selon un ordre défini par une permutation aléatoire ;
- (R2) : le centre est toujours comblé par une nouvelle cellule générée par cette source ;
- (R3) : une cellule peut migrer sur un des 6 voisins (si celui-ci est libre).

Les cellules occupent une seule case. Le pas a quand à lui, est de l’ordre du diamètre d’une cellule et lorsqu’il varie, même très peu (de $30\ \mu\text{m}$ à $40\ \mu\text{m}$ par exemple), il a un effet non négligeable sur la courbe de concentration des cellules. Dans ce cas, le processus que suivent les cellules est un processus de diffusion simple. Néanmoins, la règle (R3) a plusieurs variantes qui permettent d’introduire des phénomènes intervenant dans la migration cellulaire —notamment la création des liaisons grâce à la cadhérine pour les cellules tumorales impliquées dans la formation des gliomes. Par exemple, l’inertie (comme si la cellule se “souvenait” d’où elle venait et ne faisait pas de demi-tours) qui peut s’observer biologiquement mais sur des temps très courts. Dans ce cas la probabilité de se diriger dans les trois directions qui sont les plus proches de sa direction d’arrivée peut être renforcée. Ou encore la variante (R3’) : reproduire les jonctions communicantes présentes entre les cellules homotypiques (c’est-à-dire de même nature, ici tumorales) en introduisant un paramètre $p \in [0, 1]$ qui quantifie l’intensité des interactions cellule-cellule (cf. Figure 3.6). Si $p > \frac{1}{2}$, c’est qu’il y a attraction, si $p < \frac{1}{2}$, c’est qu’il y a répulsion. Sinon $p = \frac{1}{2}$ signifie qu’il y a diffusion simple mais quand-même avec exclusion. Pour cela, lorsqu’une cellule effectue un déplacement, elle a la probabilité p de

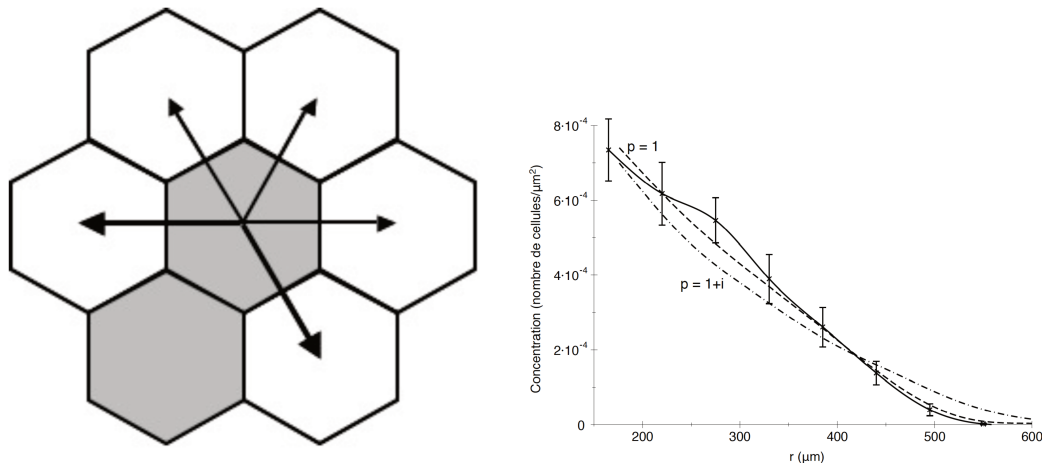


FIGURE 3.6 – [ABF⁺06] **À gauche** : Migration de cellules (grisées) sur un pavage hexagonal et les directions possibles pour un déplacement d’une cellule. Les deux grandes flèches expriment la probabilité plus grande de rester en contact avec ses voisines. **À droite** : Les profils de concentration expérimentaux (en trait plein avec barres d’erreurs) et numériques avec : le cas extrême noté $p = 1$ (car p vaut 1 et il n’y a pas d’inertie) pour l’attraction maximale ; et le cas noté $p = 1 + i$ (car $p = 1$ et il y a inertie abrégé “ i ”) pour l’attraction maximale avec évitement des “demi-tours” sur une distance de mémoire d’un diamètre de cellule (égale à a).

rester en contact avec une de ses cellules voisines. Ainsi, si $p = 1$ le déplacement ne pourra être effectué qu’en gardant au moins une cellule voisine au long de la migration.

Comme évoqué plus haut, une comparaison avec des profils de concentrations de cellules *in vitro* a été réalisée (cf. Figure 3.6). Une première extension de ce travail a été effectuée par C. DEROUERS et al. [DABG09] (équipe MSB). Dans ces travaux, ils ont ajouté au système une source et un puits, et ont réparti les cellules sur un système cylindrique—c’est-à-dire avec un bord périodique selon un axe x et fini selon un axe y . Ils y montrent qu’une description markovienne du système est possible à l’aide d’équations maîtresses discrètes et qu’en prenant leur limite hydrodynamique en espace, le système est décrit par des équations aux dérivées partielles d’ordre 2, dépendantes des taux de transitions pour qu’une cellule saute d’un site à l’autre, de la densité de ces cellules et des termes de couplages liés aux corrélations entre cellules. Dans la condition où ces taux de transitions sont constants, ces systèmes sont même dictés par des systèmes d’équations de diffusions standards et ainsi, solubles numériquement ou analytiquement. Une seconde extension de ce travail a ensuite été réalisée par G. ASCOLANI, M. BADOUAL et C. DEROUERS [ABD13]. L’automate cellulaire y est étudié numériquement puis traduit analytiquement pour enlever la contrainte de la durée du calcul des simulations. Dans ce cas, les résultats ont montré que des vagues de corrélations entre cellules étaient observées avec une vitesse $v(t) \sim t^{-1/2}$ dans son régime d’équilibre.

Un exemple d’automate cellulaire avec agent qui occupe deux sites Dans l’article de C. PENINGTON et al. [PKHL12] il ne s’agit pas de la migration de cellules mais plutôt d’un contexte plus général portant sur le mouvement de dimères (polymères à une chaîne et deux extrémités) occupant deux sites d’un réseau. L’étude est effectuée à la fois pour une compréhension locale (le dimère) et globale (le mouvement du groupe de dimères), et ce dans quatre modèles :

- un cas 1D avec processus d’exclusion total. Les dimères peuvent bouger dans les direc-

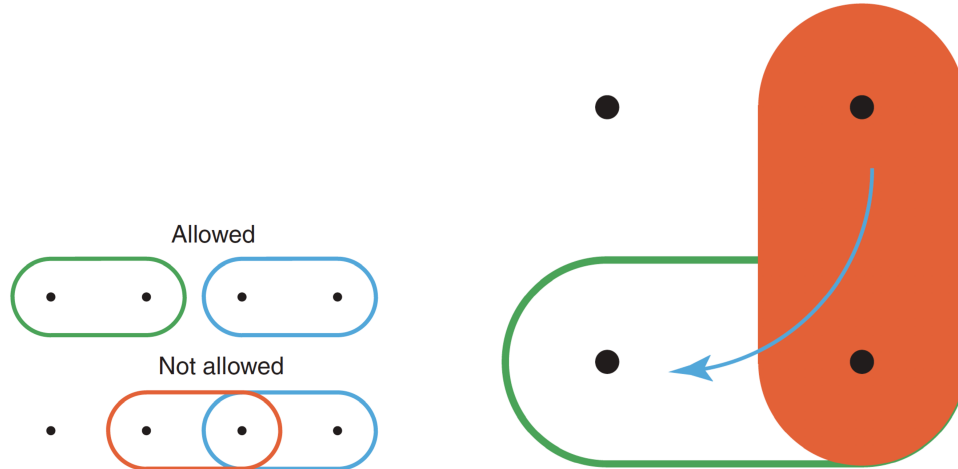


FIGURE 3.7 – [PKHL12] Tous les points représentent les sites du réseau. **À gauche** : Un exemple de mouvement autorisé et de mouvement interdit dans le modèle à exclusion totale. **À droite** : Exemple d'un mouvement de reptation 2D. Il y a un changement d'orientation vertical \rightarrow horizontal du dimère.

tions $+x$ et $-x$ en avançant d'une case avec une probabilité $\frac{P}{2}$ à chaque tentative de mouvement ;

- un cas 1D avec processus d'exclusion partiel (recouvrement de la moitié du dimère possible). Les dimères peuvent bouger dans les directions $+x$ et $-x$ en avançant d'une case avec une probabilité $\frac{P}{2}$ à chaque tentative de mouvement ;
- un cas 2D avec processus d'exclusion total. Les dimères peuvent bouger dans 6 directions possibles avec une probabilité $\frac{P}{6}$ soit avec un mouvement de reptation de type DE GENNES, soit avec un mouvement de rotation rigide autour d'un des deux sites aux extrémités du dimère (cf. Figure 3.7) ;
- un cas 2D avec processus d'exclusion partiel (recouvrement de la moitié du dimère possible) avec les 6 directions identiques et leur probabilité de se déplacer $\frac{P}{6}$ comme au cas précédent.

De cette manière ils construisent quatre automates cellulaires discrets en espace et en temps. Leur travaux mettent en évidence plusieurs choses :

- même si les dimères occupent deux sites, ils doivent être repérés par un seul point pour pouvoir déterminer des équations (maîtresses) qui régissent leur comportement. Le centre de gravité est choisi dans chaque cas ;
- en faisant une approximation de champ moyen, c'est-à-dire que la probabilité qu'un site u soit occupé est indépendante de l'occupation des sites $w \notin \mathcal{N}(u) \cup \{u\}$ ⁷, une équation maîtresse portant sur les taux d'occupations moyens peut être établie ;
- la limite du continuum de l'équation maîtresse discrète obtenue dans chaque cas peut être approximée.

Ces 3 points sont particulièrement importants puisqu'il nous renseignent sur plusieurs points remarquables pour nos modèles :

- occupant deux sites, un dimère possède une densité égale à $1/2$ au maximum ;

7. Où $\mathcal{N}(u)$ représente l'ensemble des voisins de u au sens de VON NEUMANN.

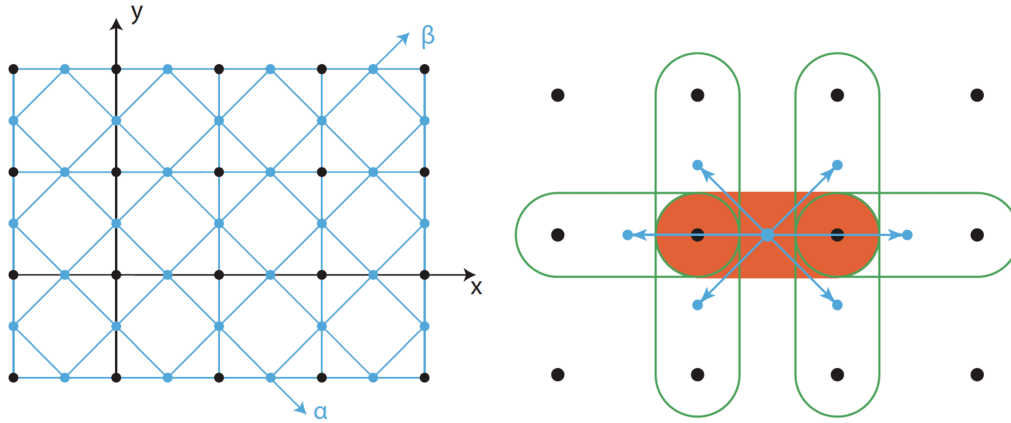


FIGURE 3.8 – [PKHL12] Tous les points représentent les sites du réseau. **À gauche** : l'ancien réseau (x, y) et le nouveau réseau (α, β) . **À droite** : les 6 déplacements possibles (en vert) des dimères à 2D, partant de la configuration orange.

- pour faciliter le raisonnement, le système peut être vu sur un nouveau réseau (α, β) qui remplace le réseau carré (x, y) classique comme nous pouvons le voir sur la Figure 3.8 ;
- de nouvelles quantités qui s'équilibrent au cours du temps peuvent être introduites comme par exemple S (respectivement T) la différence (respectivement la somme) entre la densité de dimères orientés horizontalement H et verticalement V ;
- une équation de diffusion (ou d'advection-diffusion s'ils contiennent plusieurs espèces différentes de dimères) est obtenue une fois la limite du continuum des équations maîtresses prises.

Leurs conclusions sont une mine d'informations pour nos modèles. En effet, ils constatent que :

- la valeur de $\sigma = \frac{\int S dx dy}{\int T dx dy}$ tend vers 0, dit autrement la proportion des populations orientées H et orientées V s'équilibre autour d'une même valeur au cours du temps, et que plus la densité de cellules introduites augmente, plus cet équilibre est long à atteindre ;
- les EDP obtenues sont toujours non-linéaires et leur solutions approchent bien les simulations (moyennées sur plusieurs milliers de *Monte Carlo Sweeps*), cependant l'ordre dans lequel les dimères font leur tentatives de déplacement a une influence ;
- l'ajustement des solutions numériques et analytiques obtenues dans les cas à 2D est meilleur que dans le cas à 1D sans doute car dans un cas, les dimères sont bloqués par leur confinement sur une chaîne 1D alors que dans l'autre les dimères peuvent maintenir grossièrement leur inertie en contournant les dimères obstruants le passage ;
- les coefficients de diffusion dans les EDP trouvées après limite hydrodynamique sont toujours positifs donc les dimères diffusent toujours dans ces conditions (exclusion simple ou partielle) ;
- introduire un nombre fini d'espèces de dimères ne fait quasiment pas varier l'EDP obtenue ;
- introduire une différence de probabilité de déplacement suivant qu'un dimère s'oriente vers une direction H ou une direction V n'a pas d'effet local.

Ces modèles sont très proches du modèle que nous étudierons au chapitre suivant puisqu'ils étudient des agents qui occupent plusieurs sites d'un même réseau sur des réseaux à une ou

deux dimensions. En revanche, les dimères ne changent pas de forme : ils ne deviennent pas des monomères ou des polymères. Les résultats des travaux de C. PENINGTON et al. resteront tout de même cruciaux pour modéliser nos problèmes au chapitre suivant.

Un exemple d’automate cellulaire dont les cellules occupent deux sites avec prolifération Un autre article dans le même esprit a été rédigé par BAKER et SIMPSON [BS12] et propose de regarder le comportement de cellules occupant plusieurs sites (cf. Figure 3.9) et pouvant proliférer sur un automate cellulaire. Ils définissent trois approches différentes pour traduire leur système à l’aide d’une EDP :

- (IS) : l’occupation de L sites adjacents est mathématiquement décrite comme le produit des L indépendantes densités de probabilité ;
- (SL) : la densité de probabilité est vue sur un “réseau étiré” où dans le sens horizontal le pas du réseau est $L\Delta$ où Δ est le pas du réseau initial (non étiré) ;
- (IA) : la densité de probabilité est unique et représente la position et la taille de chaque agent.

Ils montrent qu’en prenant une limite hydrodynamique où les intervalles de temps $\Delta t \rightarrow 0$ et d’espace $\Delta \rightarrow 0$, le profil de densité moyen évolue selon une description de type EDP comme dans l’exemple précédent avec des équations de diffusion.

Les résultats des simulations dans le cas avec prolifération pour les trois approches démontrent une cohérence faible entre simulations et approximation analytique pour les approches IS et SL. Une meilleure cohérence est observée pour le cas IA mais plutôt à densité faible, notamment parce que la prolifération n’a lieu que dès que les cellules sont en *Leading Edge*, c’est-à-dire en périphérie quand elles ont plus d’espace. Ce point sera donc à prendre en compte si nous souhaitons approximer analytiquement nos modèles stochastiques.

Deux exemples où les agents sont polarisés Ces deux études se penchent sur la dynamique dite de *run-and-tumble* d’agents polarisés auto-propulsées (plus connus sous le nom de *self-propelled particles* en anglais). Cette dynamique décrit le comportement parfois *run*, c’est-à-dire un mode *course* où la particule persiste dans sa direction de polarisation ; et parfois *tumble*, c’est-à-dire un mode *culbute* où la particule se trouve immobile dans une phase de changement de direction de polarisation. La première étude, effectuée par A.B. SLOWMAN et al. [SEB16], étudie des marcheurs aléatoires disposés sur un réseau 1D de L sites aux bords finis. Ces marcheurs, sont dans ce système au nombre de 2 et occupent un site et sont polarisés respectivement dans les deux directions de polarisation (le maximum possible à une dimension) $\sigma_i = \pm$. À l’équilibre, ils démontrent qu’une description analytique exacte de la distribution de probabilité du système est possible avec trois composantes : une composante où les cellules se font face et se bloquent (*jammed*) ; une composante caractérisée par l’annihilation exponentielle de la distribution de probabilité des distances entre particules (*attractive*) ; et une composante dans laquelle la distance entre les particules est uniformément distribuée. La seconde étude, due à K. MALAKAR et al. [MJK⁺18], reprend l’études de marcheurs aux mêmes propriétés que précédemment mais soumis à un mouvement brownien, dans trois types de systèmes : fini, infini et semi-infini. Dans le domaine infini, la distribution de probabilités s’approche d’une distribution gaussienne dans la limite des grandes échelles de temps, comme dans le cas d’une particule brownienne classique, avec dans des temps intermédiaires des formes multimodales inattendues pour la distribution. Dans un domaine fini, la distribution de probabilité atteint une forme stable avec des pics aux limites, contrairement à une particule brownienne. La recherche est encore très active dans le domaine de l’étude de la dynamique d’agents polarisés. De récentes études ont été publiées par E. TEOMY et R. METZLER [TM19],

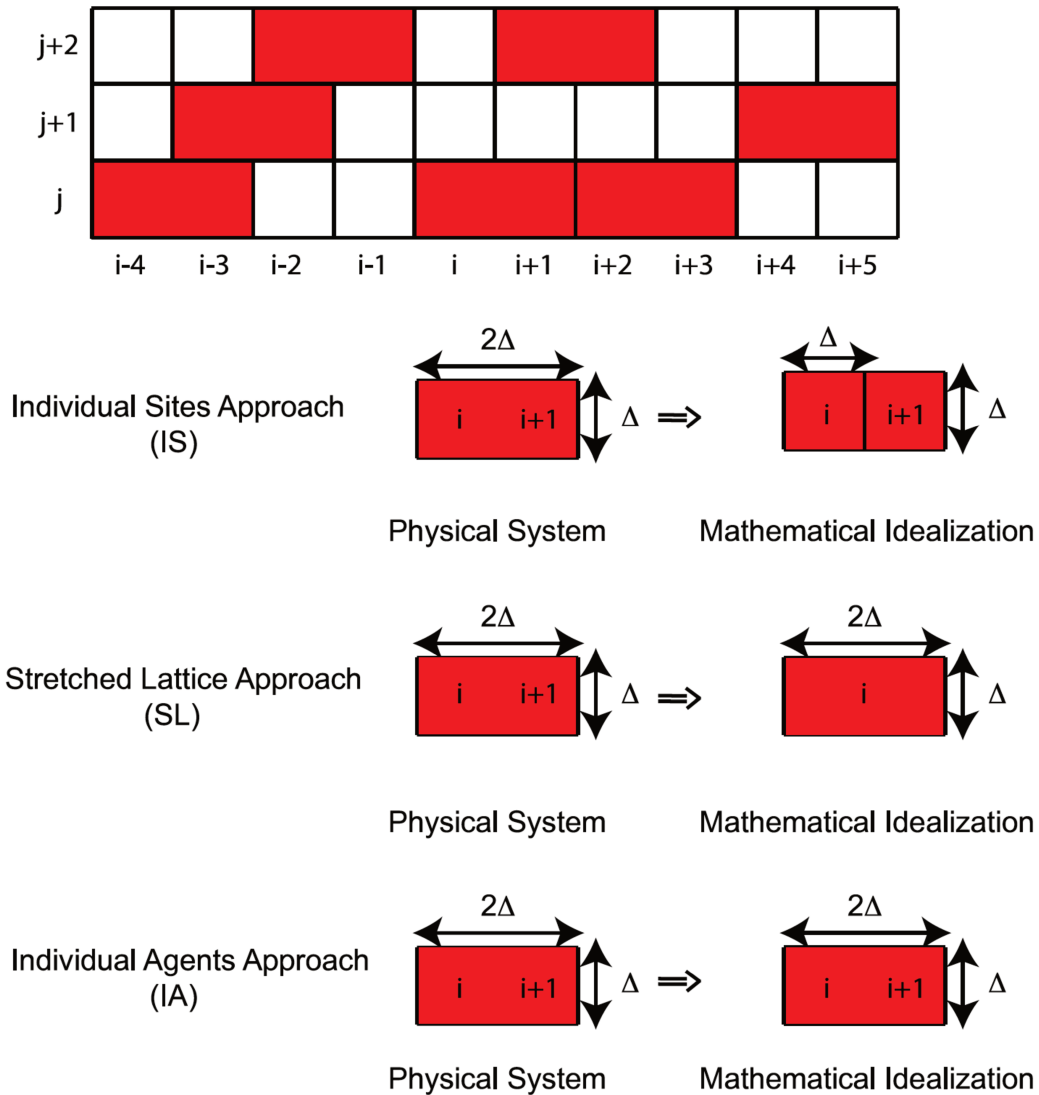


FIGURE 3.9 – [BS12] L’automate cellulaire de BAKER et SIMPSON. **De haut en bas** : Une portion du réseau dont les agents (toute la population) sont alignés uniformément et de taille $L = 2$; **En dessous** : Trois approche : IS (*Individual sites* en anglais) pour la description mathématique avec des “sites individuels”; SL (*Stretched Lattice* en anglais) pour la description mathématique avec un “réseau étiré”; IA (*Individual Agents* en anglais) pour la description mathématique avec “agent individuel”.

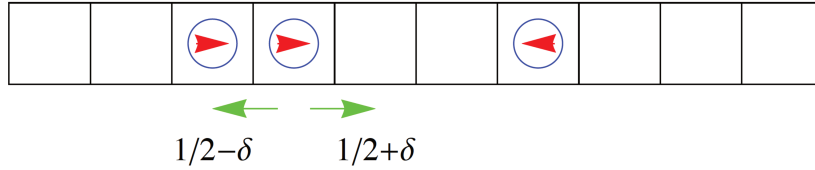


FIGURE 3.10 – [TM19] Chaîne 1D sur lequel sont disposés des agents (en bleu) avec un sens de polarisation (en rouge) et des probabilités de déplacements $\frac{1}{2} \pm \delta$ suivant les deux flèches vertes, où δ caractérise la persistance de l’agent. Il y a des interactions stériques ici.

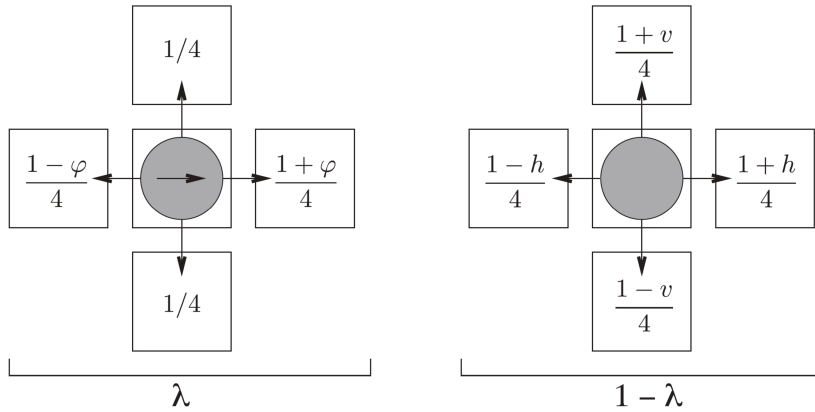


FIGURE 3.11 – [ZCH19] Représentation du système à deux dimensions de S. ZHANG et al. où les agents sont soumis à un phénomène de persistance (associé à une probabilité λ) avec des déplacements possibles biaisés par un paramètre φ contrôlant l’étendue de la persistance, ainsi qu’un phénomène de dérive (associé à la probabilité $1 - \lambda$) composée de deux termes : h (pour horizontal) et v (pour vertical) lié au contrôle de la direction et de la magnitude de la dérive globale.

étudiant le comportement de cellule occupant un site (cf. Figure 3.10) sur un espace à une puis à d dimensions, ayant une mémoire du sens de polarisation donné et ayant un paramètre traduisant la persistance des cellules. Ils rajoutent ensuite un réservoir dans le cas de particules anti-persistantes et observent la valeur de la densité moyenne aux bords du système. De même, S. ZHANG et al. [ZCH19] en 2019 ont analysé un processus d’exclusion persistant qui biaise le déplacement de cellules occupant un seul site via un paramètre de persistance λ (cf. Figure 3.11). Ils ajoutent de même des termes de dérives globales qui peuvent être des phénomènes présents lors de la migration de cellules. Une limite hydrodynamique (continue) y est effectuée et une analyse avec approximation de champ moyen permet de trouver des résultats qui sont confrontés à des simulations sur le comportement de ces cellules indéformables.

Il existe encore de nombreux modèles traitant les tumeurs comme des milieux discrets de façon plus large (environnement, population, phénomènes dominants). Par exemple, JIAO et al. [JT12] prennent en compte l’hétérogénéité de l’environnement et le caractère invasif et non-invasif des cellules et en déduisent les conséquences sur la géométrie de la tumeur. Si par exemple le microenvironnement est homogène, la migration des cellules laisse une géométrie isotrope à la tumeur. Si elle a lieu dans un microenvironnement hétérogène la migration cellulaire est en peigne avec dégradation de la matrice extra-cellulaire ce qui lui confère une géométrie “avec des doigts”.

Une autre étude sur automate cellulaire se concentre sur l'hétérogénéité des différents types cellulaires et a été réalisée par SOTTORINA et al. [SVB⁺10]. Elle essaie d'en déterminer l'impact sur la résistance thérapeutique et sur le degré de malignité d'une récurrence tumorale.

Par ailleurs, pour la prolifération cellulaire et la diffusion sur des réseaux carrés nous pouvons évoquer les travaux de LA PORTA et al. où une analyse des fronts de cellules est effectuée [LPZ17]. Ils démontrent qu'ils sont réguliers si la prolifération domine sur la diffusion et irréguliers sinon.

Ces études nous renseignent à chaque fois sur l'effet d'un changement de paramètre à l'échelle locale sur l'échelle globale du système.

Conclusions sur la migration cellulaire De façon générale, les modèles de migration cellulaire discrets sont utilisés pour observer le profil de densité de la population des cellules ou des différentes espèces du système, au cours du temps (à l'aide d'algorithmes et de méthodes Monte Carlo). Assez contradictoirement, ces modèles discrets sont souvent traduits analytiquement pour les étudier dans le continuum⁸. Les articles utilisent souvent des processus d'exclusion pour rester proches de la réalité biologique. Un processus d'exclusion entraîne souvent, lors de sa traduction analytique, une description avec des EDP [DABG09, SLH09, SLH10]. Dans des cas où la prolifération est présente, ce sont des EDP de type réaction-diffusion vues dans la section précédente 3.1. Sans prolifération, si le processus d'exclusion est de type *Asymmetric Simple Exclusion Process* ASEP (processus d'exclusion asymétrique simple), des équations de type BURGERS seront obtenues [Lig10]. Sinon dans les cas de type SEP symétriques (non biaisés), les EDP obtenues sont généralement des équations de diffusions linéaires ou non-linéaires [ABD13, DABG09]. Parmi toutes ces études, à notre connaissance, aucune n'a encore modélisé le changement de forme des cellules (dans le sens où il y a une variation au cours du temps) pour étudier la motilité cellulaire. Notre question est donc : à partir d'une règle simple portant sur le changement de forme, peut-on prédire à quel point les cellules infiltreront le tissu sain ? Plus loin encore, lequel des deux comportements invasifs (avec des "échappées belles") ou grégaire est favorisé et dans quels cas ?

Remarquons enfin que la motilité cellulaire n'a pas nécessairement lieu dans l'infiltration tumorale mais elle a aussi lieu durant la cicatrisation, ou le développement embryonnaire. Nos résultats pour la migration avec prise en compte du changement de forme des cellules pourront donc être exportables à d'autres systèmes que les gliomes. Concentrons nous tout de même sur le cas des gliomes. Nous constatons que les cellules tumorales impliquées dans la migration utilisent leurs filaments d'actine pour se déplacer [DD05b] (cf. Figure 3.12).

Nous l'avons vu au chapitre précédent, le déploiement des protrusions (lamellipodes et filopodes) accompagne une polarisation de la cellule, qui se déplacent uniquement dans la direction de la polarisation [ML08, MCF10]. Ceci sera l'une des règles de départ de notre modèle de migration cellulaire.

8. C'est généralement le cas pour des considérations de temps de calcul, nous le verrons dans le chapitre suivant.

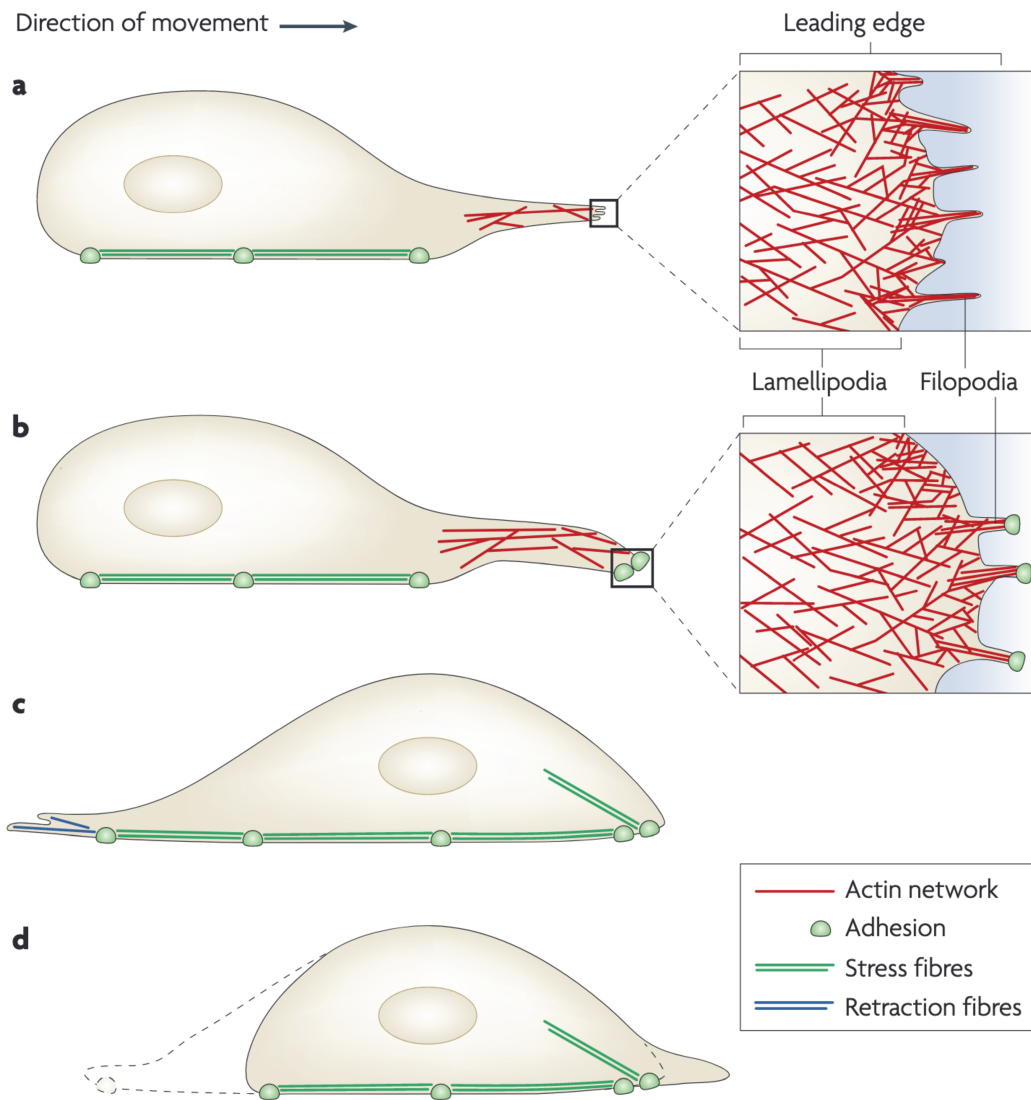


FIGURE 3.12 – [ML08] La migration cellulaire est dépendante des structures de filaments d'actine. **a.** La motilité est initiée par une protrusion du bord de la cellule dépendante de l'actine. Cette protrusion existe grâce aux structures qui contiennent des filaments d'actine avec des extrémités en barbelé allongées, orientées vers la membrane plasmique. **b.** Lors de l'extension cellulaire, de nouvelles liaisons adhésives avec le substrat se forment sous le bord d'attaque. **c.** Ensuite, le noyau et le corps cellulaire sont transloqués vers l'avant par des forces de contraction à base d'actomyosine qui peuvent être entraînées par des fibres de stress focalisées, liées par adhésion, qui agissent comme des fibres d'ancrage au substrat. **d.** Puis, des fibres rétractantes attirent la cellule en avant et la font se retirer à l'arrière.

3.2.10 Méthodes d'étude des modèles discrets

Nous avons remarqué que les travaux précédents partageaient des méthodes analogues pour parvenir à modéliser leurs problèmes. Nous souhaitons alors présenter dans cette section lesquelles ont permis à la fois d'établir notre modèle, mais aussi d'en tirer des informations pertinentes. Ces méthodes concernent aussi bien les simulations numériques que l'analyse mathématique.

3.2.10.1 Méthodes Monte Carlo

Monte Carlo est un terme générique pour décrire des méthodes probabilistes. Son étymologie provient de la ville Monte Carlo, ville réputée pour ses jeux de hasard dans ses nombreux casinos. En effet la plupart de ces méthodes visent à étudier des systèmes stochastiques non prédictibles avec une théorie classique. Généralement, le but est d'approximer à travers des méthodes itératives la moyenne exacte d'une observable par rapport à la somme normalisée sur un ensemble fini de configurations tirées au sort parmi toutes les configurations possibles, calculée grâce à un ordinateur. Ces méthodes s'appliquent bien aux processus de Markov et de fait aux automates cellulaires [Der06].

3.2.10.2 Approximation des grandeurs étudiées

Prenons un système à une dimension avec un processus caractérisé par une quantité ρ définie par une fonction $(x, t) \rightarrow \rho(x, t)$. Supposons que cette quantité suive un processus aléatoire. Au cours de son évolution, les valeurs de ρ sont non prédictibles. Supposons que nous pouvons fixer seulement les conditions initiales de ce processus. Deux évolutions du système ayant lieu en parallèle et de façon indépendante, avec les mêmes conditions initiales, ne donneront pas nécessairement lieu à un même aboutissement. Ils seront chacun le fruit d'une *expérience*. C'est aussi le cas pour N_s évolutions du système qui donneront lieu à N_s expériences. Néanmoins, pour une expérience i parmi les N_s réalisées, à un temps fixé t^* , nous pouvons capturer les informations du système de la quantité ρ dont les valeurs sur l'ensemble des $x \in \mathcal{D}$ au temps t^* vaut $\rho_{t^*}(x)$. Si \mathcal{D} est un intervalle $[x_1, x_2]$ du système étudié, nous avons alors d'après la loi des grands nombres que l'espérance d'une valeur d'une variable aléatoire $\rho_{t^*}(x)$ sur cet intervalle \mathcal{D} est égale à la moyenne de ces valeurs empiriques $\rho_{t^*}^i(x)$ indépendantes et identiquement distribuées obtenues sur un nombre N_s d'essais, à une erreur σ_ρ près. Analytiquement cela se traduit par [Win93] :

$$\frac{1}{\mathcal{D}} \int_{\mathcal{D}} \rho_{t^*}(x) dx = \langle \rho_{t^*}(x) \rangle \pm \sigma_\rho \quad (3.29)$$

où nous définissons la moyenne de ρ au temps t^* sur les N_s simulations Monte Carlo :

$$\langle \rho_{t^*}(x) \rangle = \frac{1}{N_s} \sum_{i=0}^{N_s-1} \rho_{t^*}^i(x) \quad (3.30)$$

et son moment d'ordre 2 :

$$\langle \rho_{t^*}^2(x) \rangle = \frac{1}{N_s} \sum_{i=0}^{N_s-1} [\rho_{t^*}^i(x)]^2 \quad (3.31)$$

où l'erreur sur $\rho_{t^*}(x)$ est obtenue grâce au théorème central limite comme :

$$\sigma_\rho = \sqrt{\frac{\langle \rho_{t^*}^2(x) \rangle - \langle \rho_{t^*}(x) \rangle^2}{N_s}}. \quad (3.32)$$

Nous remarquons alors que l'erreur sur notre observable $\langle \rho_{t^*}(x) \rangle$ décroît comme $N_s^{-\frac{1}{2}}$. En augmentant le nombre de simulations N_s , cette méthode permet de récupérer des valeurs plus précises de ρ .

Cependant il faut que le système soit capable d'explorer l'espace des phases de manière à reproduire un ensemble représentatif de conditions initiales de la moyenne d'ensemble sur l'ensemble de ces N_s simulations. Cette méthode est une méthode réalisée généralement à l'aide d'un ordinateur. Chaque expérience représente une simulation. Dans les cas des systèmes biologiques trop chaotiques, il est très difficile de parcourir assez de configurations [Vio06] avec des temps de calculs raisonnables. C'est pourquoi, dans de nombreux travaux [APP⁺12, PHL14, PKHL12, BS12, ABD13, DABG09], une traduction analytique de ces systèmes est effectuée.

3.2.10.3 Équations maîtresses discrètes

Soit $\omega \in \mathcal{S}$ un état que peut prendre un processus de Markov u dans un ensemble d'état (par exemple $\mathcal{S} = \{\text{Polarisation } \mathcal{E}; \text{Positions } \mathcal{C}\}$). On note $P_\omega(t)$ la probabilité que u vaille ω à l'instant t . Supposons qu'il existe des $W_{\omega'\omega}$ tels que quel que soit un intervalle de temps $\Delta t \rightarrow 0$, nous notons $W_{\omega'\omega} \times \Delta t, \forall \omega \neq \omega'$ la probabilité pour que le processus u saute de ω vers ω' étant donné qu'il était dans l'état ω . Les $W_{\omega\omega'}$ sont appelés *taux de transition* (ou taux de *saut*). Si la loi initiale est $P_\omega(t_0)$ à l'instant $t_0 < t$, nous avons grâce à la supposition précédente la probabilité $P_\omega(t)$ qui obéit à [Hil10, Kam92] :

$$\frac{dP_\omega}{dt}(t) = \sum_{\omega \neq \omega'} [W_{\omega\omega'} P_{\omega'}(t) - W_{\omega'\omega} P_\omega(t)] \quad (3.33)$$

Cette équation est l'*équation maîtresse* portant sur P_ω . Elle décrit l'évolution de la quantité P_ω qui suit un processus markovien. Nous l'utiliserons pour nos automates cellulaires stochastiques au chapitre suivant.

3.3 Application à un processus de Wiener : le mouvement brownien 1D discret

Pour rassembler toutes les méthodes présentées dans ce chapitre et voir leurs applications sur un problème simple, nous avons décidé d'étudier le mouvement brownien 1D.

Historiquement, ce problème a été posé par Robert BROWN en 1828 dans *A brief account of microscopical observations on the particles contained in the pollen of plants* [Bro28] alors qu'il tentait de comprendre comment des grains de pollens de *Clarkia Pulchella* en suspension sur l'eau, soumis à la force des grains de pollens voisins, celle des molécules d'air et celle des molécules d'eau, suivaient un mouvement qui semblait indescriptible. Plusieurs physiciens se sont ensuite penchés sur le problème comme Jean PERRIN [Per01] et Albert EINSTEIN [Ein56]. Il faudra attendre 1923 pour avoir une première description mathématique par Norbert WIENER [Wie23].

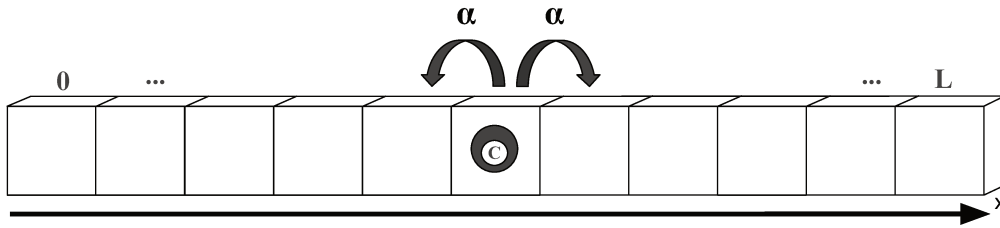


FIGURE 3.13 – Mouvement brownien (version discrète) sur une chaîne de taille L . La cellule au centre du système peut sauter sur un de ses sites voisins avec une probabilité α .

En règle générale, le problème est établi comme suit : on suppose qu’une particule se situe au centre d’un système, disons $x = 0$, au temps $t = t_0$. La probabilité de trouver cette particule au temps t en une position x est $p(x, t)$. Pour l’instant initial $t = t_0$, $p(x, t_0) = \delta(x - x_0)$, où $\delta(x - x_0)$ est la fonction de Dirac. Cette particule peut ensuite sauter dans une des positions $x \pm dx$ (dans les deux directions possibles) avec une probabilité α par durée de temps dt . La question que l’on se pose est “où se situe la particule au temps t ?”. La solution à ce problème de diffusion classique est caractérisé par la gaussienne :

$$p(x, t) = \frac{1}{\sqrt{4\pi Dt}} e^{-\frac{x^2}{4Dt}}. \quad (3.34)$$

Cette description de la probabilité de trouver la particule p est continue.

Or, dans la suite nous allons utiliser des automates cellulaires stochastiques discrets dont nous simulerons l’évolution sur un ordinateur. Ces automates stochastiques suivent des processus de Markov descriptibles algorithmiquement (par un programme) et analytiquement (par une équation maîtresse, discrète en l’occurrence). Si nous souhaitons faire une analyse Monte Carlo, nous verrons que le temps de calcul pour explorer l’espace des phases des configurations possibles peut s’avérer long. Ainsi, nous donnerons une description analytique discrète à ces automates cellulaires et nous prendrons ensuite leur limite dans le continuum d’espace pour avoir une description continue de p . Ici, explorer l’espace des phases à l’aide d’un ordinateur est sans doute rapide étant donné la simplicité des opérations à implémenter dans un programme. Par pure visée pédagogique, regardons tout de même la description analytique de ce problème à l’aide des équations maîtresses. Plaçons nous dans le cas d’une cellule sur une chaîne de taille $L \gg 1$ (comprendre par là, à une dimension d’espace, l’espace étant considéré discret) composée de sites notés i séparés par un pas de réseau noté a . Définissons les états ω comme les positions discrètes i que peut prendre la cellule brownienne au cours du temps sur cet axe et $P_i(t)$ la probabilité discrète de trouver la cellule en position i au temps t . La seule action que peut faire la cellule est de sauter sur un de ses deux sites voisins $i \pm 1$ (cf. Figure 3.13).

Définissons ensuite deux intervalles $\Delta i = i' - i$ et $\Delta t = t' - t$ et P_i la probabilité que la cellule soit dans l'état "occupe le site i "—avec l'abus de notation entre l'état dans lequel la cellule se trouve et la position sur laquelle elle se trouve. Définissons enfin le taux de transition $W_{i \rightarrow i'}$ que la cellule saute de l'état "occupe le site i " vers "occupe le site i' ".

Supposons deux hypothèses clefs—que nous réutiliserons pour notre modèle de migration cellulaire. La première est que la dynamique du système est assez lente pour qu'à Δt fixé, $W_{i \rightarrow i'} \times \Delta t, \forall i \neq i'$ soit non nul. Le processus est markovien et discret en espace. Il obéit à l'équation maîtresse :

$$\frac{dP_i}{dt}(t) = \sum_{i \neq i'} [W_{i \rightarrow i'} P_{i'}(t) - W_{i' \rightarrow i} P_i(t)] \quad (3.35)$$

qui donne :

$$\begin{aligned} \frac{dP_i}{dt}(t) &= \alpha P_{i+\Delta i|i}(t) + \alpha P_{i-\Delta i|i}(t) - \alpha P_i(t) - \alpha P_i(t) \\ &= \alpha (P_{i+\Delta i|i}(t) - 2P_i(t) + \alpha P_{i-\Delta i|i}(t)). \end{aligned} \quad (3.36)$$

La seconde hypothèse clef est que la fonction $P_i(t)$ est assez régulière sur les intervalles de temps Δt et d'espace Δi pour qu'une approximation par un développement de Taylor soit possible à l'ordre souhaité.

Cette dernière hypothèse nous assure qu'il existe une fonction continue \tilde{p} (décrivant la probabilité de trouver la cellule qui suit un mouvement brownien de façon continue en espace) qui correspond exactement à la fonction discrète P aux points $i = \frac{x_i}{a}$ lorsque la limite de $a \rightarrow 0$ (a étant pour rappel le pas de la chaîne 1D). Dit autrement, une fonction $\tilde{p}(x, t)$ telle que :

$$p_i(t) = \tilde{p}(x_i, t), \text{ avec } x_i = ia. \quad (3.37)$$

Cette limite est appelée *limite hydrodynamique*.

Alors, nous pouvons développer en série de Taylor en $x \pm a$:

$$\tilde{p}(x \pm a, t) = \tilde{p}(x, t) \pm \frac{\partial \tilde{p}(x, t)}{\partial x} a + \frac{a^2}{2} \frac{\partial^2 \tilde{p}(x, t)}{\partial x^2} + \mathcal{O}(a^3) \quad (3.38)$$

et avoir ainsi l'équation (3.36) qui se réécrit :

$$\frac{\partial \tilde{p}}{\partial t} = \alpha \lim_{a \rightarrow 0} (\tilde{p}(x + a, t) - 2\tilde{p}(x, t) + \tilde{p}(x - a, t)). \quad (3.39)$$

Ainsi nous obtenons l'équation de diffusion :

$$\frac{\partial \tilde{p}}{\partial t} = D_{\text{eff}} \frac{\partial^2 \tilde{p}}{\partial x^2} \quad (3.40)$$

avec $D_{\text{eff}} = \alpha a^2$ un coefficient de diffusion effectif associé au déplacement de la cellule qui suit un mouvement brownien.

En utilisant le même angle d'attaque, nous souhaitons modéliser la migration de nos cellules.

3.4 Conclusions

Les modèles traitant les tumeurs comme des milieux continus sont plus simples à établir et s'ils sont caractérisés par des EDP non linéaires, celles-ci peuvent être résolues de façon approchée grâce à une méthode des différences finies. Ils renseignent grossièrement sur les effets d'un phénomène ou plusieurs phénomènes couplés se produisant dans la croissance tumorale voire plus, puisqu'ils peuvent prédire l'évolution de la tumeur avec un traitement ou encore dans un milieu particulier. Cependant ils restent trop peu fiables lorsqu'il s'agit des gliomes pour lequel le caractère infiltrant ne peut être bien modélisé.

Les modèles assimilant les tumeurs à des systèmes complexes discrets sont un bon moyen de visualiser l'interaction de plusieurs agents dans un même milieu. Les automates cellulaires qui sont un cas particulier de système complexe dont l'évolution peut être décrite par un processus markovien sont faciles à implémenter—algorithmiquement parlant—mais ils peuvent demander un temps de calcul non négligeable lorsqu'ils sont analysés numériquement. En particulier, ils peuvent ne pas suffire à approximer des observables comme les profils de densités si le nombre de simulations réalisées est trop faible par rapport à l'espace des phases que peut explorer le système.

Malgré toutes ces recherches, le résultat est le même pour les gliomes : nous ne parvenons pas à innover nos méthodes thérapeutiques puisque nous ne parvenons pas à cibler les facteurs clés du développement du cancer. Les modèles restent encore réductionnistes alors que le milieu est complexe (la matrice extra-cellulaire est un ensemble de cellules saines, de cellules tumorales et de vaisseaux) et les mécanismes ont lieu à la fois à l'échelle microscopique (entre molécules) et à l'échelle macroscopique (dans le tissu et jusqu'en périphérie des hémisphères). Il y a donc un risque à surparamétriser des quantités mises en jeu, et à rendre les modèles caducs. De plus, le suivi des cellules, base de la tumeur et des métastases, est principalement réalisé *in vitro*. La confrontation aux données expérimentales se fait majoritairement grâce à des cultures sur des substrats en 2D [GJD⁺18, Gon17, AGD⁺19] ou dans des gels 3D ou semi-3D [GJD⁺16, Gon17]. Dans le premier cas, les cellules peuvent s'enchevêtrer et rendre leur comptage plus laborieux, dans l'autre, les cellules peuvent être soumises à l'attraction terrestre et fausser les résultats obtenus.

Nous devons tout de même rester optimistes : même dans des environnements simplistes, ces périmètres d'étude rendent les résultats exploitables. Malgré la complexité du problème, le défi réside dans l'approche : quantifier un par un les facteurs impliqués permet de segmenter la compréhension du problème et de déterminer à quel point ils ont un impact sur le processus global.

Pour les gliomes invasifs, la migration cellulaire est un phénomène crucial et l'état de l'art établi semble appuyer cette assomption. Souvent les agents étudiés présentent des caractères tumoraux : des divisions donnant naissance à deux entités filles identiques à l'entité mère, des jonctions communicantes favorisant le déplacement en groupe, une forme plus allongée pour permettre une meilleure insertion [WMB⁺03] dans la matrice extra-cellulaire, une forme polarisée pour diriger la tête de la cellule⁹. Ces deux derniers phénomènes n'ont pourtant pas été modélisés à notre connaissance.

Tout en se concentrant sur ces aspects, le modèle que nous allons développer s'inspire des modèles présentés dans ce chapitre et ce, pour deux raisons principales : établir une EDP qui

9. Souvent la protrusion est appelée *leading-edge*, qui ne doit pas être confondu avec le *Leading-Edge* du front de cellules infiltrant le tissu sain.

caractérise un système dont les processus sont aléatoires et qui permet de prédire des profils de densité de cellules quasi-instantanément (par rapport à la simulation sur ordinateur de 10^8 cellules, de l'ordre de ce qui est contenu dans une tumeur); et montrer le caractère diffusif du système et ses changements de comportement en fonction des différents états dans lesquelles se situent les cellules.

Chapitre 4

Modéliser la migration de cellules polarisées

“Si tu veux construire un bateau, ne rassemble pas tes hommes et femmes pour leur donner des ordres, pour expliquer chaque détail, pour leur dire où trouver chaque chose... Si tu veux construire un bateau, fais naître dans le cœur de tes hommes et femmes le désir de la mer.”
— Antoine de SAINT-EXUPÉRY.

Contents

4.1	Deux automates cellulaires	86
4.1.1	Hypothèses simplificatrices et approximations	86
4.1.2	Temps et espace discrets, états et orientations	87
4.1.3	Taux de transition	90
4.1.4	Exclusion et ordre de sélection des cellules	91
4.2	Étude des automates cellulaires par simulation directe sur ordi- nateur	92
4.2.1	Choix des conditions aux bords utilisées dans les simulations	93
4.2.2	Conditions initiales	94
4.2.3	Résultats pour une cellule unique	96
4.2.4	Simulation de l’invasion du milieu par les cellules d’un sphéroïde	97
4.2.5	Atteinte de l’équilibre local entre populations de cellules dans les dif- férents états de polarisation	100
4.2.6	Profil de densité stationnaire entre source et puits de cellules	102
4.2.7	Embouteillages de cellules	105
4.3	Limite du continuum d’espace	105
4.3.1	Équations maîtresses en espace discret dans l’approximation de champ moyen	106
4.3.2	Approximation du continuum d’espace	112
4.3.3	Séparation des échelles de temps de relaxation	117
4.3.4	Équations de diffusion effectives	126
4.3.5	Vérification à basse densité	128
4.4	Comparaison entre nos résultats numériques et nos résultats ana- lytiques	128
4.4.1	Calibration des échelles de temps et d’espace	128
4.4.2	Comparaison des profils de densité dans l’état stationnaire entre source et puits	128

4.4.3	Comparaison des profils de densité lors de l'invasion à partir d'un sphéroïde	130
4.5	Conclusions	131

4.1 Deux automates cellulaires

Commençons par définir les deux modèles de populations de cellules vivantes que nous avons étudiés. Formellement, ils font partie des automates cellulaires (ou, dans un contexte de physique, des *gaz sur réseau*) comme plusieurs des travaux de nos prédécesseurs qui modélisaient des populations de cellules à partir de leur comportement individuel (voir section 2.2.9)¹. Ce sont des processus stochastiques car ils font intervenir une part d'aléa pour modéliser les phénomènes complexes, la plupart du temps inaccessibles à l'expérimentateur, qui ont lieu à l'échelle microscopique et qui conduisent à une variabilité des comportements à l'échelle de la cellule. Exactement comme la démarche de la physique statistique qui choisit de traiter comme purement aléatoires les degrés de liberté microscopiques inaccessibles à l'expérience.

4.1.1 Hypothèses simplificatrices et approximations

Pour rendre les modèles plus faciles à étudier, en particulier dans la perspective de calculs analytiques, et mieux mettre en évidence les conséquences des aspects originaux de nos deux modèles, nous faisons beaucoup de simplifications de la réalité biologique.

Tout d'abord, dans ces deux modèles, les cellules vivantes sont considérées comme des "briques élémentaires". On néglige presque tous les phénomènes internes aux cellules, et notamment le métabolisme (la source d'énergie interne aux cellules est supposée parfaite et infinie), la machinerie génétique, l'éventuel vieillissement ou la croissance, l'épuisement du milieu... Le comportement des cellules est réputé parfaitement stable dans le temps. Mieux : les cellules sont considérées identiques pour ce qui est de leur taille et de leur comportement, et ne diffèrent que par leur position dans l'espace (et leur état de polarisation — nous allons y revenir).

De même, le milieu de vie (et de déplacement) des cellules est supposé homogène et isotrope, et l'on ne s'intéresse pas aux détails moléculaires de l'interaction d'une cellule avec son substrat. Ces derniers sont bien sûr cruciaux pour prédire la capacité d'adhérence ou la vitesse de migration d'une cellule, mais ce n'est pas l'objet de ce travail.

Ensuite, parmi les phénomènes ou transformations qui affectent la cellule tout entière, seuls deux sont retenus : le déplacement, et le changement de forme induit par la polarisation de la cellule au moment où elle construit ou déconstruit la machinerie nécessaire à son déplacement. En revanche, la division cellulaire (évidemment un phénomène clef dans un processus tumoral) ou encore la mort (par apoptose ou par lésion) sont négligées. Le nombre de cellules est donc localement conservé (mais pas forcément *globalement* conservé, si nous décidons d'introduire une source ou un puits de cellules).

Enfin, à l'échelle de la population de cellules, la seule interaction que nous retenons dans nos modèles est celle du "volume exclu" ou de la non pénétration (appelée aussi "interaction de cœur dur" en physique), nommée *exclusion* dans le champ des modèles stochastiques (comme les modèles dits ASEP ou TASEP). Les propriétés d'adhérence cellulaire, ou de communication par signaux mécaniques ou chimiques, sont négligées.

Les ingrédients ci-dessus nous semblent être les ingrédients minimaux pour étudier les effets collectifs, à l'échelle de la population de cellules, du mécanisme de déplacement par polarisation des cellules. Par exemple, si nous ne considérons pas l'exclusion, le comportement collectif sera simplement la somme des comportements individuels, comme si les cellules étaient des fantômes pouvant s'interpénétrer. A contrario, même sans prendre en compte la possibilité d'adhérence entre cellules, nous allons voir que le comportement collectif induit par la polarisation est déjà

1. À ne pas confondre avec ceux ayant une conservation de la quantité de mouvement, etc.

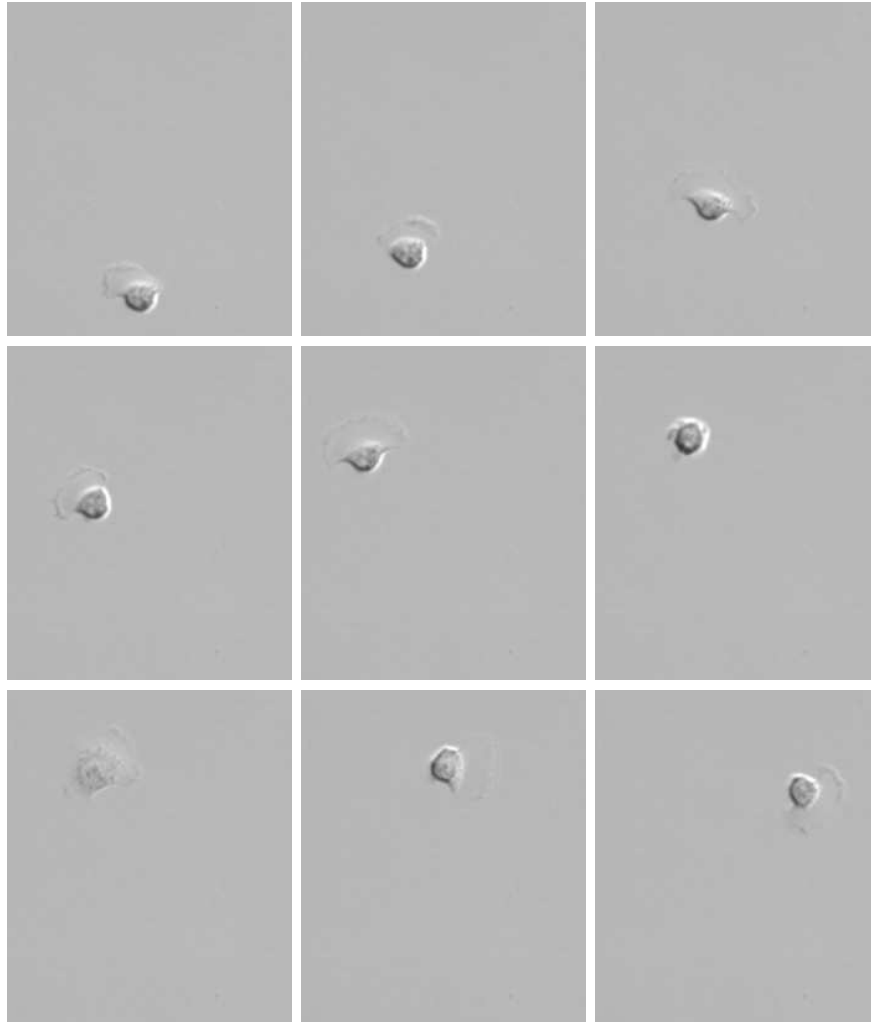


FIGURE 4.1 – Changement de direction d’une cellule de glioblastome de rat de la lignée F98 lors de sa migration en 2D sur un substrat de laminine. Les photographies ont été prises toutes les 10 minutes, de gauche à droite et de haut en bas. Sur les images 1 à 5, la cellule migre vers le haut. Sur l’image 6, elle s’est dépolarisée. Sur les images 7, 8 et 9, elle migre vers la droite après s’être repolarisée. Chaque image représente un champ de vue de $151 \times 178 \mu\text{m}$.

étonnant. Bien entendu, à terme, un modèle réaliste et prédictif de croissance tumorale devra incorporer les autres phénomènes biologiques-clefs.

4.1.2 Temps et espace discrets, états et orientations

En vue de simplifier la simulation directe sur ordinateur, explicite, de nos automates cellulaires (nous parlerons dans ce cas d’*étude numérique* par opposition à l’étude *analytique* que nous aborderons plus loin), nous avons préféré choisir des automates cellulaires à temps discret. Pour les mêmes raisons, l’espace est discret, constitué d’un réseau régulier.

Voyons quelle est la façon la plus simple pour les constituants (agents, individus) de nos modèles de mimer le comportement des cellules réelles en migration. Nous l’avons vu au chapitre 1, les cellules tumorales auxquelles nous nous intéressons se *polarisent* pour migrer. C’est-à-dire qu’elles construisent une machinerie interne et prennent une forme allongée puis migrent dans la direction imposée par cette structure. Quand une cellule change radicalement de direction,

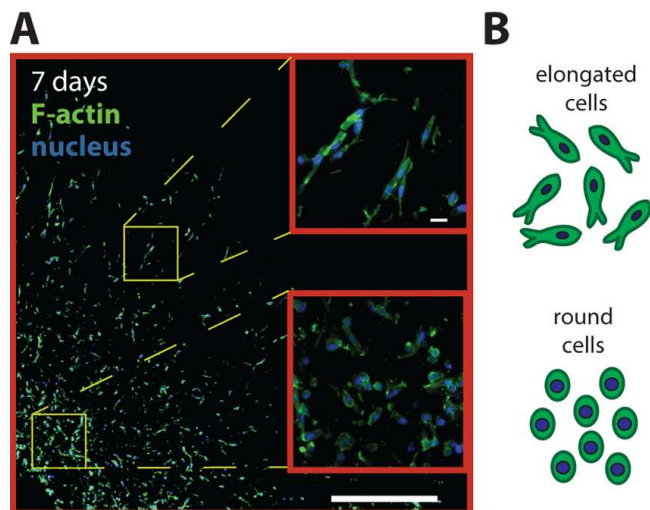


FIGURE 4.2 – (Figure extraite de [VWY⁺15]) A. Image de cellules de fibrosarcome humain de la lignée HT1080 en train d’envahir un gel tridimensionnel à partir d’un sphéroïde (boule de cellules), prise 7 jours après le début de l’invasion. La barre d’échelle de l’image principale représente $500\ \mu\text{m}$ et celle de l’insert $20\ \mu\text{m}$. On constate que les cellules près du sphéroïde (situé en bas à gauche) sont rondes et celles en train de migrer, dans les régions peu denses, sont allongées. La coloration verte montre les filaments d’actine et la bleue les noyaux des cellules. B. Schéma des cellules allongées et des cellules rondes.

on observe qu’elle reprend entretemps une forme plus isotrope, plus ronde, avant de s’allonger de nouveau dans une autre direction, ce qui correspond en interne à la déconstruction de la machinerie qui permettait l’avancée dans la première direction puis à la reconstruction d’une machinerie qui permet l’avancée dans la nouvelle direction. On le voit bien dans le cas de la migration à la surface d’un plan de polystyrène recouvert de laminine de cellules de glioblastome de rat, comme sur la figure 4.1. Le changement de forme apparaît aussi dans le cas plus réaliste (plus proche de l’in vivo) de la migration dans un gel en trois dimensions, comme sur la figure 4.2 extraite des travaux de A. M. Jimenez Valencia et al. [VWY⁺15] sur des cellules de fibrosarcome. Remarquer que la forme en éventail prise par les cellules de glioblastome F98 en deux dimensions sur la laminine (figure 4.1), c’est-à-dire la présence d’un lamellipode, plutôt qu’une forme en fuseau comme celle des cellules de fibroblaste en trois dimensions (figure 4.2), est sans doute due au choix du substrat : des cellules de glioblastome humain de la lignée GL15 placée sur du *collagène* ont bien une forme en fuseau même en deux dimensions (figure 4.3).

Étant donné ces observations biologiques, le modèle le plus simple de migration de cellules polarisées, sur réseau régulier de coordinence c en dimension d (par exemple réseau carré où chaque site a $c = 2d = 4$ voisins en deux dimensions, réseau cubique simple où chaque site a $c = 2d = 6$ voisins en trois dimensions, etc), est sans doute celui où chaque cellule :

- occupe un (et un seul) site (ou case) du réseau ;
- se trouve à un instant donné dans l’une des $c + 1$ configurations internes suivantes : l’état non polarisé, les c configurations où la cellule est polarisée vers l’une des c combinaisons {direction, sens} des sites voisins du site qu’elle occupe ;
- ne peut se déplacer que si elle est dans une configuration interne polarisée (et alors elle se déplace, une case à la fois, uniquement dans la direction et le sens de sa polarisation).

Un exemple de configuration de cet automate cellulaire est montré sur la figure 4.4 à gauche

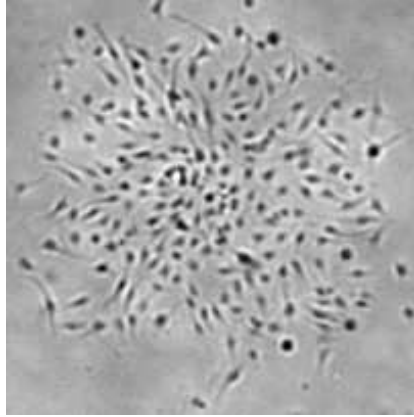


FIGURE 4.3 – (Figure produite par C. Christov) Microphotographie de cellules de glioblastome humain de la lignée GL15 migrant sur une surface recouverte de collagène, 36h après le dépôt d’un sphéroïde de ces cellules sur la surface. On remarque la forme allongée de ces cellules. Le champ de vue est d’environ 1 mm de large et 1 mm de haut.

(dans le cas particulier du pavage hexagonal, pour lequel $c = 6$).

Ce modèle néglige le fait que, généralement, les cellules s’allongent quand elles sont polarisées (comme HT1080, fig. 4.2, ou GL15, fig. 4.3). Or cet allongement induit très probablement des contraintes stériques dans la population (par exemple, il est possible que les cellules proches du sphéroïde sur la figure 4.2 soient plus rondes que celles qui en sont loin simplement parce qu’elles n’ont pas assez de place pour s’allonger et se polariser). Et donc il modifie quantitativement les distances parcourues par les cellules lors de leur migration, ou encore leur concentration dans le milieu — quantités qu’il est crucial de prédire correctement si l’on veut bâtir un modèle fiable de croissance tumorale de gliome infiltrant. Nous avons donc décidé de considérer également (et principalement) le modèle, légèrement plus complexe, où une cellule non polarisée occupe un unique site du réseau, mais où une cellule polarisée est “allongée” et occupe deux sites mitoyens (schématiquement, un pour le noyau à l’arrière et un pour les filaments d’actine à l’avant). Un exemple de configuration de cet automate cellulaire est montré sur la figure 4.4 à droite (dans le cas particulier du réseau carré, pour lequel $c = 4$). Ici encore, une cellule polarisée migre dans la direction et le sens de sa polarisation. Sur réseau de coordinence c , chaque cellule est dans l’une des $c + 1$ configurations internes suivantes : l’état non polarisé où elle occupe un seul site, ou les c configurations polarisées où elle en occupe deux.

Sauf mention explicite du contraire, dans toute la suite notre discussion se rapporte à ce deuxième modèle, où les cellules polarisées occupent deux sites du réseau. Mais nous comparerons de temps à autre avec les résultats obtenus pour le premier modèle, de manière à dégager les effets qui sont dus à l’allongement des cellules de ceux qui sont dus à la simple polarisation.

Par ailleurs, nous allons nous restreindre à deux choix de la dimension d’espace : 1D, que nous évoquerons pour des raisons pédagogiques (les calculs analytiques y sont plus faciles à expliquer), et 2D, plus riches et plus proches des expériences. Le cas tridimensionnel aurait été intéressant et encore plus proche de la réalité clinique, mais nous le réservons pour des travaux ultérieurs.

Précisons quelques notations. À 1D, nous avons deux orientations : selon $+x$ et selon $-x$, et deux états possibles : compact (C) (sans orientation) et étendu (é) (lui-même composé de deux polarisations : “à gauche” selon le sens $-x$ et “à droite” selon le sens $+x$). Dans l’état



FIGURE 4.4 – Exemples de configurations de nos deux automates cellulaires en deux dimensions d’espace. À gauche, selon le modèle où les cellules polarisées (mobiles) occupent une case du réseau, comme les cellules non polarisées (immobiles). Le réseau choisi pour cette figure est un pavage hexagonal donc les cellules polarisées peuvent avoir six orientations. À droite, selon le modèle où les cellules polarisées occupent deux cases du réseau et les cellules non polarisées une seule. Le réseau choisi est un réseau carré donc les cellules polarisées peuvent avoir quatre orientations.

(C), une cellule est immobile et occupe une seule case du réseau (repérée par son indice i). Dans l’état étendu (ou polarisé) (é), de polarisation (+) (respectivement (−)), la cellule peut avancer dans la direction et le sens $+x$ (respectivement $-x$) et elle occupe deux cases : disons (i) et ($i + 1$) (respectivement (i) et ($i - 1$)). Nous décidons de la repérer via l’indice ($i + \frac{1}{2}$) (respectivement ($i - \frac{1}{2}$)).

À 2D, nous avons 4 orientations : selon $+x$, selon $-x$, selon $+y$ et selon $-y$ ainsi que les deux mêmes états possibles : compact (C) (sans orientation) et étendu (é) (composés de 4 polarisations : vers l’Ouest selon $-x$, vers l’Est selon $+x$, vers le Sud selon $-y$, vers le Nord selon $+y$). Dans l’état (C), une cellule est immobile et elle occupe une seule case (i, j), son point de repère. Dans l’état (é) polarisé (Est, Ouest, Sud ou Nord), la cellule peut avancer dans la direction et le sens de sa polarisation, et occupe deux cases contiguës du réseau. On la repère par le “centre de gravité” de ces deux cases. Dans le cas $+x$ noté (E), la cellule occupe par exemple les cases (i, j) et ($i + 1, j$), et sera repérée par le site ($i + \frac{1}{2}, j$). Dans le cas $-x$ noté (O), la cellule occupe par exemple (i, j) et ($i - 1, j$), et sera repérée par le site ($i - \frac{1}{2}, j$). Dans le cas $+y$ noté (N), la cellule occupe par exemple (i, j) et ($i, j + 1$), et sera repérée par le site ($i, j + \frac{1}{2}$). Enfin, dans le cas $-y$ noté (S), la cellule occupe par exemple (i, j) et ($i, j - 1$), et sera repérée par le site ($i, j - \frac{1}{2}$).

4.1.3 Taux de transition

Pour compléter la définition de nos deux automates cellulaires, il ne reste plus qu’à préciser les règles de la cinétique, c’est-à-dire quelles transitions entre configurations de l’automate cellulaire sont possibles et avec quelle probabilité par pas de temps. Voyons ici ce qui se passe pour une cellule seule ; le cas de plusieurs cellules sera abordé au paragraphe suivant.

Nous décidons que, chaque pas de temps :

- Une cellule dans l’état compact (C) peut passer dans l’état polarisé (é), ou rester dans

l'état compact (C). Le changement se produit avec la probabilité $t_{c \rightarrow e}$, paramètre réel choisi entre 0 et 1 (et donc, pendant le pas de temps, la cellule reste dans l'état compact avec la probabilité $1 - t_{c \rightarrow e}$). Choisir $t_{c \rightarrow e}$ permet de choisir la durée moyenne (en nombre de pas de temps discrets) du séjour dans l'état (C).

- Une cellule dans l'état polarisé (é) a la probabilité t_D d'avancer d'une case, pendant le pas de temps, dans ses direction et sens de polarisation. À l'arrivée, elle est toujours dans le même état, avec la même orientation. Choisir t_D permet de choisir la vitesse moyenne de migration (en nombre moyen de cases par pas de temps) des cellules déjà polarisées.
- Une cellule dans l'état polarisé (é) a la probabilité $t_{e \rightarrow c}$ de passer à l'état compact (C). Choisir $t_{e \rightarrow c}$ permet de choisir la durée moyenne (en nombre de pas de temps discrets) du séjour dans l'état (é) (avec une orientation donnée).

Par simplicité (et inspirés par le comportement des cellules réelles), nous décidons que ces deux derniers événements sont mutuellement exclusifs, si bien qu'il existe la contrainte suivante sur les trois paramètres t_D , $t_{c \rightarrow e}$ et $t_{e \rightarrow c}$:

$$t_D + t_{e \rightarrow c} \leq 1. \quad (4.1)$$

Pour une seule dimension d'espace, la probabilité de passer plus spécifiquement de compact (C) à étendu (é) polarisé (+) sera choisie comme la même que de passer de l'état compact (C) à étendu polarisé (-). Ainsi,

$$t_{c \rightarrow e(+)} = t_{c \rightarrow e(-)} = \frac{t_{c \rightarrow e}}{2}. \quad (4.2)$$

Pour deux dimensions d'espace, la probabilité de passer plus spécifiquement de compact (C) à étendu (é) polarisé (Est) sera la même que de passer de l'état compact (C) à étendu polarisé (Nord), (Ouest) ou (Sud). Ainsi,

$$t_{c \rightarrow e(\text{Est})} = t_{c \rightarrow e(\text{Sud})} = t_{c \rightarrow e(\text{Ouest})} = t_{c \rightarrow e(\text{Nord})} = \frac{t_{c \rightarrow e}}{4}. \quad (4.3)$$

4.1.4 Exclusion et ordre de sélection des cellules

Quand il y a N cellules dans l'automate cellulaire juste avant un pas de temps, l'évolution pendant ce pas de temps consiste à répéter N tentatives d'évolution individuelle d'une cellule selon l'un des schémas indiqués ci-dessous. Une tentative consiste à essayer de faire l'un des changements listés au paragraphe précédent sur la cellule (déplacement, changement d'état), sachant que, si le changement viole la contrainte d'exclusion (après le changement, deux cellules se chevaucheraient), le changement n'est pas fait et la cellule ne change ni de position, ni d'état. Par exemple, sur réseau carré, si une cellule est dans l'état (C) et que trois des cases voisines de la sienne sur quatre sont occupées par tout ou partie d'une autre cellule, la probabilité que la cellule passe dans l'état (é) pendant le pas de temps est seulement de $t_{c \rightarrow e}/4$.

En fait, dans le but de vérifier nos calculs plus tard, nous introduisons un paramètre réel ξ entre 0 et 1 tel qu'un changement qui violerait la contrainte d'exclusion soit accepté quand même avec la probabilité $1 - \xi$. Si $\xi = 1$, nous retrouverons les résultats avec exclusion ; si $\xi = 0$, nous devrions constater que les résultats avec N cellules sont une simple superposition de N résultats avec une cellule (beaucoup plus faciles à calculer), car, dans ce cas, les cellules peuvent s'interpénétrer librement, elles se déplacent dans ce cas comme des cellules "fantômes" ne voyant aucune autre cellule se déplacer (figure 4.5).

Pour l'ordonnancement des N tentatives d'évolution, trois schémas ont été discutés :



(a) Avec chevauchement possible, quand $\xi = 0$.

(b) Sans chevauchement possible (avec exclusion), quand $\xi = 1$.

FIGURE 4.5 – Explication du rôle du paramètre d'exclusion ξ .

- *From First To Last* : De l'anglais : “du premier jusqu'au dernier”. Lors d'un pas de temps, une tentative d'évolution est faite sur chaque cellule à son tour, toujours dans le même ordre. Ce schéma sélectionne les cellules une fois exactement à chaque pas de temps, ce qui est biologiquement satisfaisant, mais peut engendrer un biais puisque l'ordre de sélection ne change pas d'une itération à l'autre. Par exemple, si les cellules situées à gauche du système sont toujours choisies en premier, on peut observer que le déplacement moyen des cellules, au lieu d'être rigoureusement nul comme on peut s'y attendre dans un modèle homogène et isotrope, est légèrement vers la gauche.
- *Uniform Shuffle Ordering* : dans ce schéma, on considère la liste des N cellules présentes au début du pas de temps et on répète N fois le tirage uniformément au hasard (puis la tentative d'évolution) d'une cellule au sein de cette liste. Une cellule peut être sélectionnée plusieurs fois (ou même zéro fois) au cours d'un même pas de temps. Avec ce schéma, il n'y a pas de biais spatial.
- *Random Shuffle Ordering* : à chaque pas de temps, on tire au sort uniformément l'une des $N!$ permutations possibles des N cellules présentes, et on fait exactement une tentative pour chacune des cellules, dans l'ordre de cette permutation [ARCH11]. Avec ce schéma, il n'y a pas de biais non plus.

Le premier schéma pouvant induire un biais, nous l'écartons et préférons choisir le *RSO* parmi les deux derniers ordres possibles, bien que les résultats observés devraient être très similaires pour eux deux. Ce choix permet d'assurer qu'à chaque tour de sélection toutes les cellules ont bien été examinées. Il permet aussi de laisser une opportunité à une cellule d'avoir la priorité sur une autre, d'agir, quand l'autre a déjà pu avoir la priorité à un tour de sélection précédent.

4.2 Étude des automates cellulaires par simulation directe sur ordinateur

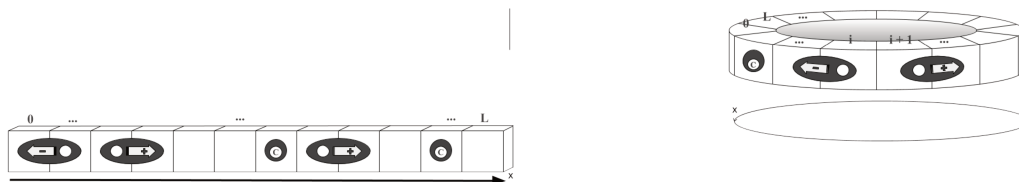
Dans cette partie, nous exposons les résultats que nous avons tirés de l'étude par simulation directe sur ordinateur de ces automates cellulaires.

Cette technique est conceptuellement simple et nous a apporté beaucoup d'informations sur le comportement collectif des cellules. En contrepartie, elle est limitée, à cause du temps d'exécution des programmes informatiques, à des populations de cellules modestes (quelques milliers). Et elle fournit uniquement des résultats numériques, entachés de fluctuations : au

lieu d’avoir une formule analytique résumant l’ensemble des situations, nous devons nous contenter de tableaux de valeurs avec estimations des incertitudes. Chaque combinaison des valeurs des paramètres requiert un jeu différent de simulations, avec un nombre $N_s \gg 1$ de répétitions de l’exécution du programme (avec paramètres identiques mais bruit stochastique différent) assez grand pour que les incertitudes, qui décroissent comme $\frac{1}{\sqrt{N_s}}$, soient assez petites pour permettre l’exploitation des résultats. L’indépendance statistique entre répétitions de l’exécution du programme est obtenue en changeant la graine d’initialisation du générateur de nombres pseudo-aléatoires, dans la mesure où le générateur que nous avons utilisé (Mersenne Twister 19937) est de qualité statistique reconnue [MN98].

Ci-dessous, nous donnons tout d’abord quelques précisions techniques sur nos simulations, notamment les choix de conditions aux bords et de conditions initiales. Puis nous détaillons nos résultats : pour une cellule unique, à titre de vérification du programme et pour discuter les échelles de temps balistique et diffusive, pour la désagrégation d’un sphéroïde de manière à mimer les expériences classiques *in vitro* d’invasion par des cellules tumorales, pour l’atteinte de l’équilibre local entre populations de cellules dans les différents états de polarisation possibles et pour le profil de concentration stationnaire hors d’équilibre entre source et puits. Nous mentionnons enfin la possibilité que les cellules de nos modèles forment des agrégats, pour certaines gammes de valeurs des paramètres de nos modèles, même si elles n’ont aucune capacité d’adhérence (il s’agit d’une *motility-induced phase transition* [CT15]). Il est important d’avoir cette possibilité à l’esprit (même si une investigation détaillée du phénomène dépasse le cadre de ce travail), car, dans ce cas, les approximations analytiques de la fin de ce chapitre ne pourront plus donner de résultat valable.

4.2.1 Choix des conditions aux bords utilisées dans les simulations



(a) Modèle en 1D avec les conditions aux bords dites murs (CBM).

(b) Modèle en 1D avec les conditions aux bords périodiques (CBP).

FIGURE 4.6 – Vue du système pour des conditions aux bords différentes, à une dimension d’espace.

Nous avons considéré les trois types suivants de conditions aux bords :

- *Conditions aux bords dites “murs” (CBM)* Le système est fermé avec bords à ses extrémités, et les mouvements des cellules vers l’extérieur du système sont impossibles (une cellule polarisée dans une direction sortante et située au bord du système reste sur sa case jusqu’à ce qu’elle se dépolarise puis se repolarise dans une autre direction). Ce modèle peut être intéressant dans le cas où nous souhaitons voir ce qu’il se produit aux bords d’un système (ex. : phénomène d’entassement, réduction de la vitesse moyenne

des cellules, persistance). Dans le cerveau, ce serait la situation au voisinage d’une structure infranchissable par les cellules tumorales, par exemple la boîte crânienne. Pour nos automates cellulaires, cela signifie qu’avant le premier site $i = 0$ et après le dernier site $i = L$, il y a un “mur” pour les cellules (voir Figure 4.6a). Nous n’avons pas eu le temps d’exploiter ces conditions aux bords dans le cadre de cette thèse.

- *Conditions aux bords périodiques (CPB)* Le système est fermé mais sans bord, comme un cercle (1D) ou un tore (2D). Cette géométrie permet aux cellules de réapparaître d’une extrémité à l’autre par périodicité (voir Figure 4.6b). Elle a l’avantage, sur celle des conditions aux bords “murs”, d’être invariante sous toutes les translations, et de ne pas restreindre “artificiellement” le mouvement des cellules. Ainsi, si nous observons un embouteillage durable de cellules, nous pourrions être sûr qu’il est dû à la cinétique des cellules elles-mêmes et non pas à la présence d’un obstacle ou d’un mur.

Dans cette géométrie, les cellules finissent par atteindre un état d’équilibre. C’est-à-dire un état où les courants macroscopiques et les gradients macroscopiques sont nuls. Par exemple, la moyenne sur le bruit stochastique du nombre de cellules qui passent, à chaque pas de temps, de la moitié gauche vers la moitié droite du système tend vers zéro quand la date tend vers $+\infty$. Ou encore : pour chaque couple de dimensions (L, H) , toutes les boîtes rectangulaires de dimensions L et H qu’on peut délimiter dans le système ont asymptotiquement (après un grand nombre de pas de temps) le même nombre moyen de cellules (moyenne sur le bruit stochastique).

Bien sûr, l’observation de structures de taille plus grande que celle du système, ou de corrélations à portée plus grande que la taille du système, est impossible. Par exemple, même si, avec les conditions aux bords périodiques, une cellule peut se déplacer indéfiniment sans jamais rencontrer de bord, elle rencontre périodiquement les mêmes cellules qu’elle a déjà rencontrées, donc qu’elle a déjà influencées, si bien que son mouvement n’est pas une marche aléatoire purement sans mémoire.

- *Conditions aux bords cylindriques (CBC)* périodiques selon y et ouvertes selon x , avec source de cellules à l’extrémité $x = 0$ et puits à l’extrémité $x = L$. À 2D, le système a la géométrie d’un cylindre comme dans [DABG09]. Le puits est défini de la façon suivante : dès qu’une cellule y est entrée complètement (filaments d’actine *et* noyau), elle est entièrement retirée de la simulation. La source est définie de la façon suivante : si une cellule (ou une fraction de cellule) quitte l’un des sites constituant la source (les sites d’abscisse $i = 0$), son départ est compensé par l’introduction (immédiate, au même pas de temps discret) d’une nouvelle cellule.

Cette géométrie, invariante par translation et sans obstacle dans la direction y , permet de se placer dans une situation stationnaire hors d’équilibre (atteinte comme un équilibre après une période de convergence) où certains courants macroscopiques, ou certains gradients, ne sont pas nuls. Un exemple de configuration typique de l’automate cellulaire dans cette situation est visible figure 4.7. L’intérêt d’une telle situation *stationnaire* est d’offrir à l’observation une valeur non triviale d’une quantité directement liée à la migration des cellules (le courant), ou encore des valeurs non uniformes dans l’espace de la concentration locale de cellules (comme lors de l’invasion du cerveau), sans ajouter la complexité d’une dépendance au temps.

4.2.2 Conditions initiales

Dans nos simulations, nous avons utilisé les conditions initiales de deux manières.

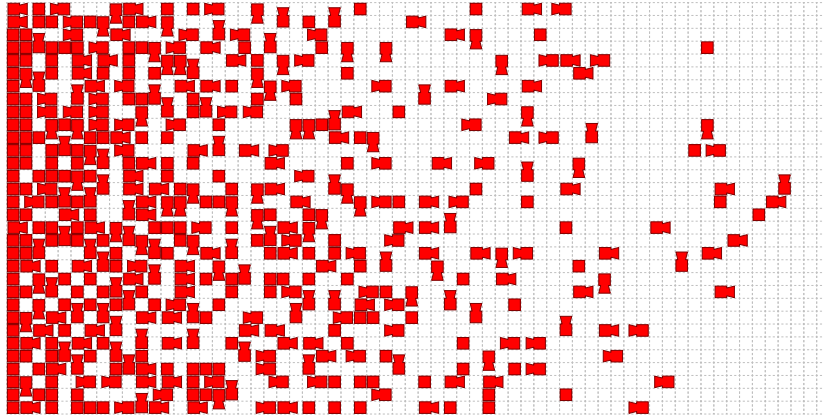


FIGURE 4.7 – Exemple de configuration de l’automate cellulaire en deux dimensions d’espace dans l’état stationnaire entre une source et un puits de cellules, pour les valeurs $t_{c \rightarrow e} = 1$, $t_{e \rightarrow c} = 0,3$ et $t_D = 1 - t_{e \rightarrow c}$ des paramètres de l’automate cellulaire, sur un réseau carré de 64 cases de large et 32 cases de haut. La source est constituée de la colonne des cases du réseau les plus à gauche et le puits de celle des cases les plus à droite. Le bord supérieur et le bord inférieur sont reliés (conditions aux limites périodiques dans cette direction).

4.2.2.1 En vue de l’atteinte d’un état stationnaire

Dans le cas où nous souhaitons étudier un état stationnaire (ou a fortiori un état d’équilibre) comme indiqué au paragraphe précédent, nous nous attendons à ce que la condition initiale n’ait aucune influence sur le résultat final. En effet, le système est ergodique (on peut passer de tout arrangement des cellules à tout autre arrangement) et les règles de la cinétique sont invariantes par translation dans le temps. Cependant, comme l’état stationnaire n’est atteint qu’asymptotiquement (c’est-à-dire qu’après un nombre infini de pas de temps), nous devons nous contenter de résultats obtenus sur des configurations indiscernables de l’état stationnaire compte tenu du bruit stochastique (ou, dit autrement, compte tenu de l’incertitude, sur les observables que nous mesurons, due au bruit stochastique).

Pour cela, le plus simple est de choisir deux conditions initiales radicalement différentes CI1, et CI2, et de suivre l’évolution dans le temps d’une observable A qui prend des valeurs très différentes dans ces deux conditions initiales. Quand la valeur, moyennée sur le bruit stochastique, de A dans un système parti de CI1 devient confondue (à l’incertitude due au bruit stochastique près) avec celle dans un système parti de CI2, nous pouvons considérer l’état stationnaire atteint. Par exemple, si nous nous intéressons au courant stationnaire entre source et puits (conditions aux bords cylindriques introduites plus haut), nous pouvons choisir pour CI1 une configuration où le système est plein de cellules sauf dans le puits, pour CI2 une configuration où le système est vide de cellules sauf dans la source, et pour A la concentration de cellules à mi-chemin entre source et puits. Nous observons que la moyenne sur le bruit stochastique de A a une courbe convergeant vers une valeur finie, par valeur supérieure (relaxation exponentielle décroissante) pour CI1 et par valeur inférieure (relaxation exponentielle croissante) pour CI2.

Concrètement, nous avons utilisé les conditions initiales *uniformément aléatoires*, où les cellules sont disposées aléatoirement selon une loi uniforme. Pour placer N cellules, on répète N fois la procédure suivante : une case est tirée au sort selon cette loi ; si le site est vide, on y place la cellule, sinon, on tire à nouveau un site jusqu’à ce soit un site vide. En pratique, nous avons fixé la densité (concentration) ρ de cellules dans le système, et choisi pour N la

partie entière de $\rho \times L_x \times L_y$ où L_x et L_y sont les dimensions du système.

4.2.2.2 Pour étudier l’invasion de l’espace par les cellules

Dans ce cas, semblable aux expériences in vitro de migration de cellules tumorales issues d’un sphéroïde, où une surface ou encore un gel tridimensionnel sont progressivement envahis (figure 4.2), nous choisissons des conditions initiales où une région en forme de disque, approximativement au centre du système simulé, contient des cellules toutes dans l’état compact et réparties uniformément dans le disque, de sorte que leur concentration soit ρ_{disque} , tandis que le reste du système est vide.

Le choix du rayon R du disque et de la taille L du système doit être tel que les cellules puissent migrer pendant assez longtemps, avant que l’une d’elle atteigne le bord du système (en conditions aux bords périodiques ou “murs”), pour que l’on observe un phénomène intéressant. Donc il faut prendre $L \gtrsim 10R$.

4.2.3 Résultats pour une cellule unique

Dans le but de tester notre programme de simulation, écrit en C++ de sorte que le temps d’exécution soit le plus petit possible (et en particulier plus petit que celui d’une première version de notre programme, écrite en Python), nous avons simulé l’automate cellulaire avec une seule cellule et des conditions aux bords périodiques. La cellule effectue une sorte de mouvement brownien comme les molécules d’un gaz, qui rappelle aussi le mouvement en *tumbles and runs* de bactéries en phase planctonique vu au chapitre 2 : pendant une durée aléatoire de moyenne $1/t_{e \rightarrow c}$, elle avance dans la même direction, puis se dépolarise et s’arrête pendant une durée aléatoire de moyenne $1/t_{c \rightarrow e}$, avant de se repolariser et d’avancer dans une direction aléatoire, et ainsi de suite. Si l’on observe le mouvement de la cellule sur des échelles de temps courtes devant $1/t_{e \rightarrow c}$, on devrait avoir l’impression qu’elle a un mouvement balistique (distance parcourue proportionnelle à la durée du mouvement), tandis qu’à des échelles de temps longues devant $1/t_{e \rightarrow c}$, les déplacements dans les différentes directions se compensent en moyenne, et son mouvement a l’apparence d’un mouvement diffusif (distance au point de départ nulle en moyenne, et d’écart-type proportionnel à la racine carrée \sqrt{t} de la durée du mouvement).

En fait, on peut montrer² que le déplacement quadratique moyen (c’est-à-dire la moyenne $\langle r^2(t) \rangle$ du carré du vecteur déplacement entre les instants 0 et t de la particule, $\vec{r}(t)$) a un comportement asymptotique simple quand $t \rightarrow +\infty$:

$$\langle r^2(t) \rangle \sim 2Ddt \quad (4.4)$$

où d est la dimension de l’espace et D le coefficient, indépendant de la date,

$$D = \frac{t_D}{d} \frac{\frac{t_D}{t_{e \rightarrow c}} + \frac{1}{2}}{1 + \frac{t_{e \rightarrow c}}{t_{c \rightarrow e}}}. \quad (4.5)$$

La moyenne $\langle \cdot \rangle$ est la moyenne sur différentes réalisations indépendantes du processus stochastique, ou encore la moyenne sur des simulations statistiquement indépendantes conduites en parallèle du même automate cellulaire. Bien sûr, comme conséquence des symétries du problème, $\langle \vec{r}(t) \rangle$ est exactement le vecteur nul quelle que soit la date (discrète) t .

La figure 4.8 montre que les valeurs de $\langle r^2(t) \rangle$ observées dans nos simulations de l’automate cellulaire à une cellule unique sont compatibles avec le comportement asymptotique (4.4). Cela

2. Communication privée de C. Deroulers.

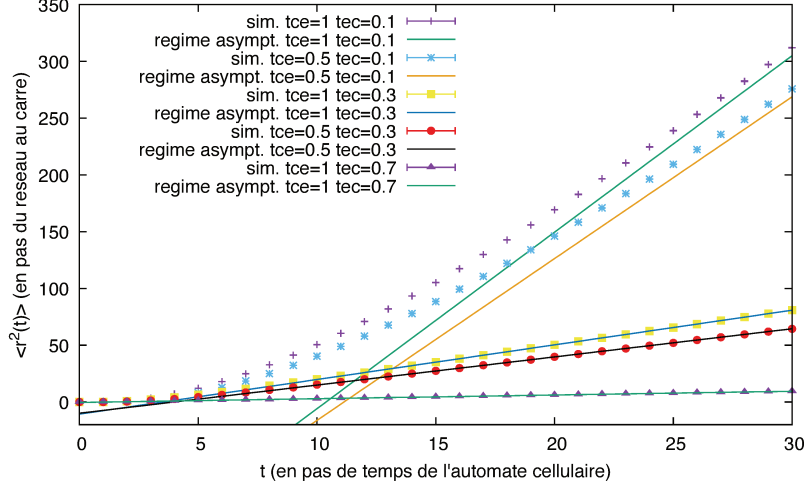


FIGURE 4.8 – Déplacement quadratique moyen $\langle r^2(t) \rangle$ de la cellule en fonction du temps t quand on simule notre automate cellulaire avec une cellule unique sur réseau carré, pour différentes valeurs des paramètres $t_{c \rightarrow e}$ et $t_{e \rightarrow c}$ (indiquées dans la légende). Les points avec barres d'erreurs sont issus de simulations (statistiques sur 10^6 répétitions indépendantes). Les droites ont pour coefficients directeurs les valeurs de $4D(t_{c \rightarrow e}, t_{e \rightarrow c})$ où D est défini par l'équation (4.5). Dans tous les cas, quand la cellule est polarisée, sa probabilité par pas de temps d'avancer d'une case est $t_D = 1 - t_{e \rightarrow c}$.

signifie que notre programme est exempt des erreurs les plus grossières. De plus, cette figure nous donne une indication (pour chaque valeur du couple $t_{c \rightarrow e}, t_{e \rightarrow c}$) de la durée du régime balistique : c'est la durée au bout de laquelle la courbe de $t \mapsto \langle r^2(t) \rangle$, initialement quadratique (car $\vec{r}(t)$ est proportionnel à t), adopte un comportement affine. Elle est de l'ordre de $1/t_{e \rightarrow c}$. Enfin, la figure montre la forte dépendance en $t_{e \rightarrow c}$ (et la faible dépendance en $t_{c \rightarrow e}$) de la motilité des cellules.

Signalons un détail technique : pour calculer le déplacement quadratique moyen $\langle r^2(t) \rangle$ dans nos simulations, nous avons considéré que, quand la cellule était polarisée, sa position était comptée sur la case du réseau qui constitue l'arrière de la cellule (de sorte que la polarisation ou la dépolarisation elles-mêmes induisent un déplacement \vec{r} nul). Alors les résultats pour $\langle r^2(t) \rangle$ sont rigoureusement les mêmes dans l'automate cellulaire où les cellules se polarisent mais ne s'allongent pas.

4.2.4 Simulation de l'invasion du milieu par les cellules d'un sphéroïde

Pour mettre le lecteur biologiste ou clinicien en appétit, donnons tout de suite nos résultats les plus réalistes : pour nous rapprocher d'une expérience de migration in vitro sur boîte de Petri ou dans un gel comme discuté plus haut (figure 4.2), ou de l'invasion du cerveau à partir d'un gliome malin, nous avons simulé la dispersion en 2D de cellules à partir des conditions initiales constituées d'un disque rempli d'une densité de cellules ρ_{disque} .

Qualitativement, nous observons dans nos simulations (figure 4.9) une évolution très semblable à l'invasion in vitro de la figure 4.10. Le disque se désagrège progressivement et les cellules qu'il contenait se répartissent, de façon isotrope, dans l'espace autour de lui.

La figure 4.11 montre le profil de densité radial lors de la désagrégation du disque, obtenu en calculant, après un nombre fixe t de pas de temps de l'automate cellulaire, le taux d'occupation moyen $\rho(r, t)$ des cases du réseau en fonction de leur distance r au centre du disque. Nous

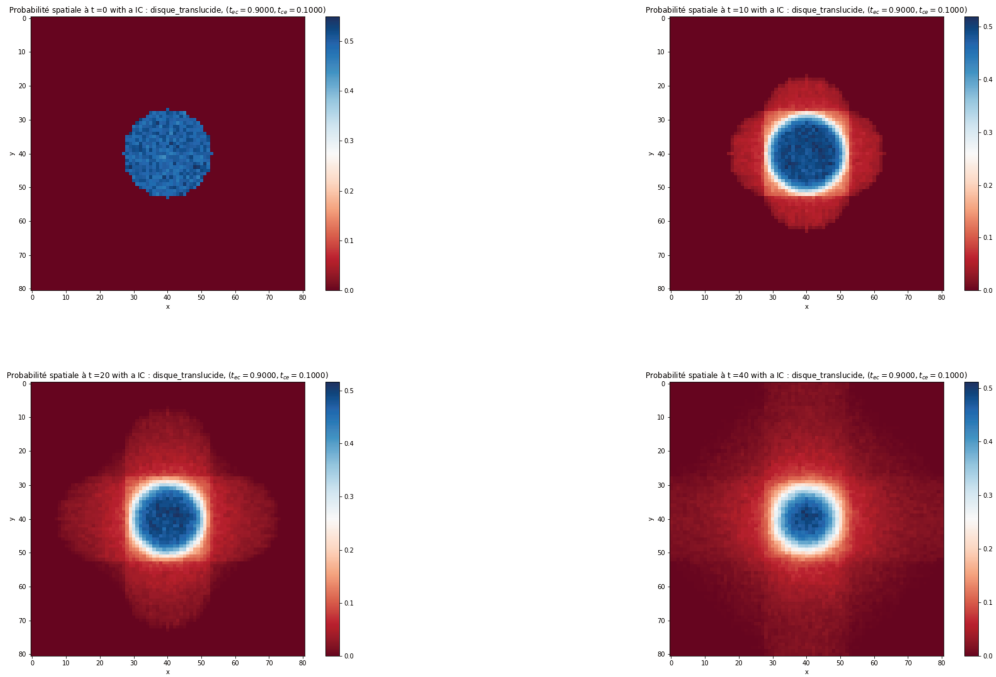


FIGURE 4.9 – Cartes en fausses couleurs de la concentration moyenne $\rho(x, y, t)$ des cellules dans l’espace bidimensionnel après $t = 0, 10, 20$ et 40 pas de temps dans nos simulations. Conditions initiales : le système est initialement vide de cellules, à l’exception d’un disque centré de rayon 14 sites du réseau, contenant des cellules dans l’état compact réparties uniformément avec la densité $1/2$. Valeurs des paramètres de l’automate cellulaire : $t_{e \rightarrow c} = 1/10$, $t_{c \rightarrow e} = 9/10$, $t_D = 1 - t_{e \rightarrow c}$. Le système ayant la taille 81×81 , les bords n’ont pas encore été atteints par les cellules à $t = 40$ donc les conditions aux bords ne jouent pas de rôle.

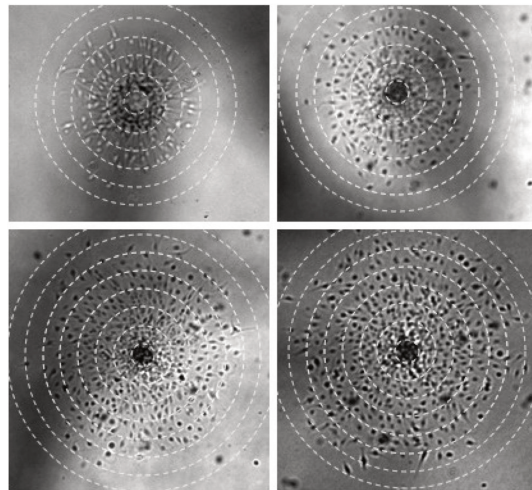


FIGURE 4.10 – (Figure extraite de [Aub08], figure 4.1) Photographies au microscope en lumière blanche de cellules de gliome humain de la lignée GL15 envahissant un substrat de collagène à partir d’un sphéroïde, prises (de gauche à droite et de haut en bas) 12h, 24h, 36h et 48h après le dépôt du sphéroïde. Le champ de vue est d’environ 1 mm de large et 1 mm de haut.

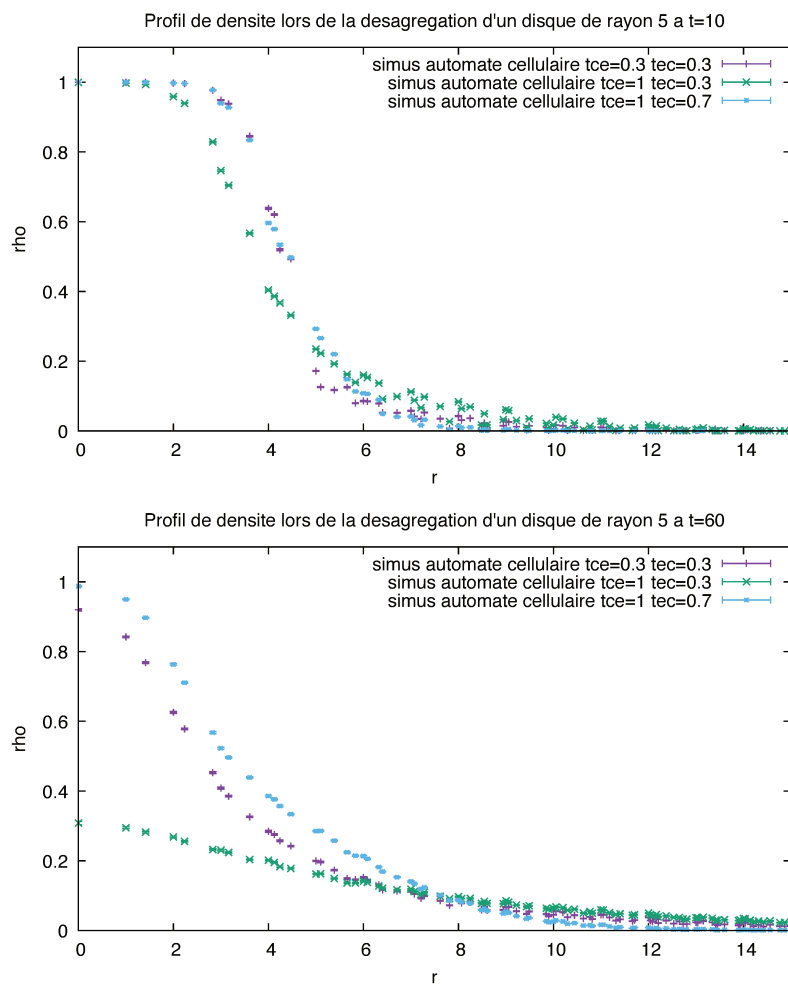


FIGURE 4.11 – Profils radiaux de densité $\rho(r, t)$ en fonction de la distance r au centre du disque initial, mesurés dans nos simulations après 10 pas de temps (haut) ou après 60 pas de temps (bas). L'état initial est un disque de rayon 5 sites du réseau plein de cellules dans l'état compact. Les barres d'incertitude montrent les moyennes sur 2000 simulations. Valeurs des paramètres du modèle : $(t_{c \rightarrow e}; t_{e \rightarrow c}) = (0, 3; 0, 3)$, $(t_{c \rightarrow e}; t_{e \rightarrow c}) = (1; 0, 3)$ et $(t_{c \rightarrow e}, t_{e \rightarrow c}) = (1; 0, 7)$. Dans tous les cas, la probabilité par pas de temps qu'une cellule polarisée avance d'une case (si la case devant elle est libre) est $t_D = 1 - t_{e \rightarrow c}$.

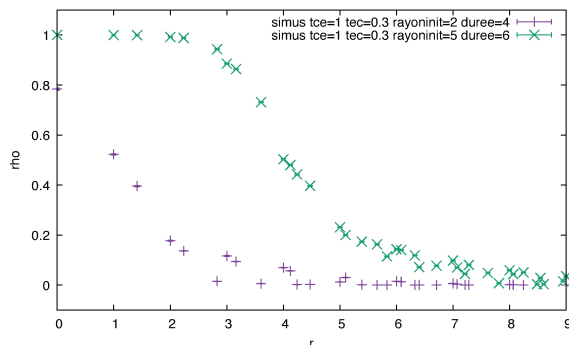


FIGURE 4.12 – Pour montrer les artefacts dus au réseau discret si l’on simule la désagrégation d’un “sphéroïde” (disque de cellules) trop petit, nous montrons les profils radiaux de taux d’occupation des cases analogues à ceux de la figure 4.11 mais pour un disque de rayon 2 sites du réseau (après 4 pas de temps) et pour un disque de rayon 5 sites après seulement 6 pas de temps. Les barres d’erreur sont calculées comme grâce à la relation 3.32. Elles sont assez petites pour que l’on voie clairement que le profil n’est pas une fonction strictement décroissante de la distance r .

avons adopté la convention qu’une cellule polarisée, donc qui s’étend sur deux sites, contribue pour 1/2 seulement à l’occupation de chacun de ses sites, de sorte que la somme des taux d’occupation sur tous les sites soit égale au nombre total de cellules (qui est conservé puisqu’il n’y a ni prolifération, ni mort, ni source de cellules, ni puits de cellules).

Nous avons choisi un rayon modeste pour le disque de départ (5 cases du réseau) pour ne pas avoir à simuler des systèmes trop grands, ce qui aurait demandé un temps d’exécution total à l’ordinateur de plusieurs heures (chaque série de points de la figure représente les moyennes sur 2000 simulations statistiquement indépendantes). En contrepartie, l’effet du caractère discret de l’espace se fait légèrement sentir, comme on le voit encore mieux sur la figure 4.12 : le profil de densité $\rho(r, t)$ à t fixé n’est pas une fonction strictement décroissante de r .

En tout cas, ces résultats sont suffisamment précis pour que, grâce à ces simulations, nous puissions étudier quantitativement la distance atteinte par les cellules après une durée donnée d’invasion, et l’influence des paramètres $t_{e \rightarrow c}$ et $t_{c \rightarrow e}$ de notre modèle. On constate que le cœur du disque reste inchangé pendant un certain temps (le taux d’occupation des cases ρ reste égal à 1), car les cellules qui le forment n’ont pas assez de place pour se polariser, donc pour se mouvoir. Elles doivent attendre que les couches externes du disque se soient désagrégées. Par ailleurs, on constate que la désagrégation est d’autant plus rapide que $t_{e \rightarrow c}$ est proche de 0 (ce qui est cohérent avec nos observations sur la mobilité d’une cellule unique du paragraphe 4.2.3), et d’autant plus rapide que $t_{c \rightarrow e}$ est proche de 1 (plus $t_{c \rightarrow e}$ est petit, plus longtemps les cellules restent immobiles dans l’état non polarisé). De ces courbes, il serait possible assez facilement de tirer par exemple des tables de valeurs de la position des lignes de niveau de la densité de cellules, qui pourraient aider le clinicien.

4.2.5 Atteinte de l’équilibre local entre populations de cellules dans les différents états de polarisation

Les résultats précédents montraient l’extension de la population de cellules dans son ensemble ; intéressons-nous maintenant à sa structure microscopique et aux fractions des cellules qui sont dans chacun des états de polarisation. Pour cela, nous choisissons des conditions aux bords périodiques.

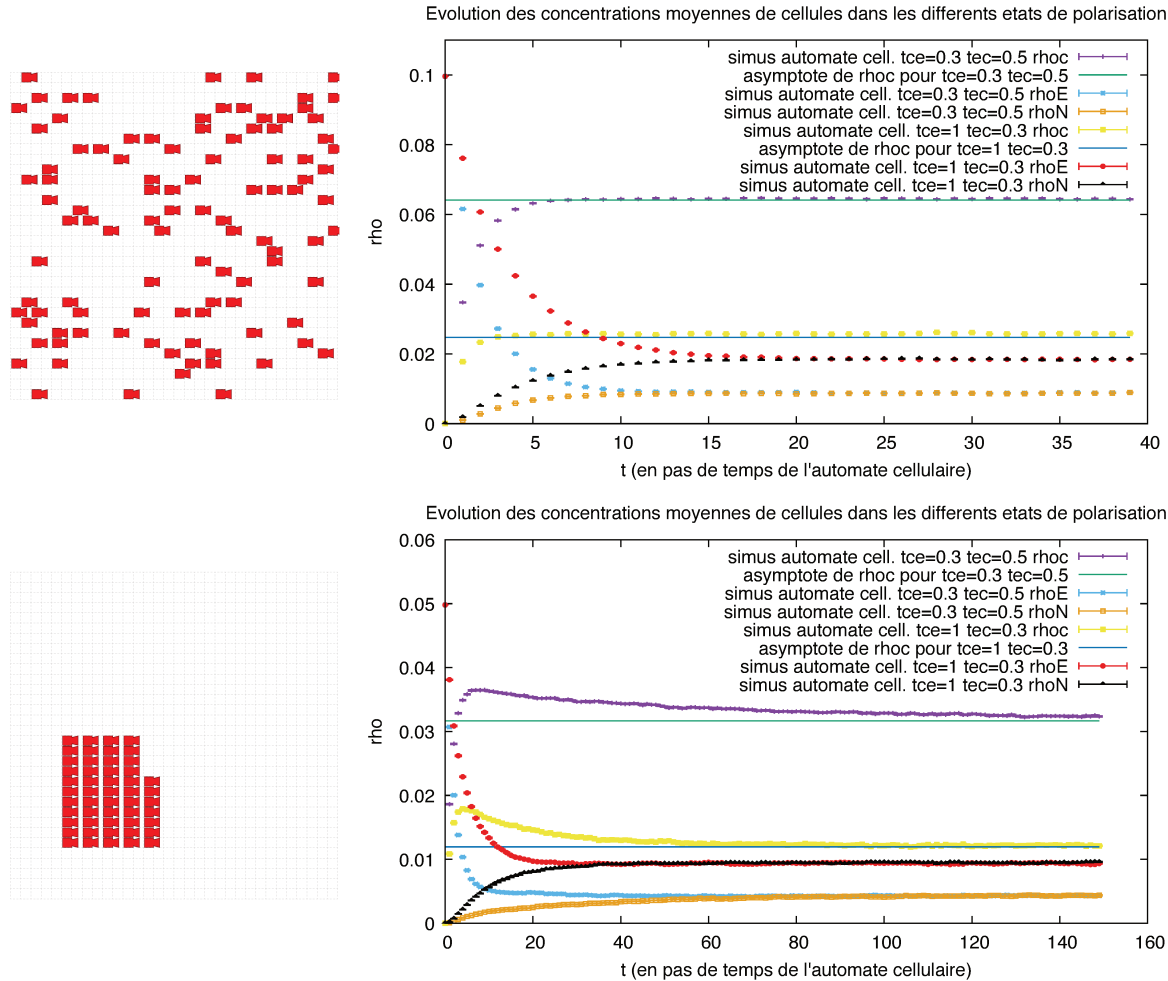


FIGURE 4.13 – Courbes d’atteinte de l’équilibre (en fonction du nombre t de pas de temps de l’automate cellulaire) des concentrations moyennes en cellules des sites du réseau dans différents états de polarisation : $\rho_c(t)$ est le nombre de cellules dans l’état *compact* (non polarisé) divisé par le nombre de cases du réseau carré, $\rho_E(t)$ resp. $\rho_N(t)$ sont ceux celui des cellules polarisées vers la droite (vers l’“Est”) resp. vers le haut (vers le “Nord”). En haut : la configuration de départ, dont un exemple est représenté à gauche, est formée de cellules toutes dans l’état “polarisé vers l’Est” et distribuées uniformément aléatoirement (comme dans un gaz) dans le réseau carré de taille 32×32 , avec la concentration 0,1 (102 cellules). En bas : dans la configuration de départ, les 51 cellules (concentration 0,05) sont placées comme dans un cristal. Les droites horizontales indiquent les valeurs d’équilibre dans l’approximation de champ moyen que nous calculerons plus tard (paragraphe 4.3.3.1, éq. (4.42)).

La figure 4.13 montre que ces fractions atteignent un équilibre cinétique avec une durée de relaxation qui dépend, entre autres, des paramètres du modèle, $t_{c \rightarrow e}$ et $t_{e \rightarrow c}$. On constate que si toutes les cellules sont dans le même état de polarisation au début de la simulation ($t = 0$), à terme les nombres de cellules polarisées vers l’Est et vers le Nord sont égaux (aux fluctuations stochastiques près) — c’est également vrai pour l’Ouest et le Sud par symétrie et nous ne montrons pas les courbes correspondantes pour ne pas surcharger la figure. De même, la proportion de cellules qui sont dans l’état compact (non polarisé) tend vers une valeur finie, qui dépend des valeurs de $t_{c \rightarrow e}$ et de $t_{e \rightarrow c}$.

Quand les cellules sont relativement libres (que peu d’entre elles sont contraintes dans leur polarisation), comme sur la figure 4.13 en haut où les cellules forment une sorte de gaz, l’équilibre est atteint avec une durée caractéristique du même ordre de grandeur que la durée de transition entre régime ballistique et régime diffusif du mouvement d’une seule cellule discutée au paragraphe 4.2.3 — chaque cellule se comporte essentiellement comme si elle était seule. D’où des durées de relaxation vers l’équilibre de l’ordre de $1/t_{e \rightarrow c}$.

Cependant, quand les cellules sont contraintes (comme sur la figure 4.13 en bas, où elles sont initialement dans une sorte de cristal), la relaxation peut prendre un temps beaucoup plus long. Si r est le rayon de la structure où les cellules sont enchassées et qu’il est nettement plus grand que le libre parcours moyen des cellules (lui-même de l’ordre de $1/t_{e \rightarrow c}$), la durée de relaxation est de l’ordre de $\tau \sim r^2$ (avec un facteur de proportionnalité en $1/t_{e \rightarrow c}$). C’est le temps qu’il faut pour que le “vide” diffuse de l’extérieur jusqu’au cœur de l’agglomérat et que les cellules du cœur puissent changer de direction de polarisation.

Dans l’automate cellulaire où les cellules polarisées n’occupent qu’un seul site, la relaxation n’est jamais aussi lente car les cellules peuvent “tourner sur place”. Elle a toujours les mêmes durées que sur la figure 4.13 en haut.

Finalement, remarquons que les populations de cellules dans les différents états de polarisation s’équilibrent localement avant de s’équilibrer dans tout le système : même si une structure où les cellules sont contraintes existe (région avec un taux d’occupation des cases proche de 100%), dans les régions où la concentration de cellules est faible (taux d’occupation inférieur à 50%) l’équilibre est atteint rapidement — c’est le cas en particulier à l’extérieur du disque des simulations du paragraphe 4.2.4. La figure 4.13 ne montre que l’équilibre de *toutes* les cellules, mais pas celui des sous-populations locales, qui peut être atteint plus rapidement que l’équilibre global.

Il y a donc dans nos modèles des échelles de temps potentiellement très différentes : celle, courte, du mouvement ballistique, ou de la relaxation vers l’équilibre local des états de polarisation, qui ne dépend pas de la taille du système, celle, intermédiaire, de désagrégation des zones de haute densité, de durée proportionnelle au carré de la taille de ces structures, et enfin celle, longue, de l’atteinte de l’équilibre dans tout le système, de durée proportionnelle au carré de la taille du système entier.

4.2.6 Profil de densité stationnaire entre source et puits de cellules

Si les simulations les plus intéressantes du point de vue des applications biologiques ou cliniques sont celles du paragraphe 4.2.4 parce qu’on peut y observer l’invasion de l’espace libre par les cellules tumorales, elles sont aussi plus difficiles car elles sont dans un régime non stationnaire. La position du front d’invasion change avec le temps, et l’on est obligé d’arrêter la simulation dès qu’une cellule atteint le bord du réseau si l’on ne veut pas qu’elle soit entachée d’artefacts dus aux conditions aux bords.

Pour supprimer ces difficultés tout en analysant une situation hors de l’équilibre et proche de l’invasion de l’espace libre, nous avons étudié les profils de concentration de cellules dans

l'état stationnaire entre une source et un puits de cellules sur réseau bidimensionnel. La géométrie est celle des conditions aux bords cylindriques définies au paragraphe 4.2.1 ; en particulier, tout site de la source qui devient vide est immédiatement rempli avec une nouvelle cellule dans l'état compact (non polarisé). Pour nous assurer que l'état stationnaire était déjà atteint au moment où nous avons tracé le profil, nous avons utilisé la méthode du paragraphe 4.2.2.1. Un exemple de configuration dans cet état stationnaire est montré figure 4.7.

Les profils de concentration stationnaires $x \mapsto \rho_{\text{st}}(x)$ sont "mesurés" de la façon suivante. Le repère (x, y) est placé de sorte que les cases d'une même colonne partagent la même abscisse (discrète) x . Pour chaque valeur de x , on calcule la moyenne de la concentration totale de cellules sur les cases de la colonne, et sur une fenêtre de temps de 1000 pas de temps de l'automate cellulaire, ce qui fournit une valeur de $\rho(x)$. Pour estimer l'incertitude due au bruit stochastique, on répète cette opération sur 2000 simulations identiques, aux nombres fournis par le générateur de nombres pseudo-aléatoires près. On adopte comme au paragraphe 4.2.4 la convention qu'une cellule allongée compte comme une demi-cellule sur chacun des deux sites qu'elle occupe.

La taille du réseau, $L \times L = 64 \times 64$, est choisie assez petite pour maintenir le temps d'exécution des simulations (sur ferme de calcul) en dessous d'une semaine, mais assez grande pour que les échelles de temps courtes (discutées au paragraphe 4.2.5) soient nettement plus petites que l'échelle de temps longue de la diffusion à travers le système entier : une dizaine de pas de temps contre plusieurs milliers. Les échelles de longueur associées respectent cette hiérarchie : le libre parcours moyen en phase balistique d'une cellule (si elle était seule ou dans les régions de basse densité), de l'ordre de $1/t_{e \rightarrow c}$, est nettement plus petit que la taille L du système. Nous avons vérifié (courbes non montrées pour ne pas alourdir les figures) que les résultats sont très similaires si l'on choisit $L = 32$ au lieu de $L = 64$, ce qui nous conforte dans l'idée que les effets de taille finie ne masquent pas les phénomènes physiques essentiels.

Les résultats pour l'automate cellulaire où les cellules polarisées sont allongées (celui de la figure 4.7), simulé sur réseau carré, sont montrés sur les figures 4.14. À des fins de comparaison, nous montrons aussi les résultats pour l'automate cellulaire où les cellules polarisées *ne sont pas allongées*, simulé sur pavage hexagonal. Dans tous les cas, on constate que le profil $x \mapsto \rho_{\text{st}}(x)$ s'écarte du profil rectiligne (affine) que prédit la diffusion selon la loi de Fick (ou l'équation de la chaleur), signe que l'interaction d'exclusion entre cellules joue un rôle non négligeable. L'écart au profil rectiligne est d'autant plus grand que $t_{e \rightarrow c}$ est proche de 0, ce qui est sans doute le signe que les effets de l'exclusion augmentent quand la phase balistique du mouvement individuel des cellules s'allonge. Inversement, la valeur de $t_{c \rightarrow e}$ (qui change la durée de la phase d'immobilité des cellules) n'a quasiment pas d'influence sur le profil, sauf au voisinage de la source de cellules (c'est-à-dire dans la région où la concentration de cellules est élevée) et pour le seul automate cellulaire où les cellules polarisées sont allongées.

Au voisinage de la source de cellules, d'ailleurs, on observe une différence majeure entre les deux modèles de migration de cellules polarisées (avec et sans allongement) : dans le modèle avec allongement, il y a une discontinuité de la concentration. Dans la source de cellules (colonne d'abscisse $x = 0$), la concentration $\rho_{\text{st}}(0)$ est très voisine de 1 (égale à 1 dans le modèle à cellules non allongées, et légèrement inférieure à 1 dans le modèle où les cellules polarisées sont allongées car les quelques cellules de la source qui se sont allongées avant de quitter la source contribuent à $\rho_{\text{st}}(0)$ seulement pour 1/2). Mais sur les cases de la première colonne après la source ($x = 1$), cette concentration tombe à une valeur comprise entre 60% et 70% dans le modèle à cellules allongées, alors qu'elle diminue seulement d'une quantité de l'ordre de $1/L$ dans le modèle à cellules non allongées. Sur les quelques colonnes voisines du réservoir (dont le nombre précis dépend des valeurs de $t_{c \rightarrow e}$ et de $t_{e \rightarrow c}$), on observe des oscillations du profil ρ_{st} ; au-delà, le profil est strictement décroissant comme pour des cellules

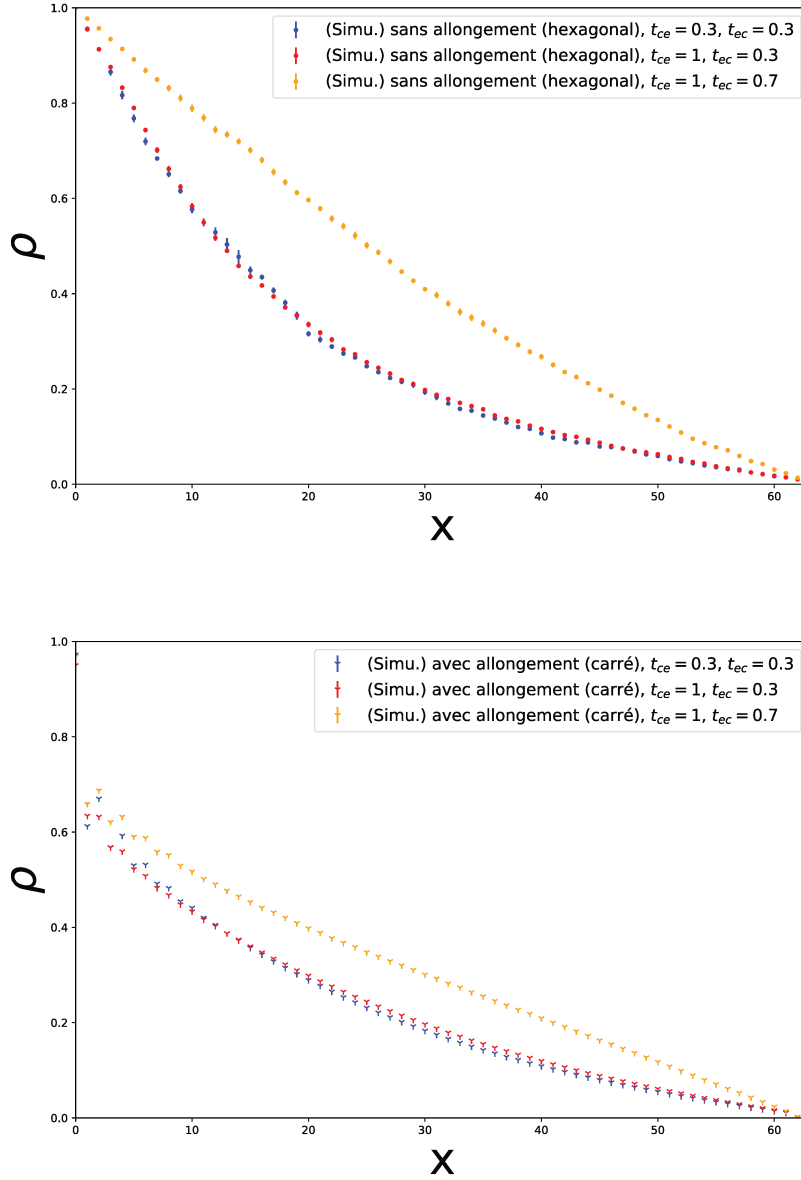


FIGURE 4.14 – Profils de concentration de cellules stationnaires $\rho_{st}(x)$ mesurés dans nos simulations sur réseaux de largeur $L = 64$ cases, après la fin du régime transitoire (50000 pas de temps), pour différentes valeurs des paramètres du modèle : $(t_{c \rightarrow e}; t_{e \rightarrow c}) = (1; 0, 7)$, $(t_{c \rightarrow e}; t_{e \rightarrow c}) = (1; 0, 3)$ et $(t_{c \rightarrow e}, t_{e \rightarrow c}) = (0, 3; 0, 3)$, pour l'automate cellulaire avec cellules sur réseau hexagonal occupant une case, sans allongement (haut) ; et avec cellules sur réseau carré occupant deux cases, avec allongement (bas). Ce sont dans chaque cas des cellules polarisées et la probabilité par pas de temps qu'une cellule polarisée avance d'une case (si la case devant elle est libre) est $t_D = 1 - t_{e \rightarrow c}$.

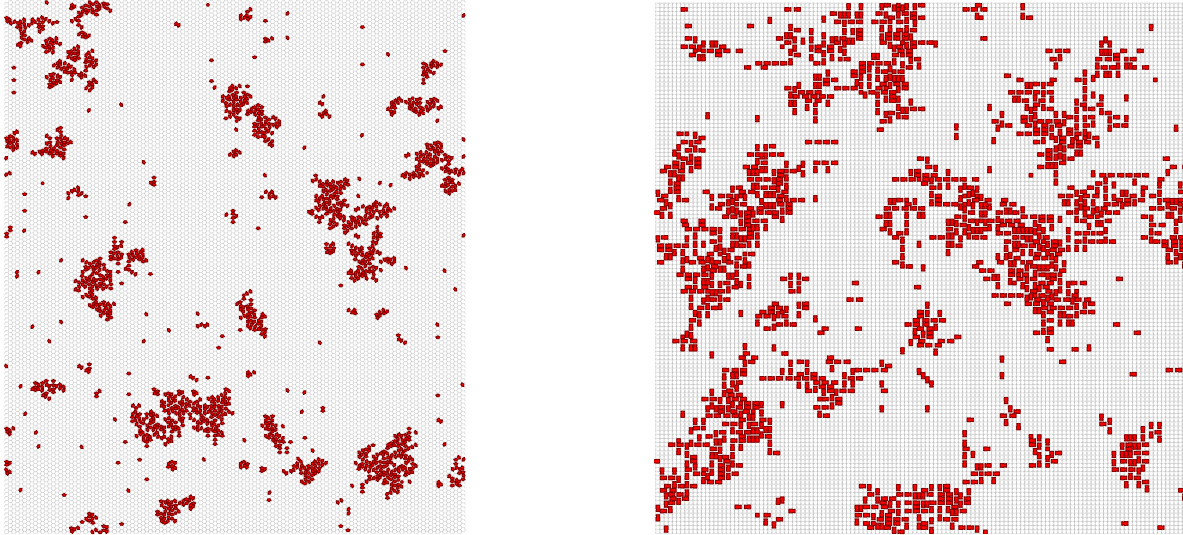


FIGURE 4.15 – Exemples de configurations de nos deux automates cellulaires où les cellules forment spontanément des embouteillages (à gauche, automate cellulaire avec cellules polarisées non allongées, sur pavage hexagonal ; à droite, automate cellulaire avec cellules polarisées allongées, sur réseau carré). Taille du réseau : 128×128 , conditions aux limites périodiques, concentration de cellules (nombre total de cellules divisé par le nombre de cases) : 10%, valeurs des paramètres : $t_{c \rightarrow e} = 1/2$, $t_{e \rightarrow c} = 0,005$ (et $t_D = 1 - t_{e \rightarrow c}$), conditions initiales : répartition uniformément aléatoire des cellules, durée de la simulation : 20000 pas de temps.

jamais allongées. Cette zone particulière est aussi le seul endroit du système où le paramètre $t_{c \rightarrow e}$ a une influence non négligeable.

4.2.7 Embouteillages de cellules

Avant d'expliquer comment nous pouvons construire un modèle analytique approximatif de nos deux automates cellulaires, mentionnons qu'il y aura forcément des plages de valeurs des paramètres où le comportement réel est très complexe et ne pourra pas être retrouvé par notre approche analytique simple. En effet, nous observons dans nos simulations numériques que les cellules peuvent former des embouteillages, comme figure 4.15.

Quand la valeur du paramètre $t_{e \rightarrow c}$ est proche de 0 (inférieure à 0,005), les cellules, même si leur concentration est modeste et qu'elles sont réparties dans tout l'espace, forment spontanément des agrégats ou embouteillages. Le mécanisme de formation n'est pas celui de l'agrégation habituellement rencontrée en physique de la matière molle ou en biophysique : les cellules ne s'attirent pas et n'adhèrent pas. Il s'agit d'un phénomène entièrement cinétique : les cellules polarisées encastrées dans l'embouteillage se bloquent mutuellement et persistent longtemps dans leur mouvement unidirectionnel vers l'intérieur de l'amas avant de se repolariser et de changer de direction. Cela se produit, comme on le voit sur la figure, même si les cellules polarisées n'occupent qu'une seule case du réseau.

4.3 Limite du continuum d'espace

Comme nous l'avons discuté plus haut, les simulations directes sur ordinateur d'un automate cellulaire sont impraticables pour les ensembles de plusieurs millions de cellules que représentent les vrais gliomes infiltrants. En vue de faire des prédictions à l'échelle de la tu-

meur ou de l'organe, nous allons changer d'approche et établir la limite du continuum d'espace de nos automates cellulaires. Concrètement, nous allons déduire, par une suite de calculs analytiques et en utilisant quelques approximations bien identifiées, deux équations aux dérivées partielles (EDP) régissant la concentration de cellules dans chacun de nos automates.

La première étape est d'écrire les équations maîtresses en espace discret, mais en négligeant les corrélations entre cases voisines du réseau (approximation de type "champ moyen"). Ensuite, on passe au continuum d'espace. Enfin, on utilise la séparation des échelles de durées (atteinte rapide de l'équilibre entre populations de cellules dans les différents états de polarisation, invasion de l'espace lente) pour se ramener à une EDP pour la seule concentration totale de cellules (une EDP pour chaque modèle). Il sera alors facile, grâce aux techniques exposées plus haut, de tirer des prédictions quantitatives de ces EDP pour une tumeur de n'importe quelle taille.

4.3.1 Équations maîtresses en espace discret dans l'approximation de champ moyen

4.3.1.1 Champs de probabilités en espace discret

Dans toute la suite, nous nous plaçons sauf mention contraire sur réseau carré (ou sur une chaîne de sites) et nous utilisons les indices i et j pour les coordonnées des sites du réseau (et i seul sur une chaîne unidimensionnelle de sites). Nous notons $\rho_{i,j}^C(t)$ la moyenne du nombre de cellules dans l'état non polarisé (compact, C) sur le site (i, j) à l'instant t , dans les deux automates cellulaires. Sur une chaîne unidimensionnelle de sites, la quantité correspondante est $\rho_i^C(t)$. Vu que chaque case du réseau est occupée par au plus une cellule, on peut aussi interpréter ce nombre moyen comme une probabilité — la probabilité, parmi toutes les réalisations du processus stochastique constitué par l'automate cellulaire, que la case du réseau soit occupée par une cellule dans l'état C.

Pour les cellules dans l'état polarisé, nous faisons une distinction. Dans l'automate cellulaire où elles n'occupent qu'un site, la notation est semblable : $\rho_{i,j}^z(t)$ est le nombre moyen de cellules dans l'état z (qui est $+$ ou $-$ à une dimension, E, N, S ou O à deux dimensions) sur le site (i, j) à l'instant t . Dans l'automate cellulaire où les cellules polarisées occupent deux sites voisins mitoyens, nous notons $\rho_{i+\frac{1}{2},j}^z(t)$ le nombre moyen de cellules polarisées dans l'état z , E ou O, étendues sur les deux sites (i, j) et $(i+1, j)$ à l'instant t (à une dimension, cela devient $\rho_{i+\frac{1}{2}}^\pm(t)$). Et, de même, $\rho_{i,j+\frac{1}{2}}^z(t)$ le nombre moyen de cellules polarisées dans l'état z , N ou S, étendues sur les deux sites (i, j) et $(i, j+1)$. Autrement dit, nous repérons une cellule étendue par la position de son centre, qui tombe au milieu d'un lien du réseau carré.

À 1D, il y donc trois champs de probabilités d'occupation des cases du réseau, ρ^C , ρ^+ et ρ^- , associés aux états compact (C) ou étendus ($+$) et ($-$) et à 2D, il existera cinq champs de probabilités ρ^C , ρ^E , ρ^S , ρ^O et ρ^N associés à l'état compact (C) et aux quatre points cardinaux possibles pour l'état étendu (é).

4.3.1.2 Passage au temps continu

Nos automates cellulaires sont définis en temps discret, mais nous passons maintenant à une formulation en temps continu, ce qui va faciliter nos calculs et permet d'établir à la fin des équations aux dérivées partielles plus faciles à traiter que des équations aux différences finies.

Pour cela, nous introduisons trois paramètres, Γ , Λ et Υ , qui sont les probabilités respectives par seconde qu'une cellule donnée dans l'état compact (C) passe à l'un des états (polarisés) étendus (é), qu'une cellule donnée dans un des états étendus (é) passe à l'état

compact (C), et qu'une cellule donnée dans un des états étendus et qui a une case libre devant elle avance d'une case sur le réseau. Concrètement, on gardera à l'esprit que dans un cas nous aurons des probabilités liées à un modèle discret en temps (lettres latines), et dans l'autre cas liées à un système continu en temps (lettres grecques) :

$$\begin{cases} \Gamma \longleftrightarrow t_{c \rightarrow e} \\ \Lambda \longleftrightarrow t_{e \rightarrow c} \\ \Upsilon \longleftrightarrow t_D \end{cases} \quad (4.6)$$

Nous n'allons pas faire le passage rigoureux de temps discret à temps continu, mais nous pouvons remarquer qu'un pas de temps dans nos simulations, tel que défini au paragraphe 4.1.4, consiste en N pas élémentaires pour chacune des N cellules, de sorte qu'en moyenne chacune a, pendant une durée unité, les probabilités $t_{c \rightarrow e}$, $t_{e \rightarrow c}$ et t_D d'évoluer; de même, si nous découpons l'unité de temps continu $\Delta t = 1$ en $N \gg 1$ petites durées $\Delta t = 1/N$, avec grande probabilité seule une cellule évolue pendant chacune de ces petites durées et, en moyenne, chacune des cellules a, pendant la durée unité, les probabilités $\Gamma = t_{c \rightarrow e}$, $\Lambda = t_{e \rightarrow c}$ et $\Upsilon = t_D$ d'évoluer.

4.3.1.3 Symétries

Nos automates cellulaires sont localement (c'est-à-dire en faisant abstraction des brisures de symétries induites par les conditions aux bords) invariants par translation dans toutes les directions du réseau, sous la réflexion $i \mapsto -i$, et même à deux dimensions sous les rotations d'angles multiples de $\frac{\pi}{4}$. Pour les réflexions et rotations, il faut prendre soin de modifier les états de polarisation des cellules en même temps que leurs positions.

Par conséquent, l'ensemble des équations qui régissent l'évolution des quantités ρ de l'un de nos automates cellulaires doit être lui aussi invariant sous ces transformations. Ce qui permet soit de vérifier que ces équations sont bien écrites, soit de déduire certaines des équations d'un sous-ensemble d'entre elles (par exemple, l'équation pour les $\rho_i^-(t)$ pour tout i peut se déduire de celle pour $\rho_i^+(t)$).

4.3.1.4 Approximation de champ moyen

Dans la suite, nous allons faire à plusieurs reprises l'approximation que les occupations de deux cases du réseau sont des événements statistiquement indépendants (mais pas toujours, par exemple, les occupations des deux cases occupées par la tête et la queue d'une cellule étendue seront considérées comme corrélées). Nous pourrions alors simplifier (factoriser) des moyennes de produits comme des produits de moyennes. Par exemple, à un même temps t :

$$\langle \rho_{i+1}^C \rho_i^C \rangle \approx \langle \rho_i^C \rangle \langle \rho_{i+1}^C \rangle \quad (4.7)$$

ou

$$\langle \rho_i^C \rho_{i \pm \frac{3}{2}}^s \rangle \approx \langle \rho_i^C \rangle \langle \rho_{i \pm \frac{3}{2}}^s \rangle \quad (4.8)$$

ou encore

$$\langle \rho_{i \pm \frac{1}{2}}^s \rho_{i \mp \frac{1}{2}}^{\pm s} \rangle \approx \langle \rho_{i \pm \frac{1}{2}}^s \rangle \langle \rho_{i \mp \frac{1}{2}}^{\pm s} \rangle \quad (4.9)$$

où $\langle \cdot \rangle$ dénote, comme ailleurs dans ce chapitre, la moyenne sur les réalisations des automates cellulaires, et $s \in \{+, -\}$. Nous faisons des approximations, même au delà de ce voisinage, c'est-à-dire qu'à faible densité nous supposons par exemple que la probabilité que deux sites voisins

i et $i \pm 1$ soient occupés sachant que $i \mp 1$ est libre et $i \pm 2$ occupé est égale au produit des probabilités que les sites i et $i \pm 1$ soient occupés divisés par la probabilité que le site $i \mp 1$ soit occupé.

Ces approximations seraient exactes en l'absence d'exclusion, et elle sont très bonnes si la densité de cellules est faible car nos cellules n'adhèrent pas donc n'ont tendance à se trouver l'une à côté de l'autre que fortuitement. Mais, quand la concentration de cellules s'approche de 1, des corrélations entre positions des cellules se développent (par exemple, il est "plus probable que la moyenne" de trouver une cellule polarisée à côté d'une cellule immobile, dirigée vers elle, car cette cellule immobile bloque la cellule polarisée). Dans ces cas là, l'approximation est moins bonne, voire carrément mauvaise.

4.3.1.5 Écriture des équations maîtresses

Concentrons-nous sur l'automate cellulaire à cellules polarisées étendues. Pour expliquer comment on peut écrire les équations maîtresses (discrètes en espace), détaillons celle qui régit $\rho_{i+\frac{1}{2}}^+$ sur une chaîne unidimensionnelle de sites, pour une certaine valeur de i . Sous les approximations précédentes, il s'établit :

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \rho_{i+\frac{1}{2}}^+ &= \underbrace{\frac{\Gamma}{2} \rho_i^C(t) \left(1 - \xi \left[\rho_{i+1}^C(t) + \rho_{i+\frac{3}{2}}^+(t) + \rho_{i+\frac{3}{2}}^-(t) \right] \right)}_{(1)} \\ &\quad + \underbrace{\Upsilon \rho_{i-\frac{1}{2}}^+(t) \left(1 - \xi \left[\rho_{i+1}^C(t) + \rho_{i+\frac{3}{2}}^+(t) + \rho_{i+\frac{3}{2}}^-(t) \right] \right)}_{(2)} \\ &\quad - \underbrace{\Upsilon \rho_{i+\frac{1}{2}}^+(t) \left(1 - \xi \left[\rho_{i+2}^C(t) + \rho_{i+\frac{5}{2}}^+(t) + \rho_{i+\frac{5}{2}}^-(t) \right] \right)}_{(3)} - \underbrace{\Lambda \rho_{i+\frac{1}{2}}^+(t)}_{(4)}. \end{aligned} \quad (4.10)$$

Cette équation donne l'expression du taux de variation temporelle de la probabilité de présence d'une cellule polarisée + sur les sites i et $i + 1$, $\frac{d}{dt} \rho_{i+\frac{1}{2}}^+(t)$, en fonction :

- des termes d'entrée (pour parvenir à cette configuration $\omega = \{+, i + \frac{1}{2}\}$ depuis toutes les configurations possibles ω') :
 - Le taux de transition Γ pourvu d'un coefficient $\frac{1}{2}$ pour le passage de l'état compact (C) à étendu (é) selon une des 2 directions possibles (ici la direction $+x$);
 - Le terme (1) : la probabilité d'avoir été dans la configuration $\omega' = \{C, i\}$ notée ρ_i^C , multipliée par la probabilité que le site envisagé soit libre (ces deux événements sont en principe corrélés, et nous faisons ici usage de l'approximation de champ moyen). Cette dernière probabilité est égale au complémentaire de la probabilité qu'une des cellules voisines suivantes occupe déjà le site envisagé : une cellule étendue selon $\pm x$ occupant les sites $(i + 1)$ et $(i + 2)$ dont les probabilités de présence sont notées $\rho_{i+\frac{3}{2}}^+$ et $\rho_{i+\frac{3}{2}}^-$, ou encore une cellule compacte (C) occupant le site $(i + 1)$, dont la probabilité est ρ_{i+1}^C ;
 - Le taux de transition Υ qui caractérise la probabilité de sauter de la cellule par unité de temps;

- Le terme (2) : la probabilité d'avoir été dans la configuration $\omega' = \rho_{i-\frac{1}{2}}^+$ pour, grâce au saut, se retrouver en ω , multipliée par le complémentaire de la probabilité qu'une des cellules vues dans le terme (1) gêne l'action (facteur identique) ;
- des termes de sortie (pour sortir de la configuration $\omega = \{+, i + \frac{1}{2}\}$) :
 - Le taux de transition Υ qui caractérise la probabilité de sauter de la cellule par unité de temps si elle poursuit son chemin dans sa direction de polarisation $+x$;
 - Le terme (3) : la probabilité d'avoir été dans cette configuration $\omega = \{+, i + \frac{1}{2}\}$ pour pouvoir sauter encore vers le site $i + \frac{3}{2}$ multipliée par le complémentaire de la probabilité qu'une des cellules voisines suivantes occupe déjà le site envisagé : une cellule étendue selon $\pm x$ occupant les sites $(i + 2)$ et $(i + 3)$ dont les probabilités de présence sont notées $\rho_{i+\frac{5}{2}}^+$ et $\rho_{i+\frac{5}{2}}^-$, ou encore une cellule compacte (C) occupant le site $(i + 2)$, dont la probabilité de présence est ρ_{i+2}^C .
 - Le taux de transition Λ qui caractérise la probabilité de passer de l'état étendu (é) à l'état compact (C) ;
 - La probabilité d'avoir été dans la configuration ω pour se contracter sur elle-même. Ici, il n'y a aucune gêne à cela puisque la cellule occupe déjà la case sur laquelle elle se contracte.

Comme expliqué au paragraphe 4.1.4, nous avons introduit le facteur ξ pour pouvoir facilement supprimer l'interaction de cœur dur ou exclusion (en remplaçant ξ par 0) et vérifier que nos équations se réduisent, dans ce cas-là, à ce que nous aurions trouvé si nous avions eu une superposition de mouvements de cellules seules.

Après factorisation nous obtenons l'équation :

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \rho_{i+\frac{1}{2}}^+(t) = & \left[\frac{\Gamma}{2} \rho_i^C(t) + \Upsilon \rho_{i-\frac{1}{2}}^+(t) \right] \left(1 - \xi \left[\rho_{i+1}^C(t) + \rho_{i+\frac{3}{2}}^+(t) + \rho_{i+\frac{3}{2}}^-(t) \right] \right) \\ & - \Upsilon \rho_{i+\frac{1}{2}}^+(t) \left(1 - \xi \left[\rho_{i+2}^C(t) + \rho_{i+\frac{5}{2}}^+(t) + \rho_{i+\frac{5}{2}}^-(t) \right] \right) - \Lambda \rho_{i+\frac{1}{2}}^+(t). \end{aligned} \quad (4.11)$$

Avec le même raisonnement, nous pouvons obtenir l'équation maîtresse portant sur l'évolution temporelle de $\rho_{i+\frac{1}{2}}^-$:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \rho_{i+\frac{1}{2}}^-(t) = & \left[\frac{\Gamma}{2} \rho_{i+1}^C(t) + \Upsilon \rho_{i+\frac{3}{2}}^-(t) \right] \left(1 - \xi \left[\rho_i^C(t) + \rho_{i-\frac{1}{2}}^+(t) + \rho_{i-\frac{1}{2}}^-(t) \right] \right) \\ & - \Upsilon \rho_{i+\frac{1}{2}}^-(t) \left(1 - \xi \left[\rho_{i+2}^C(t) + \rho_{i+\frac{5}{2}}^+(t) + \rho_{i+\frac{5}{2}}^-(t) \right] \right) - \Lambda \rho_{i+\frac{1}{2}}^-(t). \end{aligned} \quad (4.12)$$

Nous aurions aussi pu déduire l'équation (4.12) de l'équation (4.11) grâce à l'une des symétries évoquées au paragraphe 4.3.1.3.

Enfin, l'équation maîtresse qui régit $\rho_i^C(t)$ s'obtient par un raisonnement similaire :

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \rho_i^C(t) = & \Lambda \left[\rho_{i+\frac{1}{2}}^+(t) + \rho_{i-\frac{1}{2}}^-(t) \right] - \\ & \frac{\Gamma}{2} \rho_i^C(t) \left(2 - \xi \left[\rho_{i+1}^C(t) + \rho_{i-1}^C(t) + \rho_{i+\frac{3}{2}}^+(t) + \rho_{i+\frac{3}{2}}^-(t) + \rho_{i-\frac{3}{2}}^+(t) + \rho_{i-\frac{3}{2}}^-(t) \right] \right). \end{aligned} \quad (4.13)$$

Remarquer qu'en l'absence d'exclusion ($\xi = 0$), ces équations sont linéaires, donc relativement faciles à résoudre.

À 2D, en construisant de la même manière les équations maîtresses qu'à 1D, nous pouvons montrer que le système obéit aux équations maîtresses discrètes en espace suivantes :

$$\begin{aligned}
\frac{d}{dt}\rho_{i,j}^C(t) = & -\frac{\Gamma}{4}\rho_{i,j}^C(t) \left(1 - \xi \left[\rho_{i+1,j}^C(t) + \rho_{i+\frac{3}{2},j}^E(t) + \rho_{i+\frac{3}{2},j}^O(t) + \right. \right. \\
& \left. \left. \rho_{i+1,j+\frac{1}{2}}^N(t) + \rho_{i+1,j+\frac{1}{2}}^S(t) + \rho_{i+1,j-\frac{1}{2}}^N(t) + \rho_{i+1,j-\frac{1}{2}}^S(t) \right] \right) \\
& - \frac{\Gamma}{4}\rho_{i,j}^C(t) \left(1 - \xi \left[\rho_{i-1,j}^C(t) + \rho_{i-\frac{3}{2},j}^E(t) + \rho_{i-\frac{3}{2},j}^O(t) \right. \right. \\
& \left. \left. + \rho_{i-1,j+\frac{1}{2}}^N(t) + \rho_{i-1,j+\frac{1}{2}}^S(t) + \rho_{i-1,j-\frac{1}{2}}^N(t) + \rho_{i-1,j-\frac{1}{2}}^S(t) \right] \right) \\
& - \frac{\Gamma}{4}\rho_{i,j}^C(t) \left(1 - \xi \left[\rho_{i,j+1}^C(t) + \rho_{i,j+\frac{3}{2}}^E(t) + \rho_{i,j+\frac{3}{2}}^O(t) + \right. \right. \\
& \left. \left. \rho_{i+\frac{1}{2},j+1}^E(t) + \rho_{i+\frac{1}{2},j+1}^O(t) + \rho_{i-\frac{1}{2},j+1}^E(t) + \rho_{i-\frac{1}{2},j+1}^O(t) \right] \right) \\
& - \frac{\Gamma}{4}\rho_{i,j}^C(t) \left(1 - \xi \left[\rho_{i,j-1}^C(t) + \rho_{i,j-\frac{3}{2}}^E(t) + \rho_{i,j-\frac{3}{2}}^O(t) + \right. \right. \\
& \left. \left. \rho_{i+\frac{1}{2},j-1}^E(t) + \rho_{i+\frac{1}{2},j-1}^O(t) + \rho_{i-\frac{1}{2},j-1}^E(t) + \rho_{i-\frac{1}{2},j-1}^O(t) \right] \right) \\
& + \Lambda\rho_{i+\frac{1}{2},j}^E(t) + \Lambda\rho_{i-\frac{1}{2},j}^O(t) + \Lambda\rho_{i,j+\frac{1}{2}}^N(t) + \Lambda\rho_{i,j-\frac{1}{2}}^S(t) \quad (4.14)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{d}{dt}\rho_{i+\frac{1}{2},j}^E(t) = & \left[\frac{\Gamma}{4}\rho_{i,j}^C(t) + \Upsilon\rho_{i-\frac{1}{2},j}^E(t) \right] \left(1 - \xi \left[\rho_{i+1,j}^C(t) + \rho_{i+\frac{3}{2},j}^E(t) + \rho_{i+\frac{3}{2},j}^O(t) \right. \right. \\
& \left. \left. + \rho_{i+1,j+\frac{1}{2}}^N(t) + \rho_{i+1,j+\frac{1}{2}}^S(t) + \rho_{i+1,j-\frac{1}{2}}^N(t) + \rho_{i+1,j-\frac{1}{2}}^S(t) \right] \right) \\
& - \rho_{i+\frac{1}{2},j}^E(t) \left[\Lambda + \Upsilon \left(1 - \xi \left[\rho_{i+2,j}^C(t) + \rho_{i+\frac{5}{2},j}^E(t) + \rho_{i+\frac{5}{2},j}^O(t) \right. \right. \right. \\
& \left. \left. \left. + \rho_{i+2,j+\frac{1}{2}}^N(t) + \rho_{i+2,j+\frac{1}{2}}^S(t) + \rho_{i+2,j-\frac{1}{2}}^N(t) + \rho_{i+2,j-\frac{1}{2}}^S(t) \right] \right) \right] \quad (4.15)
\end{aligned}$$

et les trois équations qui se déduisent de cette dernière par symétrie, pour ρ^N , ρ^O et ρ^S .

Afin de comprendre comment a été construite cette dernière équation, regardons son écriture avant factorisation :

$$\begin{aligned}
\frac{d}{dt}\rho_{i+\frac{1}{2},j}^E(t) = & \frac{\Gamma}{4} \underbrace{\rho_{i,j}^C(t) \times \left(1 - \xi \left[\rho_{i+1,j}^C(t) + \rho_{i+\frac{3}{2},j}^E(t) + \rho_{i+\frac{3}{2},j}^O(t) \right. \right.}_{(1)} \\
& \left. \left. + \rho_{i+1,j+\frac{1}{2}}^N(t) + \rho_{i+1,j+\frac{1}{2}}^S(t) + \rho_{i+1,j-\frac{1}{2}}^N(t) + \rho_{i+1,j-\frac{1}{2}}^S(t) \right] \right)}_{(1)} \\
& + \Upsilon \underbrace{\rho_{i-\frac{1}{2},j}^E(t) \times \left(1 - \xi \left[\rho_{i+1,j}^C(t) + \rho_{i+\frac{3}{2},j}^E(t) + \rho_{i+\frac{3}{2},j}^O(t) \right. \right.}_{(2)} \\
& \left. \left. + \rho_{i+1,j+\frac{1}{2}}^N(t) + \rho_{i+1,j+\frac{1}{2}}^S(t) + \rho_{i+1,j-\frac{1}{2}}^N(t) + \rho_{i+1,j-\frac{1}{2}}^S(t) \right] \right)}_{(2)} \\
& - \Upsilon \underbrace{\rho_{i+\frac{1}{2},j}^E(t) \times \left(1 - \xi \left[\rho_{i+2,j}^C(t) + \rho_{i+\frac{5}{2},j}^E(t) + \rho_{i+\frac{5}{2},j}^O(t) \right. \right.}_{(3)} \\
& \left. \left. + \rho_{i+2,j+\frac{1}{2}}^N(t) + \rho_{i+2,j+\frac{1}{2}}^S(t) + \rho_{i+2,j-\frac{1}{2}}^N(t) + \rho_{i+2,j-\frac{1}{2}}^S(t) \right] \right)}_{(3)} - \underbrace{\Lambda \rho_{i+\frac{1}{2},j}^E(t)}_{(4)}. \quad (4.16)
\end{aligned}$$

Le membre de droite est la somme :

- Des termes d'entrée (pour parvenir à cette configuration $\omega = \{E, (i + \frac{1}{2}, j)\}$ depuis toutes les configurations possibles ω') :
 - Le taux de transition Γ pourvu d'un coefficient $\frac{1}{4}$ pour le passage de l'état compact (C) à étendu (é) selon une des 4 directions possibles (ici la direction Est) ;
 - Le terme (1) : la probabilité d'avoir été dans la configuration $\omega' = \{C, (i, j)\}$ notée $\rho_{i,j}^C$, multipliée (approximation de champ moyen) par le complémentaire de la probabilité que l'une des 7 cellules voisines suivantes occupe déjà le site envisagé : une cellule étendue selon Est (E) ou Ouest (O) occupant les sites $(i + 1, j)$ et $(i + 2, j)$ dont les probabilités de présence sont $\rho_{i+\frac{3}{2}}^E$ et $\rho_{i+\frac{3}{2},j}^O$, ou une cellule étendue Nord (N) ou Sud (S) occupant les sites $(i + 1, j \pm 1)$ dont les probabilités de présence sont $\rho_{i+1,j\pm\frac{1}{2}}^N$ et $\rho_{i+1,j\pm\frac{1}{2}}^S$ (cf. 4.16b et 4.16c) ou encore une cellule compacte (C) occupant le site $(i + 1)$, dont la probabilité de présence est ρ_{i+1}^C (cf. 4.16a) ;
 - Du terme avec taux de transition Υ qui caractérise la probabilité de sauter de la cellule par unité de temps ;
 - Le terme (2) : la probabilité d'avoir été dans la configuration $\omega' = \rho_{i-\frac{1}{2},j}^E$ pour, grâce au saut, se retrouver en ω , multipliée une nouvelle fois par le complémentaire de la probabilité qu'une des cellules vues dans le terme (1) gêne l'action (facteur identique).
- Des termes de sortie (pour sortir de la configuration $\omega = \{+, i + \frac{1}{2}\}$) :
 - Le terme avec taux de transition Υ qui caractérise la probabilité de sauter de la cellule par unité de temps si elle poursuit son chemin dans sa direction de polarisation $+x$;
 - Le terme (3) : la probabilité d'avoir été dans cette configuration $\omega = \{E, (i + \frac{1}{2}, j)\}$ pour pouvoir sauter encore vers le site $(i + \frac{3}{2}, j)$ multipliée par le complémentaire de

la probabilité qu'une des 7 cellules voisines suivantes occupe déjà le site envisagé : une cellule étendue selon Est (E) ou Ouest (O) occupant les sites $(i+2, j)$ et $(i+3, j)$ dont les probabilités de présence sont $\rho_{i+\frac{5}{2}}^E$ et $\rho_{i+\frac{5}{2},j}^O$, ou une cellule étendue Nord (N) ou Sud (S) occupant les sites $(i+2, j\pm 1)$ dont les probabilités de présence sont $\rho_{i+2,j\pm\frac{1}{2}}^N$ et $\rho_{i+2,j\pm\frac{1}{2}}^S$ ou encore une cellule compacte (C) occupant le site $(i+1)$, dont la probabilité est ρ_{i+1}^C (à visualiser, c'est la même situation que dans la figure 4.16 mais décalée d'un site selon i);

- Le terme avec taux de transition Λ qui caractérise la probabilité de passer de l'état étendu (é) vers l'état compact (C);
- La probabilité d'avoir été dans la configuration ω pour se contracter sur elle-même. Ici, il n'y a aucune gêne à cela puisque la cellule occupe déjà la case sur laquelle elle se contracte.

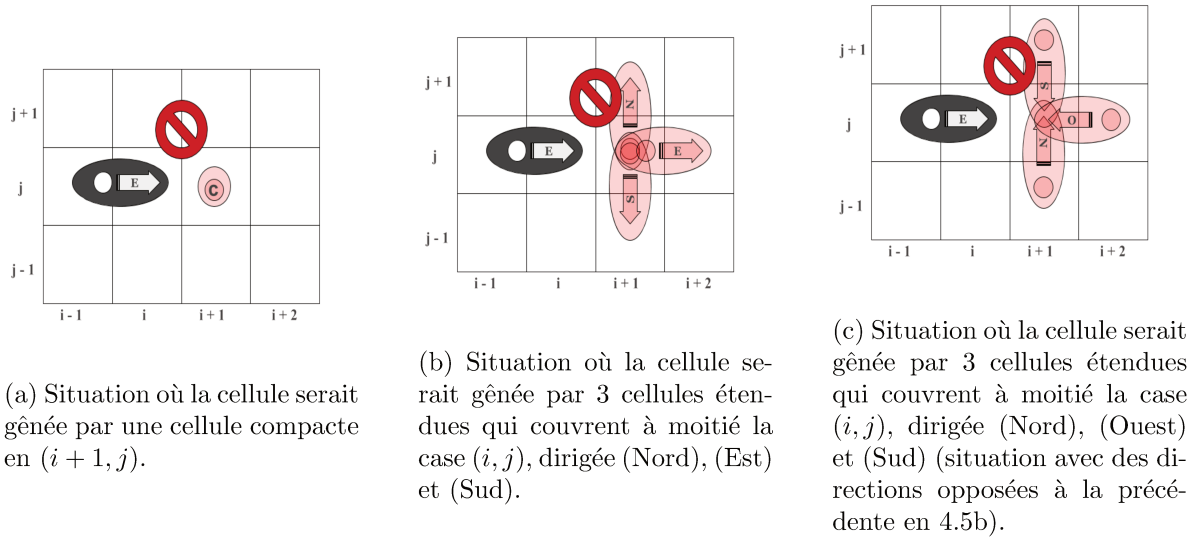


FIGURE 4.16 – Trois situations qui renvoient aux sept possibilités de ne pas réussir une tentative, *i.e.* de ne pas pouvoir entrer dans l'état $\rho_{i-\frac{1}{2},j}^E(t)$.

Pour l'automate cellulaire à cellules non allongées, les équations ont exactement la même structure et s'obtiennent par le même raisonnement (sans la complication des cellules à cheval sur deux sites). Nous ne les donnons pas explicitement pour ne pas alourdir ce manuscrit.

Toutes ces équations forment un très grand système d'équations différentielles ordinaires (les dérivées sont des dérivées droites en temps) couplées. Chaque équation traduit l'évolution locale du système. Si nous voulons connaître le comportement global de celui-ci, il nous faut résoudre les $5L^2$ systèmes (sur réseau carré) d'équations différentielles discrètes couplées.

4.3.2 Approximation du continuum d'espace

Le passage au continuum d'espace va nous permettre de nous ramener à 5 équations (aux dérivées partielles) quand nous partons d'un réseau carré, et non plus $5L^2$ équations, diminuant la difficulté de résolution. L'idée est que, dans la plupart des cas qui nous intéressent, les probabilités de présence d'une cellule sur les sites i, j et sur les sites voisins $i+1, j, i-1, j$, etc. sont très proches, donc que l'on peut trouver, pour chaque état de polarisation z , une fonction

régulière en x et en y (et en t) telle que $\rho_{i,j}^z(t) \approx \rho^z(x = ia, y = ib, t)$ où a est le pas du réseau (une longueur constante quelconque qui nous servira pour des comptages de puissance mais que l'on peut prendre égale à 1). Nous remplaçons ainsi L^2 fonctions inconnues $t \mapsto \rho_{i,j}^z$ par une seule fonction inconnue $x, y, t \mapsto \rho^z(x, y, t)$. Le fait que cette fonction soit régulière nous permettra d'approximer les différences finies par des dérivées par rapport à x et à y pour nous ramener à une (seule) EDP au lieu de L^2 équations.

4.3.2.1 Équations maîtresses continues en espace

Passons en espace continu, traitant alors le mouvement des cellules comme un fluide. À une dimension d'espace, pour l'automate cellulaire à cellules non allongées, nous supposons que, à chaque instant t , il existe trois fonctions différentiables selon x , notées $x, t \mapsto \tilde{\rho}^s(x, t)$ pour $s \in \{C, +, -\}$, qui coïncident avec les $\rho_i^s(t)$ pour les valeurs de x de la forme ia où i est un entier. Sur réseau carré, nous avons besoin de cinq fonctions différentiables selon x et selon y notées $(x, y, t) \mapsto \tilde{\rho}^s(x, y, t)$ pour $s \in \{C, E, S, O, N\}$ qui coïncident avec les $\rho_{i,j}^s(t)$ pour les valeurs de la forme (ia, ja) du couple (x, y) avec i et j entiers.

Pour l'automate cellulaire à cellules allongées, il suffit de décaler les positions où fonctions différentiables $\tilde{\rho}$ et discrètes ρ coïncident. Par exemple, nous supposons que $\tilde{\rho}^E(x, y, t)$ coïncide avec $\rho_{i+\frac{1}{2},j}^E(t)$ si (x, y) est de la forme $((i + \frac{1}{2})a, ja)$ avec i et j entiers.

Récrivons les équations maîtresses discrètes en espace à l'aide des quantités $\tilde{\rho}^s(x, y, t)$. Nous effectuerons en même temps des développements de Taylor pour nous ramener à des quantités évaluées uniquement en $(x = ia, y = ja)$; par exemple,

$$\rho_{i+1,j}^C(t) = \tilde{\rho}^C(x, y, t) + a \partial_x \tilde{\rho}^C(x, y, t) + \frac{a^2}{2} \partial_{xx} \tilde{\rho}^C(x, y, t) + \mathcal{O}(a^3). \quad (4.17)$$

Remarquer que le paramètre a n'a aucune raison d'être petit (dans les simulations il vaut 1). En revanche, comme nous supposons que les variations spatiales des concentrations ρ (comprises entre 0 et 1) se font sur une échelle de longueur caractéristique $l \gg 1$, les dérivées d'ordre k de $\tilde{\rho}$ sont de l'ordre de $\frac{1}{l^k}$, avec la même puissance k que celle de a dans le développement de Taylor. Donc les puissances de a vont nous servir de pense-bête pour estimer l'ordre de grandeur de chacun des termes (en toute rigueur, le terme $\mathcal{O}(a^3)$ ci-dessus devrait être écrit $\mathcal{O}(\frac{1}{l^3})$). Par analogie avec les modèles physiques où des corpuscules effectuent des marches aléatoires, nous nous attendons à ce que les termes en dérivées spatiales secondes soient en général dans notre problème les termes d'ordre le plus bas non nul (les termes d'ordres 0 et 1 s'annulant), et a contrario qu'ils ne s'annulent qu'exceptionnellement. Ainsi, nous décidons de faire des développements de Taylor à l'ordre 2 inclus en x et en y (et de négliger les dérivées par rapport à x et à y dès l'ordre 3).

Pour alléger les notations, nous confondrons les notations des fonctions discrètes et continues et nous ne noterons plus les dépendances en temps et en espace (puisque, après développement de Taylor, ce sont les mêmes pour tous les termes). Ainsi, nous noterons ρ^s pour $\tilde{\rho}^s(x, t)$ à 1D (et pour $\tilde{\rho}^s(x, y, t)$ à 2D).

Alors, à 1D, pour l'automate cellulaire à cellules polarisées allongées, l'équation maîtresse (4.13) se réécrit :

$$\begin{aligned} \partial_t \rho^C &= \Lambda (\rho^+ + \rho^-) - \Gamma \rho^C [1 - \xi (\rho^C + \rho^+ + \rho^-)] + \left(\frac{\Gamma}{2} \partial_x [\rho^+ + \rho^-] \right) a \\ &+ \left(\frac{\Lambda}{8} \partial_{xx} [\rho^+ + \rho^-] + \frac{\Gamma}{2} \xi \rho^C \partial_{xx} \rho^C + \frac{9}{8} \Gamma \xi \rho^C \partial_{xx} [\rho^+ + \rho^-] \right) a^2 + \mathcal{O}(a^3). \end{aligned} \quad (4.18)$$

La limite du continuum des équations (4.11) et (4.12) présente une petite difficulté que nous allons résoudre au paragraphe suivant.

4.3.2.2 Combinaison linéaire pour éviter les termes en dérivées croisées

Dans nos conventions, les cellules occupant deux sites à cause de leur forme étendue sont “affectées” au centre du lien qui unit ces deux sites. Par conséquent, le développement de Taylor des équations portant sur les cellules étendues (é) fait apparaître des termes de dérivées croisées en $\partial_t \partial_x$ et $\partial_t \partial_{xx}$. On s’en convainc par exemple quand on part du terme $\frac{d}{dt} \rho_{i+\frac{1}{2}}^+(t)$, puisque :

$$\partial_t \rho(x \pm \frac{a}{2}, t) = \partial_t \rho(x, t) \pm \underbrace{\frac{a}{2} \partial_t \partial_x \rho(x, t)}_{\text{Terme 1}} + \underbrace{\frac{a^2}{8} \partial_t \partial_{xx} \rho(x, t)}_{\text{Terme 2}} + \mathcal{O}(a^3). \quad (4.19)$$

Ces termes en dérivées croisées compliquent la suite de nos calculs. Nous ne le montrons pas ici, mais on peut vérifier que changer la convention des cellules allongées (par exemple, les compter sur le site de leur queue, ou de leur tête, plutôt qu’au centre du lien entre tête et queue) induit également des dérivées croisées quand on passe au continuum d’espace et au développement de Taylor. Inutile donc de changer la convention.

Nous allons éviter l’apparition de ces termes en prenant la limite du continuum non pas d’une équation maîtresse comme (4.11) directement, mais d’une combinaison linéaire de cette équation maîtresse écrite en $i + 1/2$ et de ses versions écrites en $i - 1/2$, $i + 3/2$ et $i - 3/2$. Cherchons des constantes $(\alpha, \beta, \gamma, \delta)$ telles, pour toute fonction ρ :

$$\begin{aligned} \partial_t \left(\alpha \rho(x' + \frac{a}{2}, t) \Big|_{x'=x-2a} + \beta \rho(x' + \frac{a}{2}, t) \Big|_{x'=x-a} + \gamma \rho(x' + \frac{a}{2}, t) \Big|_{x'=x} + \delta \rho(x' + \frac{a}{2}, t) \Big|_{x'=x+a} \right) \\ = \partial_t \rho(x, t) + \mathcal{O}(a^3). \end{aligned} \quad (4.20)$$

L’automate cellulaire est symétrique par rapport à l’origine à une ou deux dimensions, ce qui nous permet de déduire que $\alpha = \delta$ et $\beta = \gamma$. Ce qui donne :

$$\begin{aligned} \partial_t \left(\alpha \rho(x' + \frac{a}{2}, t) \Big|_{x'=x-2a} + \beta \rho(x' + \frac{a}{2}, t) \Big|_{x'=x-a} + \beta \rho(x + \frac{a}{2}, t) + \alpha \rho(x' + \frac{a}{2}, t) \Big|_{x'=x+a} \right) \\ = \partial_t \rho(x, t) + \mathcal{O}(a^3). \end{aligned} \quad (4.21)$$

Autrement dit, nous cherchons à résoudre :

$$\begin{pmatrix} 2\alpha + 2\beta \\ 0 \text{ (par symétrie)} \\ 2 \times \frac{\alpha}{2} \frac{9a^2}{4} + 2 \times \frac{\beta}{2} \frac{a^2}{4} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \rho(x, t) \\ \partial_x \rho(x, t) \\ \partial_{xx} \rho(x, t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \rho(x, t) \\ \partial_x \rho(x, t) \\ \partial_{xx} \rho(x, t) \end{pmatrix} \iff \begin{cases} \alpha = \frac{-1}{16} \\ \beta = \frac{9}{16} \end{cases} \quad (4.22)$$

Ce résultat est valable pour une fonction ρ qui dépend de (x, t) comme de (x, y, t) .

Pour alléger les notations dans la suite, nous noterons $CL_{-\frac{1}{16}, \frac{9}{16}}^{1D|x}$ puis $CL_{-\frac{1}{16}, \frac{9}{16}}^{2D|x}$ et $CL_{-\frac{1}{16}, \frac{9}{16}}^{2D|y}$ les opérations :

$$\begin{aligned} CL_{-\frac{1}{16}, \frac{9}{16}}^{1D|x} : [0, 1[&\longrightarrow [0, 1[\\ \rho &\longmapsto \left(-\frac{1}{16} \rho(x + \frac{a}{2}, t) \Big|_{x-2a} + \frac{9}{16} \rho(x + \frac{a}{2}, t) \Big|_{x-a} \right. \\ &\quad \left. + \frac{9}{16} \rho(x + \frac{a}{2}, t) \Big|_{x+a} - \frac{1}{16} \rho(x + \frac{a}{2}, t) \Big|_{x+2a} \right) \end{aligned}$$

et pour une dimension supplémentaire

$$CL_{-\frac{1}{16}, \frac{9}{16}}^{2D|x} : [0, 1[\longrightarrow [0, 1[$$

$$\rho \longmapsto \left(-\frac{1}{16} \rho(x + \frac{a}{2}, y, t) \Big|_{x-2a} + \frac{9}{16} \rho(x + \frac{a}{2}, y, t) \Big|_{x-a} + \frac{9}{16} \rho(x + \frac{a}{2}, y, t) \Big|_{x+a} - \frac{1}{16} \rho(x + \frac{a}{2}, y, t) \Big|_{x+2a} \right)$$

et de façon analogue pour $CL^{2D|y}$.

4.3.2.3 Équations maîtresses continues en espace, suite et fin

Avec la technique que nous venons d'introduire, la limite du continuum de l'équation (4.12) s'écrit :

$$\begin{aligned} \partial_t \rho^- = CL_{-\frac{1}{16}, \frac{9}{16}}^{1D|x} (\rho^-) &= \frac{\Gamma}{2} \rho^C [1 - \xi (\rho^C + \rho^+ + \rho^-)] - \Lambda \rho^- \\ &+ \left(\frac{\Gamma}{4} [1 - \xi (\rho^+ + \rho^-)] \partial_x \rho^C + \frac{\Gamma}{2} \xi \rho^C \partial_x (\rho^+ + \rho^-) \right. \\ &\quad \left. - \Upsilon \xi \rho^- \partial_x (\rho^C + \rho^+) + \Upsilon [1 - \xi (\rho^C + \rho^+ + 2\rho^-)] \partial_x \rho^- \right) a \\ &+ \left(\frac{\Gamma}{16} \partial_{xx} \rho^C + \frac{\Upsilon}{2} \partial_{xx} \rho^- + \frac{\Gamma}{8} \xi (\partial_x \rho^C)^2 + \Upsilon \xi \partial_x \rho^- (\partial_x \rho^+ + \partial_x \rho^-) \right. \\ &\quad - \frac{\Gamma}{8} \xi \rho^C \partial_{xx} [\rho^C + 2\rho^+ + 2\rho^-] + \Upsilon \xi \rho^- (\partial_{xx} \rho^C + \partial_{xx} \rho^-) \\ &\quad + \frac{3}{2} \xi \Upsilon \rho^- \partial_{xx} \rho^+ + \partial_x \rho^C \left(\frac{\Gamma}{4} \partial_x \rho^+ + \left(\frac{\Gamma}{4} + \frac{\Upsilon}{2} \right) \partial_x \rho^- \right) \\ &\quad \left. - \frac{\Gamma}{16} \xi \partial_{xx} \rho^C (\rho^+ + \rho^-) - \frac{\Upsilon}{2} \xi \partial_{xx} \rho^- (\rho^C + \rho^+) \right) a^2 + \mathcal{O}(a^3). \quad (4.23) \end{aligned}$$

L'équation pour ρ^+ peut se déduire de la précédente grâce aux symétries du système discutées en 4.3.1.3, et étendues à des variables d'espace non plus discrètes mais continues (ici $x \rightarrow -x$). Il vient :

$$\begin{aligned} \partial_t \rho^+ = CL_{-\frac{1}{16}, \frac{9}{16}}^{1D|x} (\rho^+) &= \frac{\Gamma}{2} \rho^C [1 - \xi (\rho^C + \rho^+ + \rho^-)] - \Lambda \rho^+ \\ &+ \left(-\frac{\Gamma}{4} [1 - \xi (\rho^+ + \rho^-)] \partial_x \rho^C - \frac{\Gamma}{2} \xi \rho^C \partial_x (\rho^+ + \rho^-) \right. \\ &\quad \left. + \Upsilon \xi \rho^+ \partial_x (\rho^C + \rho^-) - \Upsilon [1 - \xi (\rho^C + 2\rho^+ + \rho^-)] \partial_x \rho^+ \right) a \\ &+ \left(\frac{\Gamma}{16} \partial_{xx} \rho^C + \frac{\Upsilon}{2} \partial_{xx} \rho^+ + \frac{\Gamma}{8} \xi (\partial_x \rho^C)^2 + \Upsilon \xi \partial_x \rho^+ (\partial_x \rho^+ + \partial_x \rho^-) \right. \\ &\quad - \frac{\Gamma}{8} \xi \rho^C \partial_{xx} [\rho^C + 2\rho^+ + 2\rho^-] + \Upsilon \xi \rho^- (\partial_{xx} \rho^C + \partial_{xx} \rho^+) \\ &\quad + \frac{3}{2} \xi \Upsilon \rho^+ \partial_{xx} \rho^- + \partial_x \rho^C \left(\frac{\Gamma}{4} \partial_x \rho^- + \left(\frac{\Gamma}{4} + \frac{\Upsilon}{2} \right) \partial_x \rho^+ \right) \\ &\quad \left. - \frac{\Gamma}{16} \xi \partial_{xx} \rho^C (\rho^+ + \rho^-) - \frac{\Upsilon}{2} \xi \partial_{xx} \rho^+ (\rho^C + \rho^-) \right) a^2 + \mathcal{O}(a^3). \quad (4.24) \end{aligned}$$

À présent, à 2D. Sur réseau carré, il y a cinq densités de populations continues. Pour ρ^E et le modèle où les cellules polarisées sont allongées, l'équation s'écrit :

$$\begin{aligned}
\frac{\partial \rho^E(x, y, t)}{\partial t} = & \left[\frac{\Gamma}{4} \rho^C(x, y, t) + \Upsilon \rho^E(x - \frac{1}{2}a, y, t) \right] \times \\
& \left(1 - \xi \left[\rho^C(x + a, y, t) + \rho^E(x + \frac{3}{2}a, y, t) + \rho^O(x + \frac{3}{2}a, y, t) \right. \right. \\
& + \rho^S(x + a, y + \frac{1}{2}a, t) + \rho^N(x + a, y + \frac{1}{2}a, t) + \rho^S(x + a, y - \frac{1}{2}a, t) + \rho^N(x + a, y - \frac{1}{2}a, t) \left. \left. \right] \right) \\
& - \rho^E \left(x + \frac{1}{2}a, y, t \right) \left[\Lambda + \Upsilon \left(1 - \xi \left[\rho^C(x + 2a, y, t) + \rho^E(x + \frac{5}{2}a, y, t) + \rho^O(x + \frac{5}{2}a, y, t) \right. \right. \right. \\
& + \rho^S(x + 2a, y - \frac{1}{2}a, t) + \rho^N(x + 2a, y - \frac{1}{2}a, t) + \rho^S(x + 2a, y + \frac{1}{2}a, t) + \rho^N(x + 2a, y + \frac{1}{2}a, t) \left. \left. \left. \right] \right] \right) \right] \quad (4.25)
\end{aligned}$$

qui nous permet de trouver à l'ordre 2 en a inclus, sans écrire (x, y, t) pour alléger les notations :

$$\begin{aligned}
\partial_t \rho^E = & CL_{-\frac{1}{16}, \frac{9}{16}}^{2D|x}(\rho^E) = -\Lambda \rho^E + \frac{\Gamma}{4} \rho^C [1 - \xi (\rho^C + \rho^E + \rho^O + 2\rho^S + 2\rho^N)] \\
& + \left(-\frac{1}{8} \Gamma \partial_x \rho^C - \Upsilon \partial_x \rho^E - \frac{1}{4} \xi \Gamma \rho^C \partial_x \rho^E - \frac{1}{4} \xi \Gamma \rho^C \partial_x \rho^O - \frac{1}{4} \xi \Gamma \rho^C \partial_x \rho^S \right. \\
& - \frac{1}{4} \xi \Gamma \rho^C \partial_x \rho^N + \xi \Upsilon \rho^E \partial_x \rho^C + 2\xi \Upsilon \rho^E \partial_x \rho^E + \xi \Upsilon \rho^E \partial_x \rho^O + 2\xi \Upsilon \rho^E \partial_x \rho^S \\
& + 2\xi \Upsilon \rho^E \partial_x \rho^N + \frac{1}{8} \Gamma \partial_x \rho^C \xi \rho^E + \frac{1}{8} \Gamma \partial_x \rho^C \xi \rho^O + \frac{\Gamma}{4} \partial_x \rho^C \xi \rho^S + \frac{\Gamma}{4} \partial_x \rho^C \xi \rho^N \\
& \left. + \Upsilon \partial_x \rho^E \xi \rho^C + \Upsilon \partial_x \rho^E \xi \rho^O + 2\Upsilon \partial_x \rho^E \xi \rho^S + 2\Upsilon \partial_x \rho^E \xi \rho^N \right) a \\
& + \left(-\frac{1}{16} \xi \Gamma \rho^C \partial_{yy} \rho^N - \frac{1}{8} \xi \Gamma \rho^C \partial_{xx} \rho^E - \frac{1}{8} \xi \Gamma \rho^C \partial_{xx} \rho^O + \xi \Upsilon \rho^E \partial_{xx} \rho^C \right. \\
& + \xi \Upsilon \rho^E \partial_{xx} \rho^E(x, y, t) + 2\xi \Upsilon \rho^E \partial_{xx} \rho^S + 2\xi \Upsilon \rho^E \partial_{xx} \rho^N - \frac{1}{16} \xi \Gamma \rho^C \partial_{xx} \rho^C \quad (4.26) \\
& - \frac{1}{16} \xi \Gamma \rho^C \partial_{xx} \rho^N - \frac{1}{16} \xi \Gamma \rho^C \partial_{xx} \rho^S - \frac{1}{2} \xi \Upsilon \rho^O \partial_{xx} \rho^E + \frac{1}{8} \Gamma \partial_x \rho^C \xi \partial_x \rho^O \\
& + \frac{1}{8} \Gamma \partial_x \rho^C \xi \partial_x \rho^E + \frac{1}{8} \Gamma \partial_x \rho^C \xi \partial_x \rho^N + \frac{1}{8} \Gamma \partial_x \rho^C \xi \partial_x \rho^S + \xi \Upsilon \partial_x \rho^O \partial_x \rho^E \\
& - \frac{1}{32} \Gamma \partial_{xx} \rho^C \xi \rho^O - \frac{1}{32} \Gamma \partial_{xx} \rho^C \xi \rho^E - \frac{1}{16} \Gamma \partial_{xx} \rho^C \xi \rho^N - \frac{1}{16} \Gamma \partial_{xx} \rho^C \xi \rho^S \\
& + \frac{1}{2} \Upsilon \partial_x \rho^E \xi \partial_x \rho^C + \Upsilon \partial_x \rho^E \xi \partial_x \rho^S + \Upsilon \partial_x \rho^E \xi \partial_x \rho^N - \frac{1}{2} \Upsilon \partial_{xx} \rho^E \xi \rho^C \\
& - \Upsilon \partial_{xx} \rho^E \xi \rho^S - \Upsilon \partial_{xx} \rho^E \xi \rho^N - \frac{1}{16} \xi \Gamma \rho^C \partial_{yy} \rho^S + \frac{1}{32} \Gamma \partial_{xx} \rho^C + \frac{1}{2} \Upsilon \partial_{xx} \rho^E \\
& \left. + \xi \Upsilon \partial_x (\rho^E)^2 + \frac{1}{16} \xi \Gamma \partial_x (\rho^C)^2 + 3\Upsilon \partial_{xx} \rho^O \xi \rho^E \frac{1}{2} \right) a^2.
\end{aligned}$$

De la même manière par symétrie, pour ρ^s , avec

$$\partial_t \rho^s = \left(CL_{-\frac{1}{16}, \frac{9}{16}}^{2D|x}(\rho^s) \right) \text{ avec } s \in \{S, O, N\}. \quad (4.27)$$

Enfin, nous avons directement pour ρ^C la relation :

$$\begin{aligned}
\partial_t \rho^C = & (\rho^N + \rho^O + \rho^S + \rho^E) \Lambda - \Gamma \rho^C [1 - \xi \rho^C] + \frac{3}{2} \xi \Gamma \rho^C (\rho^E + \rho^O + \rho^S + \rho^N) \\
& + \left(\frac{1}{2} \Lambda (\partial_x [\rho^E - \rho^O] + \partial_y [\rho^N - \rho^S]) \right) a + \left(\frac{1}{8} \Lambda (\partial_{xx} [\rho^E + \rho] + \partial_{yy} [\rho^N + \rho^S]) \right. \\
& + \Gamma \xi \rho^C \left(\frac{11}{16} (\partial_{xx} [\rho^E + \rho^O] + \partial_{yy} [\rho^N + \rho^S]) + \frac{1}{2} (\partial_{xx} [\rho^N + \rho^S] + \partial_{yy} [\rho^E + \rho^O]) \right) \\
& \left. + \frac{1}{4} \xi \Gamma \rho^C [\partial_{xx} + \partial_{yy}] \rho^C \right) a^2. \quad (4.28)
\end{aligned}$$

Ici encore, nous omettons, pour ne pas alourdir le manuscrit, les équations pour la limite du continuum d'espace de l'automate cellulaire à cellules non allongées. Elles ont la même structure et sont plus simples puisqu'elles ne nécessitent pas qu'on utilise la technique d'évitement des dérivées croisées.

4.3.3 Séparation des échelles de temps de relaxation

À ce stade, nous nous sommes ramenés à un système d'un petit nombre d'équations aux dérivées partielles couplées (3 sur chaîne de sites à 1D, 5 sur réseau carré...), que nous pourrions résoudre sur ordinateur si nous précisons des conditions initiales et des conditions aux bords. Cependant, nous allons continuer le traitement analytique pour nous ramener à une seule équation, pour la concentration totale de cellules, indépendamment du choix du réseau. En effet, si nous choisissons à l'avenir un pavage hexagonal ou un réseau cubique simple, le système d'EDP comptera 7 champs de concentration $\vec{r} \mapsto \rho^s(\vec{r}, t)$ pour 7 valeurs de s , et sur réseau hexagonal compact ce nombre s'élèverait même à 13, alors qu'en général, pour une vraie tumeur chez un patient, on ne dispose pas d'un tel niveau de détail sur la distribution des cellules tumorales. Une IRM fournit au mieux un ou deux champs de concentration. Mieux : étant donné que, la plupart du temps, les populations de cellules dans les différents états de polarisation s'équilibrent en des durées courtes par rapport à celle de l'invasion tumorale tout entière (cf. paragraphe 4.2.5), cette information détaillée en 5, 7 ou 13 champs est redondante. Nous allons voir que l'on peut déduire avec une bonne approximation les valeurs de ρ^E (par exemple) de celles de la concentration totale de cellules. Et, à la fin, nous apprécierons d'avoir à résoudre une seule EDP plutôt qu'une demi-douzaine d'EDP couplées.

Concrètement, pour nos deux automates cellulaires en 1D, nous allons montrer que les rapports ρ^+/ρ^- et ρ^+/ρ^C atteignent un régime stationnaire à une position donnée x en quelques pas de temps, tandis que la densité totale de cellules

$$\rho_{1D}^{\text{total}}(x, t) = \rho^+(x, t) + \rho^-(x, t) + \rho^C(x, t) \quad (4.29)$$

évolue sur de longues échelles de durée (au moins dans les situations qui nous intéressent, celle d'une invasion de l'espace vide). Nous ne nous intéresserons qu'à la dynamique lente, ce qui nous permettra d'approximer les deux rapports par leur valeur à l'état stationnaire, fixant ainsi deux des trois densités à étudier. De même, sur réseau carré, un raisonnement similaire fixera quatre des cinq concentrations à étudier, ne laissant que la concentration totale

$$\rho_{2D}^{\text{total}}(x, y, t) = \sum_{s=\{C,E,S,O,N\}} \rho^s(x, y, t). \quad (4.30)$$

4.3.3.1 Changements de fonctions inconnues

La première étape sur la voie de l'équation pour ρ^{total} est de faire un changement de fonctions inconnues pour passer des m quantités ρ^s ($s \in \{C, E, S, O, N\}$ sur réseau carré, avec donc $m = 5$) à des quantités en même nombre (pour assurer l'équivalence logique entre l'ancien système et le nouveau système d'équations) dont une sera ρ^{total} et les $m - 1$ autres relaxeront vers 0 avec une durée caractéristique courte. Nous pouvons exploiter les symétries de nos modèles pour trouver certaines de ces $m - 1$ quantités.

Sur la chaîne unidimensionnelle de sites. Par symétrie, nous nous attendons à trouver que $\rho_{\text{éq}}^+$ et $\rho_{\text{éq}}^-$ tendent tous les deux vers la même valeur $\rho_{\text{éq}}^{\text{étendues}}/2$. Alors nous définissons une deuxième quantité S , dont nous verrons qu'elle s'annule à l'équilibre, par :

$$S(x, t) = \rho^+(x, t) - \rho^-(x, t). \quad (4.31)$$

Elle caractérise la différence entre les populations de cellules orientées vers $+x$ et les populations de cellules orientées vers $-x$.

Pour compléter notre ensemble de trois fonctions inconnues, une dernière quantité U nous suffit. Elle ne doit pas être une combinaison linéaire de S et de ρ^{total} . Nous pouvons supposer que le rapport entre concentrations locales de cellules étendues (é) et de cellules compactes (C) tend lui aussi vers une valeur d'équilibre constante (nous l'avons constaté numériquement au paragraphe 4.2.5) :

$$\frac{\rho^{\text{étendues}}(x, t)}{\rho^C(x, t)} \xrightarrow{t \rightarrow +\infty} \phi_{\text{éq}}(x) \in \mathbb{R}. \quad (4.32)$$

Cherchons cette valeur $\phi_{\text{éq}}(x)$ pour construire $U(x, t) = \rho^{\text{étendues}}(x, t) - \phi_{\text{éq}}(x)\rho^C(x, t)$. Elle doit satisfaire à la contrainte imposée par l'équation-bilan (4.18) quand ρ^+ , ρ^- et ρ^C sont constantes et uniformes, avec de plus $\rho^+ = \rho^-$ par symétrie, d'où :

$$\partial_t \rho_{\text{éq}}^C = 0 = \Lambda \left(\rho_{\text{éq}}^+ + \rho_{\text{éq}}^- \right) - \Gamma \rho_{\text{éq}}^C \left[1 - \xi \left(\rho_{\text{éq}}^C + \rho_{\text{éq}}^+ + \rho_{\text{éq}}^- \right) \right] \quad (4.33)$$

pour l'automate cellulaire à cellules polarisées allongées (pour l'automate cellulaire à cellules non allongées, on obtient le même résultat mais dans le cas particulier où $\xi = 0$). Les termes d'ordres 1 et supérieurs en a dans l'équation (4.18) sont tous nuls car nous avons supposé les champs ρ uniformes, puisque nous nous intéressons à l'équilibre local. Un gradient ou plus généralement une variation spatiale de la concentration qui ne s'annulerait pas quand $t \rightarrow +\infty$ empêcherait d'atteindre l'équilibre. Par ailleurs, $\rho_{\text{éq}}^+ = \rho_{\text{éq}}^- = \rho_{\text{éq}}^{\text{étendues}}/2$ par symétrie (puisque $S(x, t)$ tend vers 0 quand $t \rightarrow +\infty$), d'où finalement :

$$\phi_{\text{éq}}(x) = \frac{\Gamma}{\Lambda} \left(1 - \xi \rho^{\text{total}}(x) \right). \quad (4.34)$$

On remarque que, à cause de l'exclusion ($\xi = 1$), la proportion de cellules polarisées décroît à mesure que la concentration totale de cellules ρ^{total} augmente : dans une région riche en cellules, où ρ^{total} est proche de 1, les cellules non polarisées ne trouvent pas l'espace libre nécessaire pour s'allonger. Dans une région pauvre en cellules ($\rho^{\text{total}} \ll 1$), ou s'il n'y a pas d'exclusion ($\xi = 0$), cette proportion est dictée seulement par le rapport des taux de transition de l'automate cellulaire $\Gamma/\Lambda = t_{c \rightarrow e}/t_{e \rightarrow c}$. Nous définissons donc la dernière quantité $U(x, t)$ de notre nouveau système d'équations comme suit :

$$U(x, t) = \rho^+(x, t) + \rho^-(x, t) - \frac{\Gamma}{\Lambda} \rho^C(x, t) \left(1 - \xi \left[\rho^C(x, t) + \rho^+(x, t) + \rho^-(x, t) \right] \right). \quad (4.35)$$

pour l'automate cellulaire à cellules polarisées allongées (pour l'automate cellulaire à cellules non allongées, c'est la même expression mais avec $\xi = 0$).

Sur réseau carré. Par symétrie, à l'équilibre : $\rho_{\text{eq}}^{\text{E}} = \rho_{\text{eq}}^{\text{S}} = \rho_{\text{eq}}^{\text{O}} = \rho_{\text{eq}}^{\text{N}} = \rho_{\text{eq}}^{\text{étendues}}/4$. Nous construisons trois quantités qui correspondent aux symétries $x \longleftrightarrow -x$, $y \longleftrightarrow -y$ et $(x, y) \longleftrightarrow (y, x)$, qui tendent vers zéro lors de la relaxation vers l'équilibre :

$$S_x = \rho^{\text{E}} - \rho^{\text{O}} \quad (4.36)$$

pour la différence entre les populations de cellules orientées vers l'est (E) et vers l'ouest (O) ;

$$S_y = \rho^{\text{N}} - \rho^{\text{S}} \quad (4.37)$$

pour la différence entre les populations de cellules orientées vers le Nord (N) et vers le sud (S) ;

$$U_{\text{asym}} = \rho^{\text{E}} - \rho^{\text{S}} + \rho^{\text{O}} - \rho^{\text{N}} \quad (4.38)$$

pour la différence entre les populations de cellules polarisées selon l'axe des x et celles selon l'axe des y .

Il reste à trouver une cinquième et dernière quantité U . De la même manière que dans le cas unidimensionnel, elle quantifiera le rapport entre populations de cellules polarisées et non polarisées. Les symétries du système nous permettent d'affirmer que :

$$\rho^{s'} \xrightarrow{t \rightarrow +\infty} \frac{\rho^{\text{total}} - \rho^{\text{C}}}{4}, \quad s' = \{\text{E, S, O, N}\} \quad (4.39)$$

Utilisons l'équation (4.28) à l'ordre 0 en a pour trouver la valeur de ρ^{C} en régime stationnaire :

$$\partial_t \rho_{\text{eq}}^{\text{C}} = 0 = -\Gamma \rho_{\text{eq}}^{\text{C}} \left[1 - \xi \left(\rho_{\text{eq}}^{\text{C}} - \frac{3}{2} \rho_{\text{eq}}^{\text{E}} - \frac{3}{2} \rho_{\text{eq}}^{\text{O}} - \frac{3}{2} \rho_{\text{eq}}^{\text{S}} - \frac{3}{2} \rho_{\text{eq}}^{\text{N}} \right) \right] + \Lambda [\rho_{\text{eq}}^{\text{E}} + \rho_{\text{eq}}^{\text{S}} + \rho_{\text{eq}}^{\text{O}} + \rho_{\text{eq}}^{\text{N}}] \quad (4.40)$$

d'où

$$0 = -\Gamma \rho_{\text{eq}}^{\text{C}} \left[1 - \xi \left(\rho_{\text{eq}}^{\text{C}} - \frac{3}{2} \underbrace{(\rho_{\text{eq}}^{\text{total}} - \rho_{\text{eq}}^{\text{C}})}_{\rho^{\text{étendues}}} \right) \right] + \Lambda \underbrace{(\rho_{\text{eq}}^{\text{total}} - \rho_{\text{eq}}^{\text{C}})}_{\rho^{\text{étendues}}}. \quad (4.41)$$

Comme en 1D, ce résultat est pour le modèle à cellules polarisées allongées ; pour le modèle à cellules qui se polarisent sans s'allongent, il suffit de prendre la valeur $\xi = 0$. On peut démontrer ceci soit en refaisant les calculs pour le modèle à cellules polarisées non allongées, soit en s'appuyant sur le fait que, dans ce modèle, le changement de polarisation d'une cellule ne dépend absolument pas du contenu des sites voisins de celui où se trouve la cellule (la cellule, ne changeant pas de forme, peut changer d'état de polarisation même si elle est enchassée au milieu d'autres cellules). Donc, dans l'équation (4.28) et a fortiori dans l'équation ci-dessus, les termes en ξ à l'ordre 0 en a qui traduisent l'interaction (hors cas de déplacement) entre cellules voisines doivent être absents.

La valeur d'équilibre de ρ^{C} est la racine positive de ce trinôme du second degré, à savoir

$$\rho_{\text{eq}}^{\text{C}} = \frac{3}{2} \rho^{\text{total}} - \frac{1}{\xi} - \frac{\Lambda}{\xi \Gamma} + \frac{1}{\xi \Gamma} \sqrt{\left[\left(\frac{3}{2} \xi \rho^{\text{total}} - 1 \right) \Gamma - \Lambda \right]^2 + 2 \xi \Gamma \Lambda \rho^{\text{total}}} \quad (4.42)$$

puisque ρ^{C} est une grandeur physique positive, d'où le rapport à l'équilibre entre concentrations de cellules polarisées et compactes :

$$\frac{\rho_{\text{eq}}^{\text{étendues}}}{\rho_{\text{eq}}^{\text{C}}} = \frac{1}{2} \sqrt{\left(\left[1 + \frac{\Gamma}{\Lambda} \left(1 - \frac{3}{2} \xi \rho^{\text{total}} \right) \right]^2 + 2 \xi \frac{\Gamma}{\Lambda} \rho^{\text{total}} \right)} + \frac{\Gamma}{\Lambda} \left(1 - \frac{3}{2} \xi \rho^{\text{total}} \right) - 1. \quad (4.43)$$

À titre de vérification des calculs précédents, nous pouvons remarquer que la proportion de cellules non polarisées à l'équilibre prédite par l'équation (4.42) est en bon accord avec les observations numériques de la figure 4.13. L'accord est excellent mais pas exact, très certainement à cause de l'approximation de champ moyen du paragraphe 4.3.1.4 qui a conduit à (4.42).

Nous définissons alors la dernière quantité U de notre nouveau système d'équations comme suit :

$$\begin{aligned}
U(x, y, t) &= \rho^E(x, y, t) + \rho^S(x, y, t) + \rho^O(x, y, t) + \rho^N(x, y, t) - \frac{\rho_{\text{eq}}^{\text{étendues}}}{\rho_{\text{eq}}^C} \rho^C(x, y, t) \\
&= \rho^E + \rho^S + \rho^O + \rho^N - \frac{\rho^C}{2} \left(\left[\left(1 + \frac{\Gamma}{\Lambda} \left[1 - \frac{3}{2} \xi (\rho^C + \rho^E + \rho^S + \rho^O + \rho^N) \right] \right) \right]^2 \right. \\
&\quad \left. + 2\xi \frac{\Gamma}{\Lambda} (\rho^C + \rho^E + \rho^S + \rho^O + \rho^N) \right]^{\frac{1}{2}} + \frac{\Gamma}{\Lambda} \left[1 - \frac{3}{2} \xi (\rho^C + \rho^E + \rho^S + \rho^O + \rho^N) \right] - 1 \right) \quad (4.44)
\end{aligned}$$

pour le modèle cellules polarisées allongées, et, pour l'automate cellulaire à cellules non allongées,

$$U(x, y, t) = \rho^E(x, y, t) + \rho^S(x, y, t) + \rho^O(x, y, t) + \rho^N(x, y, t) - \frac{\Gamma}{\Lambda} \rho^C(x, y, t). \quad (4.45)$$

En résumé, nous avons les changements de variables suivants :

$$\begin{cases} \rho^C(x, t) \\ \rho^+(x, t) \\ \rho^-(x, t) \end{cases} \leftrightarrow \begin{cases} U(x, t) \rightarrow 0 \\ S(x, t) \rightarrow 0 \\ \rho^{\text{total}}(x, t) \end{cases}$$

en une dimension d'espace et, en deux dimensions,

$$\begin{cases} \rho^C(x, y, t) \\ \rho^E(x, y, t) \\ \rho^S(x, y, t) \\ \rho^O(x, y, t) \\ \rho^N(x, y, t) \end{cases} \leftrightarrow \begin{cases} S_x(x, y, t) \rightarrow 0 \\ S_y(x, y, t) \rightarrow 0 \\ U_{\text{asym}}(x, y, t) \rightarrow 0 \\ U(x, y, t) \rightarrow 0 \\ \rho^{\text{total}}(x, y, t) \end{cases}$$

où nous avons indiqué les variables qui relaxent vers 0 quand l'automate cellulaire relaxe vers son état d'équilibre.

4.3.3.2 Changements inverses

En pratique, nous aurons besoin dans la suite des changements de fonctions inconnues inverses. À une dimension d'espace, le changement de fonctions étant linéaire, on peut utiliser de l'algèbre linéaire élémentaire :

$$\begin{pmatrix} S \\ U \\ \rho^{\text{total}} \end{pmatrix} = \underbrace{\begin{pmatrix} 1 & -1 & 0 \\ 1 & 1 & -\phi \\ 1 & 1 & 1 \end{pmatrix}}_M \begin{pmatrix} \rho^+ \\ \rho^- \\ \rho^C \end{pmatrix} \quad (4.46)$$

avec $\phi = \frac{\Gamma}{\Lambda} (1 - \xi \rho^{\text{total}})$; pour l'automate cellulaire sans allongement des cellules, il suffit de remplacer ξ par 0.

Le déterminant de la matrice M , $\det(M) = 2(\phi + 1)$, est strictement positif pour les valeurs physiquement acceptables de ϕ ($\phi > 0$), donc le changement de fonctions inconnues inverse est bien défini. À l'aide de la matrice inverse de M , on trouve les expressions suivantes :

$$\rho^C = \frac{\Lambda (U - \rho^{\text{total}})}{\Gamma \xi \rho^{\text{total}} - \Gamma - \Lambda} \quad (4.47)$$

$$\rho^+ = \frac{S}{2} + \frac{\rho^{\text{total}}}{2} - \frac{1}{2} \frac{\Lambda (U - \rho^{\text{total}})}{\Gamma \xi \rho^{\text{total}} - \Gamma - \Lambda} \quad (4.48)$$

$$\rho^- = -\frac{S}{2} + \frac{\rho^{\text{total}}}{2} - \frac{1}{2} \frac{\Lambda (U - \rho^{\text{total}})}{\Gamma \xi \rho^{\text{total}} - \Gamma - \Lambda} \quad (4.49)$$

Sur réseau carré, bien que le changement de variable ne soit pas linéaire, nous pouvons tout de même utiliser l'algèbre linéaire en l'écrivant de la façon suivante :

$$\begin{pmatrix} U_{\text{asym}} \\ S_x \\ S_y \\ \rho^{\text{total}} \\ U \end{pmatrix} = \underbrace{\begin{pmatrix} 1 & -1 & 1 & -1 & 0 \\ 1 & 0 & -1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & -1 & 0 \\ 1 & 1 & 1 & 1 & 1 \\ 1 & 1 & 1 & 1 & -\phi \end{pmatrix}}_N \begin{pmatrix} \rho^E \\ \rho^S \\ \rho^O \\ \rho^N \\ \rho^C \end{pmatrix} \quad (4.50)$$

avec $\phi = \frac{1}{2} \sqrt{\left(\left(1 + \frac{\Gamma}{\Lambda} (1 - \frac{3}{2} \xi \rho^{\text{total}}) \right)^2 + 2 \xi \frac{\Gamma}{\Lambda} \rho^{\text{total}} \right)} + \frac{\Gamma}{\Lambda} (1 - \frac{3}{2} \xi \rho^{\text{total}}) - 1$.

Le changement de variable inverse est bien défini car le déterminant de N est non nul pour les valeurs physiquement acceptables (c'est-à-dire positives ou nulles) de ϕ :

$$\det(N) = -8(\phi + 1) \quad (4.51)$$

et il s'écrit :

$$\rho^C = \frac{\rho^{\text{total}} - U}{1 + \phi} \quad (4.52)$$

$$\rho^E = \frac{U_{\text{asym}}}{4} + \frac{S_x}{2} + \frac{1}{4} \frac{1}{1 + \phi} (\phi \rho^{\text{total}} + U) \quad (4.53)$$

$$\rho^S = -\frac{U_{\text{asym}}}{4} + \frac{S_y}{2} + \frac{1}{4} \frac{1}{1 + \phi} (\phi \rho^{\text{total}} + U) \quad (4.54)$$

$$\rho^O = \frac{U_{\text{asym}}}{4} - \frac{S_x}{2} + \frac{1}{4} \frac{1}{1 + \phi} (\phi \rho^{\text{total}} + U) \quad (4.55)$$

$$\rho^N = -\frac{U_{\text{asym}}}{4} - \frac{S_y}{2} + \frac{1}{4} \frac{1}{1 + \phi} (\phi \rho^{\text{total}} + U) \quad (4.56)$$

pour l'automate cellulaire avec cellules polarisées allongées; pour l'automate cellulaire sans allongement des cellules, il suffit de remplacer ξ par 0 (alors $\phi = \frac{\Gamma}{\Lambda}$).

4.3.3.3 Première échelle de temps : atteinte rapide de l'équilibre local

Cherchons la cinétique des quantités que nous venons d'introduire, d'abord pour les modèles unidimensionnels. Pour cela, reprenons les équations d'évolution de ρ^C , ρ^- et ρ^+ , (4.18), (4.23) et (4.24), en négligeant les termes d'ordres 1 et supérieurs en a :

$$\partial_t \rho^- = \frac{\Gamma}{2} \rho^C [1 - \xi (\rho^C + \rho^+ + \rho^-)] - \Lambda \rho^- + \mathcal{O}(a) \quad (4.57)$$

$$\partial_t \rho^+ = \frac{\Gamma}{2} \rho^C [1 - \xi (\rho^C + \rho^+ + \rho^-)] - \Lambda \rho^+ + \mathcal{O}(a) \quad (4.58)$$

$$\partial_t \rho^C = \Lambda (\rho^+ + \rho^-) - \Gamma \rho^C [1 - \xi (\rho^C + \rho^+ + \rho^-)] + \mathcal{O}(a) \quad (4.59)$$

Nous retrouvons la conservation locale de la densité totale de cellules ρ^{total} (à l'ordre 1 en a près) en sommant ces trois équations :

$$\frac{\partial \rho^{\text{total}}}{\partial t} = \partial_t [\rho^C + \rho^+ + \rho^-] = 0 + \mathcal{O}(a). \quad (4.60)$$

Ensuite, l'équation d'évolution de $S(x, t)$ se déduit en prenant la différence de celles de ρ^+ et de ρ^- :

$$\partial_t S(x, t) = \partial_t [\rho^+ - \rho^-] = -\Lambda (\rho^+ - \rho^-) + \mathcal{O}(a) = -\Lambda S(x, t) + \mathcal{O}(a) \quad (4.61)$$

donc S relaxe exponentiellement vers 0, avec la durée caractéristique finie $1/\Lambda$.

Pour U :

$$\begin{aligned} \partial_t U &= \partial_t \left[\rho^+ + \rho^- - \frac{\Gamma}{\Lambda} \rho^C (1 - \xi (\rho^C + \rho^+ + \rho^-)) \right] \\ &= - \left[\Lambda + \Gamma (1 - \xi (\rho^C + \rho^+ + \rho^-)) \right] \left(\rho^+ + \rho^- - \frac{\Gamma}{\Lambda} \rho^C (1 - \xi (\rho^C + \rho^+ + \rho^-)) \right) + \mathcal{O}(a) \\ &= - \left[\Lambda + \Gamma (1 - \xi (\rho^C + \rho^+ + \rho^-)) \right] U + \mathcal{O}(a) \\ &= - \underbrace{\left[\Lambda + \Gamma (1 - \xi \rho^{\text{total}}) \right]}_{>0} U + \mathcal{O}(a) \end{aligned} \quad (4.62)$$

nous pouvons aussi conclure à une relaxation exponentielle vers 0, avec la durée caractéristique finie $1/[\Lambda + \Gamma(1 - \xi \rho^{\text{total}})]$, qui est inférieure ou égale à la durée caractéristique de relaxation de S .

Sur réseau carré, les résultats sont similaires. En sommant l'équation (4.26), les trois équations qui s'en déduisent par symétrie et l'équation (4.28), nous retrouvons la conservation locale de la densité totale de cellules ρ^{total} (à l'ordre 1 en a près) :

$$\frac{\partial \rho^{\text{total}}}{\partial t} = \partial_t [\rho^C + \rho^E + \rho^N + \rho^O + \rho^S] = 0 + \mathcal{O}(a). \quad (4.63)$$

Par soustraction, nous obtenons :

$$\partial_t S_x(x, y, t) = \partial_t [\rho^E - \rho^O] = -\Lambda (\rho^E - \rho^O) + \mathcal{O}(a) = -\Lambda S_x(x, y, t) + \mathcal{O}(a) \quad (4.64)$$

donc $t \mapsto S_x(x, y, t)$ relaxe exponentiellement vers 0, avec la durée caractéristique finie $1/\Lambda$. De même par symétrie pour S_y .

Toujours par combinaison linéaire des équations d'évolution :

$$\partial_t U_{\text{asym}}(x, y, t) = \partial_t [\rho^E - \rho^S + \rho^O - \rho^N] = - \left(1 - \xi \frac{\Gamma \rho^C}{\Lambda} \right) \Lambda U_{\text{asym}} + \mathcal{O}(a) \quad (4.65)$$

donc, à condition que $\xi\rho^C < 2\frac{\Lambda}{\Gamma}$, $t \mapsto U_{\text{asym}}(x, y, t)$ relaxe exponentiellement vers 0. Dans une région pauvre en cellules, la condition est vérifiée et la durée caractéristique de relaxation de U_{asym} est, à la limite où la concentration de cellules tend vers 0 (alors $\rho^C \rightarrow 0$ aussi), la même que celle de S_x et que celle de S_y , à savoir $1/\Lambda$. Cependant, dans une région riche en cellules, et pour certaines valeurs des paramètres Λ et Γ , il se peut que U_{asym} ne relaxe pas vers 0 et que l'automate cellulaire reste localement hors de l'équilibre. Pour le modèle où les cellules polarisées ne sont pas allongées, l'équation de relaxation de U_{asym} est la même, mais avec $\xi = 0$, donc la relaxation vers 0 est systématique, même quand la concentration de cellules est élevée, avec la durée caractéristique finie $1/\Lambda$.

Enfin, l'équation d'évolution de U pour le modèle à cellules polarisées allongées est :

$$\partial_t U(x, y, t) = -\frac{1}{\tau}U(x, y, t) + \mathcal{O}(a) \quad (4.66)$$

où la durée τ est définie par :

$$\frac{1}{\tau} = \frac{2\Lambda(2\Lambda + 3\Gamma)}{3(2\Lambda + 3\xi\rho_{\text{eq}}^C\Gamma)} + \frac{2\Lambda + 3\xi\rho_{\text{eq}}^C\Gamma}{6} - \xi \frac{\Gamma(2\Lambda + 3\xi\rho_{\text{eq}}^C\Gamma)}{2(2\Lambda + \xi\rho_{\text{eq}}^C\Gamma + 2\Gamma)}U \quad (4.67)$$

où ρ_{eq}^C est la valeur d'équilibre de ρ^C , donnée par (4.42). Ici encore, dans une région pauvre en cellules, la cinétique est celle d'une relaxation et la durée caractéristique de relaxation de U vaut, à la limite où la concentration de cellules tend vers 0, $1/(\Gamma + \Lambda)$. Cependant, dans une région riche en cellules, et pour certaines valeurs des paramètres Λ et Γ , il se peut que U ne relaxe pas vers 0 et que l'automate cellulaire reste localement hors de l'équilibre. Pour le modèle où les cellules polarisées ne sont pas allongées, l'équation de relaxation de U est la même, mais avec $\xi = 0$, et s'écrit :

$$\partial_t U(x, y, t) = -(\Gamma + \Lambda)U(x, y, t) + \mathcal{O}(a) \quad (4.68)$$

donc la relaxation vers 0 est systématique, avec la durée caractéristique finie $1/(\Gamma + \Lambda)$.

4.3.3.4 Approximation quasi-statique

Notre but final est d'étudier l'évolution de la population entière de cellules lorsqu'elle envahit l'espace sur des échelles de longueur L beaucoup plus grandes que la taille d'une cellule, donc sur des échelles de temps de l'ordre de L^2 (avec un exposant 2 car, en l'absence de biais dans le déplacement des cellules ou d'advection, la distance atteinte par les cellules augmente seulement comme la racine carrée de la durée, comme dans la diffusion). Par conséquent, nous allons, dans le reste de ce chapitre, faire l'approximation que les quantités à relaxation rapide S , U , etc. atteignent instantanément leur valeur d'équilibre de manière à dégager une équation d'évolution approchée, mais plus simple, pour la seule quantité ρ^{total} .

Expliquons d'abord le principe de cette approximation dans un cas plus simple. Soit une observable $t \mapsto f(t)$ qui relaxe rapidement, c'est-à-dire avec la durée caractéristique finie τ , vers son niveau d'équilibre. On suppose qu'elle est soumise à un forçage $g(t)$ borné, qui varie avec la durée caractéristique longue $L^2\tau$. En termes mathématiques :

$$\frac{df(t)}{dt} = -\frac{1}{\tau}f(t) + g(t) \quad (4.69)$$

tandis que $\frac{1}{g} \frac{dg}{dt}$ est de l'ordre de $\frac{1}{L^2\tau}$. Faisons le changement d'échelle de temps suivant :

$$\begin{cases} \tilde{t} = \frac{t}{L^2} \iff t = L^2\tilde{t} \\ \tilde{f}(\tilde{t}) = f(t) \\ \tilde{g}(\tilde{t}) = g(t) \end{cases} \quad (4.70)$$

de sorte que $\frac{1}{\tilde{g}} \frac{d\tilde{g}}{d\tilde{t}}$ soit de l'ordre de $1/\tau$ (donc fini à la limite où $L \rightarrow +\infty$). La conséquence pour f est alors :

$$\frac{df(\tilde{t})}{d\tilde{t}} = -\frac{L^2}{\tau} \tilde{f}(\tilde{t}) + L^2 \tilde{g}(\tilde{t}) \quad (4.71)$$

et nous allons montrer que le terme du membre de gauche est négligeable devant les deux autres, ce qui mènera à l'approximation quasi-statique

$$\tilde{f}(\tilde{t}) \approx \tau \tilde{g}(\tilde{t}) \iff f(t) \approx \tau g(t). \quad (4.72)$$

Pour cela, résolvons l'équation (4.71) par la méthode de la variation de la constante. Il vient :

$$\tilde{f}(\tilde{t}) = L^2 \int_0^{\tilde{t}} e^{L^2 \frac{\tilde{t}' - \tilde{t}}{\tau}} \tilde{g}(\tilde{t}') d\tilde{t}' + A e^{-L^2 \frac{\tilde{t}}{\tau}} \quad (4.73)$$

où A est une constante d'intégration, ou encore, en posant $u = L^2 \frac{\tilde{t}' - \tilde{t}}{\tau} \iff \tilde{t}' = \tilde{t} + \frac{\tau}{L^2} u$:

$$\tilde{f}(\tilde{t}) = \tau \int_{-L^2 \frac{\tilde{t}}{\tau}}^0 e^u \tilde{g} \left(\tilde{t} + \frac{\tau}{L^2} u \right) du + A e^{-L^2 \frac{\tilde{t}}{\tau}}. \quad (4.74)$$

À cause du facteur e^u dans l'intégrale, \tilde{g} étant borné, les contributions non négligeables à celle-ci sont celles pour lesquelles u est proche de 0. En ce cas, nous pouvons remplacer $\tilde{g}(\tilde{t} + \frac{\tau}{L^2} u)$ par son développement de Taylor :

$$\tilde{g} \left(\tilde{t} + \frac{\tau}{L^2} u \right) = \tilde{g}(\tilde{t}) + \frac{\tau}{L^2} u \frac{d\tilde{g}}{d\tilde{t}}(\tilde{t}) + \mathcal{O} \left(\frac{u^2}{L^4} \frac{d^2\tilde{g}}{d\tilde{t}^2}(\tilde{t}) \right) \quad (4.75)$$

où $\frac{d\tilde{g}}{d\tilde{t}}(\tilde{t})$ et $\frac{d^2\tilde{g}}{d\tilde{t}^2}(\tilde{t})$ sont du même ordre en L que $\tilde{g}(\tilde{t})$; il n'y a pas de dépendance en L cachée. On peut donc réécrire ce développement

$$\tilde{g} \left(\tilde{t} + \frac{\tau}{L^2} u \right) = \tilde{g}(\tilde{t}) \left[1 + \mathcal{O} \left(\frac{1}{L^2} \right) \right] \quad (4.76)$$

d'où

$$\int_{-L^2 \frac{\tilde{t}}{\tau}}^0 e^u \tilde{g} \left(\tilde{t} + \frac{\tau}{L^2} u \right) du = \tilde{g}(\tilde{t}) \left[1 - e^{-L^2 \frac{\tilde{t}}{\tau}} + \mathcal{O} \left(\frac{1}{L^2} \right) \right]. \quad (4.77)$$

Ainsi, à tout instant $\tilde{t} > 0$, au voisinage de $L = +\infty$,

$$\tilde{f}(\tilde{t}) = \tau \tilde{g}(\tilde{t}) \left[1 + \mathcal{O} \left(\frac{1}{L^2} \right) + \mathcal{O} \left(e^{-L^2 \frac{\tilde{t}}{\tau}} \right) \right] \quad (4.78)$$

d'où, au voisinage de $L = +\infty$ et de $t = +\infty$,

$$f(t) = \tau g(t) \left[1 + \mathcal{O} \left(\frac{1}{L^2} \right) + \mathcal{O} \left(e^{-\frac{t}{\tau}} \right) \right]. \quad (4.79)$$

Cette écriture nous permet de voir que l'approximation quasi-stationnaire consiste à négliger d'une part des termes de l'ordre de $1/L^2$ (où L est l'échelle de longueur de l'espace envahi par les cellules tumorales), qui ne relaxent pas (ou pas toujours) vers 0, et des termes finis en L , mais qui relaxent vers 0 avec la durée caractéristique finie τ .

4.3.3.5 Deuxième échelle de temps : relaxation lente par diffusion

Reprenons l'équation d'évolution de la concentration locale de cellules ρ^{total} , et cherchons à aller au-delà de l'approximation qui a mené à (4.60) ou à (4.63). Négliger les termes en a et en a^2 dans cette équation revient à négliger les termes à dérivée spatiale, donc à considérer une case du réseau ou une petite région comme isolée, d'où la conservation parfaite de la concentration de cellules dans cette approximation. En les prenant en compte, nous allons construire une équation (approchée) qui modélise la migration des cellules des régions riches en cellules vers les régions pauvres, selon une sorte de diffusion avec un coefficient de diffusion effectif qui dépend de la concentration locale de cellules. Par symétrie (invariance sous le renversement des axes des x ou des y), nous nous attendons à ce que la somme des termes en a soit nulle, donc nous faisons d'emblée le calcul à l'ordre a^2 inclus, et c'est aussi pourquoi nous utilisons l'analogie avec la diffusion plutôt qu'avec l'advection ou avec un front d'invasion.

Le point de départ du calcul consiste à calculer la superposition des équations d'évolution de ρ^C , ρ^+ et ρ^- (ou ρ^C , ρ^E , ρ^N etc. sur réseau carré), c'est-à-dire (4.18), (4.23) etc., en conservant cette fois les termes d'ordre a et a^2 (et en négligeant toujours ceux d'ordre a^3 et au-delà). Nous ne donnons pas ici le détail du calcul, qui gagne à être fait avec un logiciel de calcul formel comme Maxima ou Maple, mais il est clair que la structure du résultat est la suivante :

$$\partial_t \rho^{\text{total}} = A a + B a^2 + \mathcal{O}(a^3) \quad (4.80)$$

où A et B sont des sommes de termes faisant intervenir les concentrations ρ^C , ρ^+ et ρ^- (ou ρ^C , ρ^E , ρ^N etc.). Dans chaque terme de A , il y a une dérivée première par rapport aux coordonnées spatiales et, dans chaque terme de B , il y a soit une dérivée seconde par rapport aux coordonnées spatiales (∂_{xx} ou ∂_{xy} ou ∂_{yy}), soit le carré d'une dérivée première par rapport aux coordonnées spatiales.

Ensuite, nous remplaçons, dans l'expression obtenue, les concentrations ρ^C , ρ^+ etc. par leurs expressions en fonction de ρ^{total} , d'une part, et de U , S etc. dans l'approximation quasi-statique d'autre part. Pour ces dernières, nous avons besoin des équations d'évolution à l'ordre a inclus de U , S etc., donc d'aller au-delà des développements (4.61), (4.62) etc. Ainsi, (4.80) se réécrit

$$\partial_t \rho^{\text{total}} = A a + B a^2 + \mathcal{O}(a^3) \quad (4.81)$$

où A et B s'expriment désormais en fonction de ρ^{total} , U , S etc. Après réarrangement, nous trouverons que l'équation d'évolution de ρ^{total} qui en résulte est de la forme

$$\partial_t \rho^{\text{total}}(\vec{r}, t) = \vec{\nabla} \left(D \left[\Lambda, \Gamma, \rho^{\text{total}}(\vec{r}, t) \right] \vec{\nabla} \left[\rho^{\text{total}}(\vec{r}, t) \right] \right) \quad (4.82)$$

et nous discuterons plus loin de la quantité D .

Calcul en 1D Les équations d'évolution de $S(x, t)$ et $U(x, t)$ (4.61) et (4.62) se complètent en :

$$\begin{cases} \frac{\partial S}{\partial t}(x, t) = -\Lambda S(x, t) + h_S(x, t) + \mathcal{O}(a^3) \\ \frac{\partial U}{\partial t}(x, t) = -[\Lambda + \Gamma(1 - \xi \rho^{\text{total}})] U(x, t) + h_U(x, t) + \mathcal{O}(a^3) \end{cases} \quad (4.83)$$

où les $h_{U/S}$ représentent les termes d'ordre 1 en a du $DL_2^a(\partial_t S/U(x, y, t))$. Alors, d'après l'approximation quasi-stationnaire, en considérant h_U et h_S comme des termes de forçage dont la durée d'évolution est grande par rapport à 1 :

$$\begin{cases} S^\tau(x, t) \approx \frac{1}{\Lambda} h_S(x, t) \\ U^\tau(x, t) \approx \frac{1}{\Lambda + \Gamma(1 - \xi \rho^{\text{total}})} h_U(x, t). \end{cases} \quad (4.84)$$

Donc, dans cette approximation, S et U sont d'ordre 1 en a , et ne contribuent de façon non négligeable que dans le terme Aa de l'équation (4.81). Dit autrement, dans le terme Ba^2 de cette même équation, on peut remplacer S et U par 0.

Calcul en 2D Les équations d'évolution de U , S_x , S_y et U_{asym} prises au rang 1 inclus en a de leur développement de Taylor s'écrivent :

$$\begin{cases} \partial_t U(x, y, t) = -\frac{1}{\tau_1^U} U(x, y, t) \left[1 + \frac{\tau_1^U}{\tau_2^U} U(x, y, t) \right] + h_U(x, y, t) + \mathcal{O}(a^3) \\ \partial_t U_{\text{asym}}(x, y, t) = -\Lambda \left(1 - \xi \frac{\Gamma}{\Lambda} \frac{\rho^C}{2} \right) U_{\text{asym}}(x, y, t) + h_{U_{\text{asym}}}(x, y, t) + \mathcal{O}(a^3) \\ \frac{\partial S_x}{\partial t}(x, y, t) = -\Lambda S_x(x, y, t) + h_{S_x}(x, y, t) + \mathcal{O}(a^3) \\ \frac{\partial S_y}{\partial t}(x, y, t) = -\Lambda S_y(x, y, t) + h_{S_y}(x, y, t) + \mathcal{O}(a^3) \end{cases} \quad (4.85)$$

où, comme plus haut, les h représentent les termes d'ordre 1 et 2 en a , et où

$$\begin{cases} \tau_1^U = \frac{K}{2} \\ \tau_2^U = \frac{\xi \Lambda \Gamma}{\frac{K}{2} + \Lambda + \Gamma (1 - \frac{3}{2} \xi \rho^{\text{total}})} \geq 0 \iff K \geq \Gamma \end{cases} \quad (4.86)$$

où

$$K = \sqrt{4\Lambda^2 + (8 - 4\xi\rho^{\text{total}})\Gamma\Lambda + (3\xi\rho^{\text{total}} - 2)^2\Gamma^2}$$

qui s'écrit encore

$$K = \sqrt{(2\Lambda + 3\rho^{\text{total}} - 2\Gamma)^2 + 8\Lambda\Gamma}.$$

Nous en déduisons facilement les valeurs de U , U_{asym} , S_x et S_y dans l'approximation quasi-statique, qui est licite au moins quand la concentration totale de cellules ρ^{total} est assez faible pour que les "durées de relaxation" τ_1^U etc. soient strictement positives. Par exemple, dans cette approximation,

$$U_{\text{asym}}^\tau \approx \frac{1}{\Lambda \left(1 - \xi \frac{\Gamma}{\Lambda} \frac{\rho^C}{2} \right)} h_{U_{\text{asym}}}(x, y, t) \quad (4.87)$$

et U est celle des deux solutions de l'équation quadratique suivante qui est proche de $\tau_1^U h_U$:

$$0 = -\frac{1}{\tau_1^U} U(x, y, t) \left[1 + \frac{\tau_1^U}{\tau_2^U} U(x, y, t) \right] + h_U(x, y, t). \quad (4.88)$$

Ici encore, les valeurs de U^τ , U_{asym}^τ , S_x^τ et S_y^τ sont d'ordre a donc n'interviennent pas dans le terme Ba^2 de l'équation (4.81).

4.3.4 Équations de diffusion effectives

Nous arrivons au terme de notre calcul, et donnons ici nos équations d'évolution pour la concentration totale de cellules ρ^{total} seule.

4.3.4.1 Équation de diffusion en 1D

Le calcul exposé au moyen de l'équation (4.80), effectué avec un logiciel de calcul formel, livre un résultat de la forme :

$$\partial_t \rho^{\text{total}}(x, t) = a^2 D_1 \left[\rho^{\text{total}}(x, t), \partial_x \rho^{\text{total}}(x, t) \right] \partial_x \rho^{\text{total}}(x, t) + a^2 D_2 \left[\rho^{\text{total}}(x, t) \right] \partial_{xx} \rho^{\text{total}}(x, t) \quad (4.89)$$

où D_1 et D_2 sont des polynômes.

Un test de la validité de notre calcul consiste à vérifier que

$$D_1 \left[\rho^{\text{total}}(x, t), \partial_x \rho^{\text{total}}(x, t) \right] = \partial_x D_2 \left[\rho^{\text{total}}(x, t) \right] \quad (4.90)$$

ce qui permet d'écrire l'équation d'évolution de ρ^{total} comme une équation de diffusion :

$$\partial_t \rho^{\text{total}}(x, t) = a^2 \partial_x \left(D_2 \left[\tilde{\rho}^{\text{tot}}(x, t) \right] \partial_x \rho^{\text{total}}(x, t) \right). \quad (4.91)$$

Ceci assure que la quantité ρ^{total} est globalement conservée (il n'y a ni création, ni destruction de cellules), ce qui devait forcément être le cas.

Donnons l'expression du coefficient de diffusion effectif de ρ^{total} à 1D pour le modèle où les cellules polarisées sont allongées :

$$\begin{aligned} D_{\text{eff}}^{\text{1D}}(\rho) = & \frac{\Lambda/2 - (1 - \xi\rho)\Upsilon}{\Lambda} \left(\rho\xi \left(\frac{(2\rho\xi - 1)\Gamma\Upsilon}{\Lambda} - 2\Upsilon + \right. \right. \\ & \left. \left. \frac{\rho\xi\Gamma}{\Lambda} \left(-\Upsilon + \Gamma/2 \left(\frac{(1 - \xi\rho)\Gamma}{\Lambda} + 1 \right)^{-1} + \Gamma/2 \right) - 1/2 \frac{(2 - \rho\xi)\Gamma^2}{\Lambda} \right) \right. \\ & \left. \left(\frac{(1 - \xi\rho)\Gamma}{\Lambda} + 1 \right)^{-2} + 2\xi\rho\Upsilon - \Upsilon - (\Gamma/2 - \Upsilon) \left(\frac{(1 - \xi\rho)\Gamma}{\Lambda} + 1 \right)^{-1} \right) \\ & - 1/4 \frac{\Gamma (2\Gamma^2\rho^3\xi^3 - 3\Gamma^2\rho^2\xi^2 - 3\Gamma\Lambda\rho^2\xi^2 + \Gamma^2 + 2\Gamma\Lambda + \Lambda^2) (2\xi\rho\Upsilon - \Lambda - 2\Upsilon)}{(-\rho\xi\Gamma + \Gamma + \Lambda)^3}. \end{aligned} \quad (4.92)$$

Les mêmes étapes exactement mènent au coefficient de diffusion effectif de ρ^{total} à 1D pour le modèle où les cellules ne s'allongent pas :

$$D_{\text{eff}}^{\text{1D}}(\rho) = \Upsilon \frac{\frac{1}{2} + \frac{\Upsilon}{\Lambda}(1 - \xi\rho)(1 - 2\xi\rho)}{1 + \frac{\Lambda}{\Gamma}} \quad (4.93)$$

4.3.4.2 Équation de diffusion en 2D

En deux dimensions d'espace, les étapes du calcul sont les mêmes, mais les expressions sont un peu plus longues, et il y a beaucoup plus de termes à cause de la combinaison des dérivées spatiales par rapport à x et par rapport à y . Le résultat final est de la forme :

$$\partial_t \rho^{\text{total}}(x, y, t) = \partial_x \left(D \left[\Lambda, \Gamma, \rho^{\text{total}}(\vec{r}, t) \right] \partial_x \left[\rho^{\text{total}}(\vec{r}, t) \right] \right) + \partial_y \left(D \left[\Lambda, \Gamma, \rho^{\text{total}}(\vec{r}, t) \right] \partial_y \left[\rho^{\text{total}}(\vec{r}, t) \right] \right) \quad (4.94)$$

avec, pour le coefficient de diffusion effectif de ρ^{total} en 2D pour le modèle où les cellules ne s'allongent pas :

$$D_{\text{eff}}^{\text{2D}}(\rho) = \frac{\Upsilon \frac{1}{2} + \frac{\Upsilon}{\Lambda}(1 - \xi\rho)(1 - 2\xi\rho)}{2 + \frac{\Lambda}{\Gamma}} \quad (4.95)$$

qui n'est positif pour toute densité ρ que si $\Lambda \geq 1/4$ (sinon, il existe une plage de valeurs de ρ où $D_{\text{eff}}^{\text{2D}} < 0$, signe soit que nos approximations sont mauvaises pour cette gamme de paramètres, soit que les cellules forment des agrégats).

Le résultat pour le modèle où les cellules polarisées sont allongées est trop long pour être reproduit ici, mais l'expression que nous avons obtenue peut être facilement manipulée ou tracée sur ordinateur.

4.3.5 Vérification à basse densité

Dans le cas particulier à densité très faible $\rho^{\text{total}} \ll 1$, ou en l'absence d'exclusion ($\xi = 0$), le coefficient de diffusion effectif de la population de cellules devrait être le même que celui d'une seule cellule dans l'automate cellulaire, donné par l'équation (4.5). De fait, si l'on remplace dans l'équation (4.5) les quantités $t_{c \rightarrow e}$, $t_{e \rightarrow c}$ et t_D par Γ , Λ et Υ , on obtient

$$D = \frac{\Upsilon}{d} \frac{\frac{\Upsilon}{\Lambda} + \frac{1}{2}}{1 + \frac{\Lambda}{\Upsilon}} \quad (4.96)$$

qui est bien en accord avec (4.93) et (4.95), et même avec (4.92) même si cela demande un petit calcul.

4.4 Comparaison entre nos résultats numériques et nos résultats analytiques

4.4.1 Calibration des échelles de temps et d'espace

Les modèles analytiques approchés font intervenir le pas du réseau a ; pour faciliter la comparaison avec les simulations, nous choisissons $a = 1$ (c'est ce que nous avons fait implicitement quand nous avons écrit l'équation (4.96) ci-dessus).

Par ailleurs, le choix d'échelle de temps dans ces modèles, et le choix de schéma d'évolution de nos automates cellulaires, ont été faits de sorte qu'en une unité de temps, chaque cellule présente dans le réseau évolue en moyenne une fois. Ce qui explique aussi le succès de la comparaison, équation (4.96), entre coefficients de diffusion dans les automates cellulaires et selon les équations de diffusion approchées, sans qu'il y ait le moindre coefficient d'ajustement.

Il suffira donc à chaque fois de remplacer $t_{c \rightarrow e}$, $t_{e \rightarrow c}$ et t_D par Γ , Λ et Υ et vice versa.

4.4.2 Comparaison des profils de densité dans l'état stationnaire entre source et puits

L'état stationnaire entre source et puits est une situation où les calculs analytiques sont plus simples, puisque la concentration de cellules ρ ne dépend pas du temps, que le cas de l'invasion de l'espace libre que nous verrons plus loin. En effet, dans ce cas, l'équation d'évolution de ρ (4.82) devient :

$$\partial_x (D_{\text{eff}} [\rho(x, t)] \partial_x \rho(x, t)) = 0 \quad (4.97)$$

que ce soit en une ou en deux dimensions d'espace, car ρ ne dépend pas de y à cause de l'invariance par translation dans la direction y . L'équation précédente est en fait une équation différentielle ordinaire, beaucoup plus facile à résoudre analytiquement que (4.82). En intégrant une fois, on trouve qu'il existe une constante A telle que

$$D_{\text{eff}}(\rho) d\rho = A dx \quad (4.98)$$

et il ne reste plus qu'à intégrer chaque membre pour trouver x en fonction de ρ et de deux constantes d'intégration, A et B . On peut alors tracer le profil de densité $x \mapsto \rho(x)$ en traçant la courbe de $\rho \mapsto x(\rho)$. Par exemple, pour le modèle où les cellules ne sont jamais allongées,

$$\frac{1}{6t_{e \rightarrow c}} [(4\rho^3 - 9\rho^2 + 6\rho)t_D + 3t_{e \rightarrow c} \rho] = Ax + B \quad (4.99)$$

(qui est valable en une ou deux dimensions d'espace). Pour le modèle à cellules polarisées allongées, l'expression est beaucoup plus longue mais s'obtient sans difficulté.

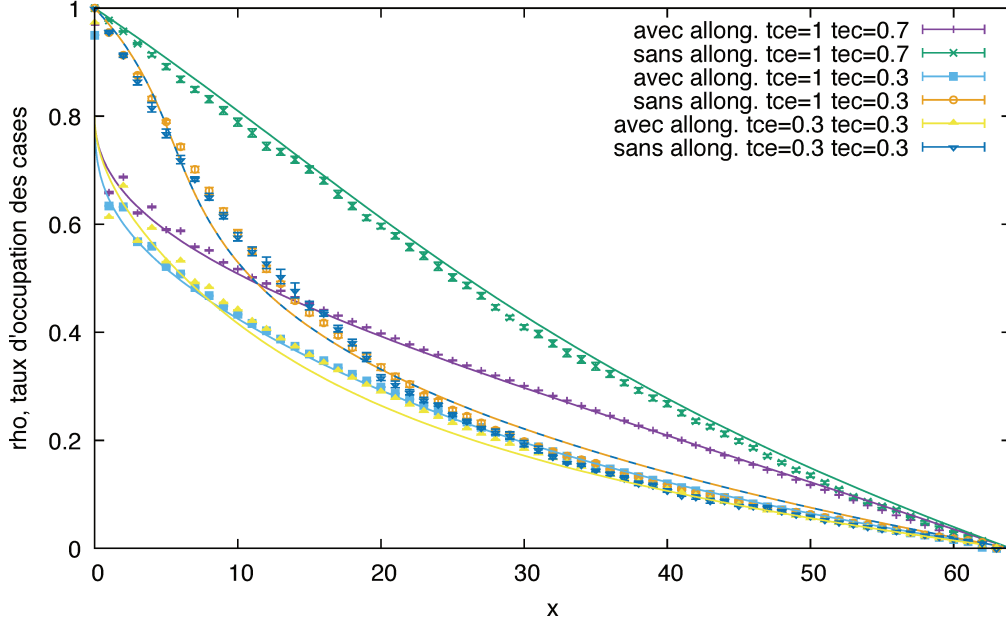


FIGURE 4.17 – Mêmes profils de concentration de cellules stationnaires $\rho_{st}(r, t)$ tirés des simulations (points avec barres d’erreur) mis en perspective avec les figures du 4.14, mais superposés aux prédictions de nos approximations analytiques (courbes).

Si la source de cellules est en $x = 0$ et le puits en $x = L$, les conditions aux bords qui fixent les deux constantes d’intégration A et B sont en principe $x(\rho = 1) = 0$ (puisque par définition la source fournit une cellule à chaque site libre ce qui maintient une densité constante à un au point $x = 0$) et $x(\rho = 0) = L$ (densité nulle au niveau du puits en $x = L$). Pour le modèle où les cellules ne sont jamais allongées, la figure 4.17 montre la comparaison des données de simulation de l’automate cellulaire en deux dimensions d’espace (déjà vues figure 4.14) avec la solution analytique (4.99) pour ces conditions aux bords. On constate un très bon accord, pour l’ensemble des combinaisons de paramètres $(t_{c \rightarrow e}, t_{e \rightarrow c})$ testées (avec toujours $t_D = 1 - t_{e \rightarrow c}$), et ce sans aucun ajustement. L’écart entre résultats de l’automate cellulaire et courbes analytiques est dû aux approximations que nous avons faites ; l’approximation qui cause l’erreur la plus grande est sans doute celle qui consiste à négliger les corrélations entre occupations de cases du réseau mitoyennes (approximation de champ moyen).

Pour les automates cellulaires où les cellules polarisées sont allongées, la comparaison directe (toujours en deux dimensions d’espace) est moins bonne. On constate que la concentration de cellules chute brutalement d’une valeur très proche de 1, dans le réservoir source de cellules en $x = 0$, à une valeur entre 0,6 et 0,7 sur les cases du réseau qui jouxtent la source, en $x = 1$. (La densité n’est pas exactement égale à 1 dans le réservoir à cause des cellules de ce réservoir qui sont polarisées dans la direction x , donc étendues sur deux cases en $x = 0$ et en $x = 1$, et qui ne contribuent plus que pour 1/2 à la densité dans la colonne de cases $x = 0$). Il s’agit d’un effet discret dû au réseau et difficile à prendre en compte avec nos techniques analytiques. Pour le prendre en compte de manière au moins grossière, nous choisissons, dans le modèle analytique, les conditions aux bords $x(\rho = 0,8) = 0$ (disons une somme de cellules ayant une densité égale à 1 en grande proportion et des cellules occupant une densité égale à 1/2 seulement en moindre proportion, d’après les simulations, comme si la densité dans la source de cellules n’était pas 1 mais 0,8 cette fois-ci) et $x(\rho = 0) = L$. À ce moment-là, la comparaison entre les données de simulation des automates cellulaires et la solution analy-

tique de (4.98) est tout à fait satisfaisante — là encore, pour l'ensemble des combinaisons de paramètres $(t_{c \rightarrow e}, t_{e \rightarrow c})$ testées (avec toujours $t_D = 1 - t_{e \rightarrow c}$), et ce sans aucun ajustement.

Par ailleurs, la figure 4.17 nous permet de bien mesurer la différence entre modèles avec et sans allongement des cellules polarisées. Si, dans tous les cas, le profil de densité s'écarte très notablement d'un segment de droite (nous sommes loin du résultat, dit de "diffusion linéaire", prédit par la loi de Fick pour la diffusion de matière, ou par la loi de Fourier pour la diffusion de la chaleur), on constate aussi que la forme de ce profil est fortement affectée par l'allongement des cellules polarisées. Ce qui démontre que ne pas prendre cet effet biologique en compte restreint la fiabilité ou la précision des modèles de prédiction de l'invasion tumorale. Une différence qualitative assez notable entre les deux modèles est aussi que le profil de densité ne dépend que de $t_{e \rightarrow c}$ pour le modèle sans allongement, alors que les *deux* paramètres $t_{c \rightarrow e}$ et $t_{e \rightarrow c}$ jouent sur le profil dans le modèle à cellules polarisées allongées.

4.4.3 Comparaison des profils de densité lors de l'invasion à partir d'un sphéroïde

Voyons maintenant un cas non stationnaire, proche de la situation d'intérêt pour le problème médical de l'invasion du cerveau par les cellules tumorales d'un gliome. Pour cela, nous reprenons les conditions initiales (et les données de simulation) de la figure 4.11, et nous leur superposons, ici encore sans aucun ajustement, la solution de l'équation de diffusion (4.82) pour les mêmes conditions initiales, à savoir :

$$\rho^{\text{total}}(r, 0) = \begin{cases} 1 & \text{si } 0 \leq r \leq 5 \\ 0 & \text{si } r > 5 \end{cases} \quad (4.100)$$

où nous avons utilisé la simplification qu'apporte la symétrie radiale : ρ ne dépend que de t et de la distance r au centre du disque de cellules initial, donc (4.82) se réécrit

$$\partial_t \rho(r, t) = \frac{1}{r} \partial_r (r D_{\text{eff}}[\rho(r, t)] \partial_r \rho(r, t)). \quad (4.101)$$

La solution analytique de l'équation (4.101) ne pouvant être facilement obtenue, nous avons utilisé les techniques de résolution numérique approchée exposées au chapitre précédent. Un logiciel de calcul formel comme Maple (commercial) permet d'obtenir directement des tables de valeurs de $\rho(r, t)$ pour $r \geq 0$ et $t \geq 0$ à partir de l'expression analytique du coefficient de diffusion ; on peut également utiliser un logiciel libre et gratuit, par exemple la bibliothèque de Python appelée Fipy. La condition au bord en $r = 0$ est imposée par la symétrie radiale : $\partial_r \rho(0, t) = 0$ à tout instant t . L'autre bord est en principe situé en $r = +\infty$. Pour faciliter la résolution sur ordinateur, nous avons utilisé la condition au bord $\rho(r_{\text{max}}, t) = 0$ où $r_{\text{max}} = 5 + t_{\text{max}} + 3$, c'est-à-dire la distance maximale au centre du disque initial qu'une cellule partie du bord du disque initial (en $r = 5$) puisse atteindre pendant la durée t_{max} de simulation de l'invasion (sur la figure 4.18, $t_{\text{max}}=60$), plus la marge de sécurité.

La correspondance entre nos résultats de simulations de l'automate cellulaire à cellules polarisées allongées sur réseau carré et les solutions numériques de l'équation (4.101) est montrée figure 4.18. Même si elle n'est pas parfaite, il est remarquable que l'accord soit bon sans aucun ajustement et pour toutes les valeurs des paramètres $t_{c \rightarrow e}$ et $t_{e \rightarrow c}$ et à toutes les dates. La discontinuité de la densité dans les régions très riches en cellules, due au caractère discret du réseau, qui nous a conduit à introduire la densité effective 0,8 dans la situation stationnaire entre source et puits, est présente ici aussi. Le fait que nous n'avons rien entrepris pour la prendre en compte, même grossièrement, dans le modèle analytique explique l'accord moins bon que dans la figure 4.17.

Par ailleurs, négliger les corrélations spatiales (approximation de champ moyen) limite aussi cet accord. Pour mieux nous en rendre compte, examinons plus en détail la région de l'espace où la concentration de cellules est faible (celle qui est loin du disque initialement plein de cellules). Dans cette région, les cellules, rares, interagissent beaucoup moins que près du centre, donc l'approximation de champ moyen devrait être meilleure. La figure 4.19 montre que c'est le cas : l'accord est excellent (aux incertitudes près). Or cette région est aussi la région où la détection des cellules tumorales infiltrées (loin du cœur de la tumeur) est la plus difficile et la plus cruciale pour prévenir les récurrences de la tumeur, donc il est particulièrement intéressant que notre modèle analytique y soit précis.

4.5 Conclusions

Notre but est atteint : nous avons construit un modèle de cellules tumorales qui se polarisent, s'allongent pour se polariser, et nous avons établi une formule analytique simple et "prête à l'emploi" (sous la forme d'une équation de diffusion non linéaire) pour en tirer des prédictions à comparer aux données biologiques et cliniques. Les logiciels disponibles couramment sont capables de produire des courbes de répartition des cellules tumorales, en quelques dizaines de secondes, à partir des expressions analytiques des coefficients de diffusion effectifs, fussent-elles trop longues pour être facilement copiées à la main par un être humain.

Il reste bien sûr beaucoup à faire : étendre nos calculs en trois dimensions, sur d'autres réseaux, voire dans l'espace continu (sans réseau), introduire la variabilité intercellulaire des paramètres comme $t_{c \rightarrow e}$ et $t_{e \rightarrow c}$, comparer nos résultats aux données biologiques et cliniques, ajouter prolifération, mort, environnement désordonné et adhérence aux modèles, aller au delà de l'approximation de champ moyen...

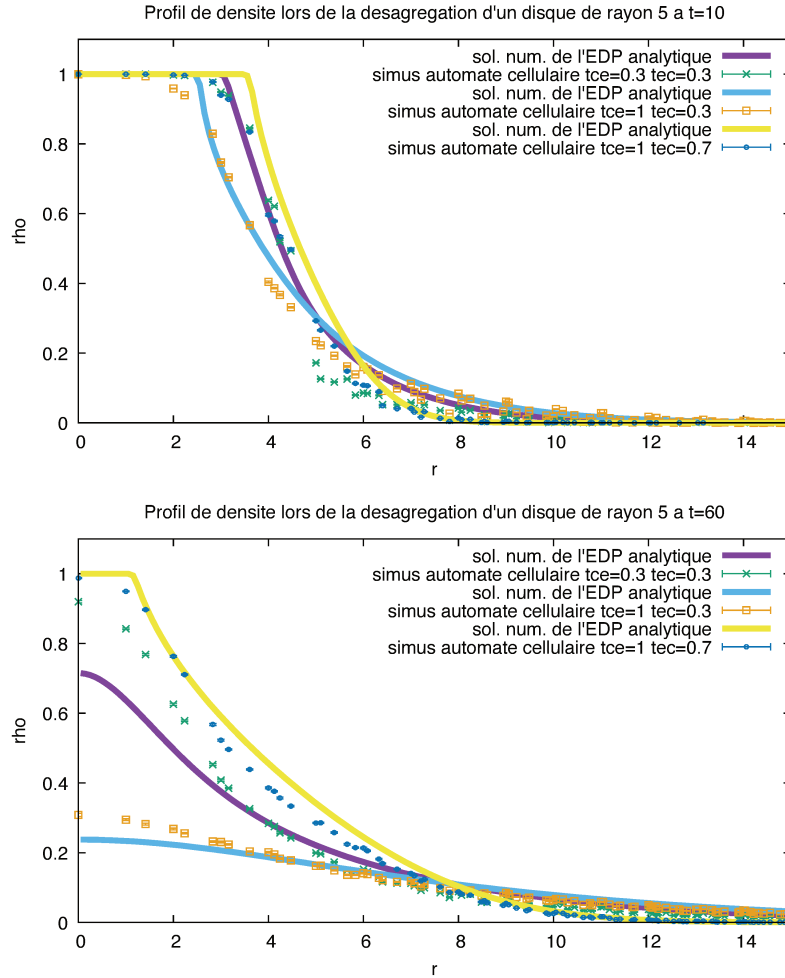


FIGURE 4.18 – Comparaison au modèle analytique des données de la figure 4.11. Les points avec barres d’erreurs sont les profils instantanés de concentration de cellules $\rho(r, t)$ mesurés dans nos simulations de l’automate cellulaire où les cellules polarisées sont allongées, après 10 pas de temps (haut) ou après 60 pas de temps (bas), à partir d’un disque de rayon 5 sites du réseau plein de cellules dans l’état compact, et pour différentes valeurs des paramètres du modèle : $(t_{c \rightarrow e}; t_{e \rightarrow c}) = (0, 3; 0, 3)$, $(t_{c \rightarrow e}; t_{e \rightarrow c}) = (1; 0, 3)$ et $(t_{c \rightarrow e}, t_{e \rightarrow c}) = (1; 0, 7)$ (et $t_D = 1 - t_{e \rightarrow c}$ toujours). Les courbes sont issues de la résolution numérique de l’équation de diffusion de ρ .

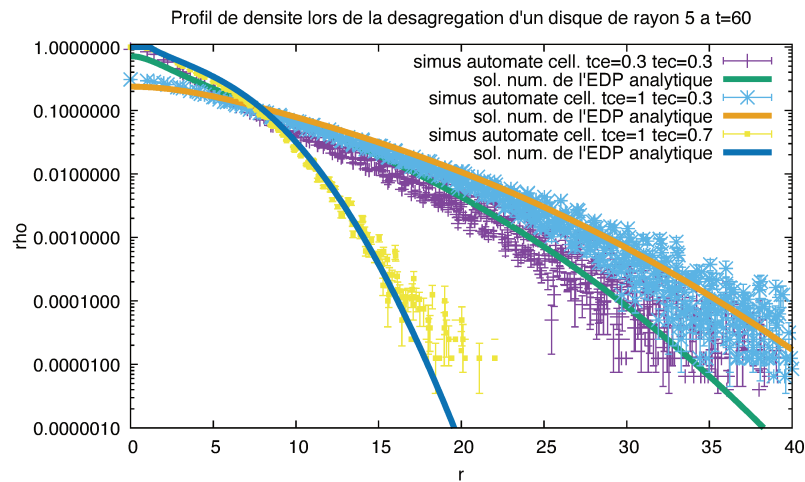


FIGURE 4.19 – Mêmes données que sur la figure 4.18 après 60 pas de temps, tracées en échelle semi-logarithmique pour mettre en valeur l'excellent accord (aux incertitudes près) entre résultats de simulations et résultats de l'approximation analytique dans la région où la concentration de cellules est faible.

Chapitre 5

Conclusions et perspectives

AU cours de ces travaux, nous avons ciblé trois axes de recherche. Le premier était d'exposer l'enjeu du traitement des gliomes de haut grade. Nous avons vu qu'une meilleure connaissance de la position du front meneur (le *Leading-Edge*) de cellules tumorales, présentes au delà du périmètre de la tumeur détectable par imagerie classique, peut augmenter le taux global de survie de 12% (à 2 ans) à 6% (à 5 ans) [DKC⁺16]. Pour ce faire, nous avons identifié la cause de l'infiltration des tissus sains — la migration des cellules tumorales — et avons choisi de séparer deux échelles : une microscopique (la cellule tumorale) et une macroscopique (la tumeur). Sur la première échelle, nous avons conclu que la tumeur ne pouvait se résumer à un amas de cellules tumorales et que comprendre son fonctionnement, c'était comprendre ces acteurs (différents types de populations, matrice extracellulaire encombrée entre autres). Sur la seconde échelle, nous avons appris que la migration cellulaire avait lieu grâce à des mécanismes complexes qui régulent la morphologie et la polarisation de la cellule tumorale en 2D comme en 3D [HTY⁺17]. Parmi eux, nous pourrions citer les protéines de la famille des GTPases Rho comme RhoA responsable de l'adhésion focale et du stress des fibres d'actine qui donne une contraction vers l'arrière à la cellule ; et Rhoc et Cdc42 responsables de la protrusion avant respectivement des lamellipodes et des filopodes de la cellule [SSEN13]. De plus, d'autres études ont montré que ces protéines sont corrélées avec le taux de survie du patient dans le cas du glioblastome multiforme [HTY⁺17]. Nous avons trouvé des études qui mettent en évidence deux types de morphologies que peuvent avoir les cellules impliquées dans la formation d'astrocytomes et de glioblastomes : mésenchymateuse et amiboïde. Elles montrent que ces morphologies sont interchangeable et suggérées par des surexpressions de protéines d'activations comme la FilGAP ou la FLNa (filamine A) [HHT⁺16, HTY⁺17, SM02, Nak13].

Le deuxième axe était, dans cette démarche, de choisir la modélisation mathématique pour comprendre les mécanismes impliqués dans l'invasion cellulaire. Grâce à un tour d'horizon des concepts utilisés depuis le XXème siècle, jusqu'à très récemment, nous avons pu distinguer deux types de modèles : continus et discrets. Nous avons de même analysé les avantages et les inconvénients liés aux méthodes et aux outils des études qui faisaient le pont entre ces visualisations discrètes et continues. Parmi eux, nous avons vu qu'un même modèle prenant en compte des agents qui occupent plusieurs sites peuvent être décrits mathématiquement avec différents réseaux, et avec différentes densités de probabilité. De même, nous avons vu qu'une description analytique approchée est souvent envisagée en commençant par introduire un automate cellulaire stochastique discret qui représente le système, en établissant ensuite les équations maîtresses qui décrivent les interactions entre agents au cours du temps et enfin en passant à la limite du continuum d'espace. Cette approximation fait généralement apparaître

des EDP. Nous avons constaté que même si les agents occupaient plusieurs sites, ils étaient souvent considérés comme des «briques indéformables». Nous avons donc décidé de modéliser les gliomes comme des tumeurs à cellules tumorales déformables.

Le troisième axe était de modéliser mathématiquement la migration des cellules tumorales en tenant compte de la polarisation des cellules migrantes et de leurs changements morphologiques, et d'étudier l'impact de ces deux phénomènes sur la migration collective des cellules. Pour cela, nous avons établi deux automates cellulaires stochastiques discrets avec exclusion, tous deux formulés sur réseaux réguliers en une et en deux dimensions d'espace. Leurs règles reproduisent la dynamique de polarisation des cellules et, pour le deuxième modèle, la dynamique morphologique associée (les cellules non polarisées occupent une case — cas compact (C), les polarisées deux — cas étendu (é)). Nous avons introduit des taux de transitions $t_{e \rightarrow c}$ et $t_{c \rightarrow e}$ qui permettent de paramétrer cette dynamique de transition entre états (é) et état (C) et vice-versa. Nous avons montré que le processus présentait deux régimes : balistique sur des échelles de temps courts, et diffusif sur des échelles de temps longs.

Nous avons d'abord montré grâce à des simulations Monte Carlo que la désagrégation des cellules dans l'espace bidimensionnel est dépendante de ces transitions (é) \longleftrightarrow (C). Ces simulations nous renseignent sur le profil de densité global des cellules au cours du temps en vue d'une confrontation avec des expériences biologiques. Nous avons ensuite introduit une source et un puits à notre système bidimensionnel et nous avons remarqué que dans l'état stationnaire, le profil de concentration était strictement décroissant (sauf au voisinage du réservoir) indépendamment de la transition (C) \rightarrow (é) qui est censée activer le mouvement des cellules, mais aussi indépendamment de l'allongement des cellules. Nous avons enfin constaté que les cellules pouvaient former des embouteillages dans certaines conditions, même sans attraction et sans adhérence.

Nous avons montré que sous des conditions d'approximation quasi-statique, de champ moyen, et de régularité de la fonction ρ^{total} décrivant la concentration globale des cellules, il est possible de trouver une EDP décrivant la diffusion des cellules sur nos automates cellulaires. Nous avons comparé les deux approches (simulations Monte Carlo et approximation analytique) et nous avons montré que l'approximation analytique prédisait la forme des profils de concentration sans être obtenue sur des longs temps d'exécution. Enfin nous avons démontré que, dans les régions où la densité de cellules est faible comme c'est le cas dans les régions où l'invasion des tissus sains par les cellules tumorales a lieu pour les gliomes de haut grade, le profil de densité des cellules prédit avec l'approximation analytique est en excellent accord avec les simulations numériques.

Ces résultats sont encourageants. Ils démontrent que la modélisation mathématique peut apporter une information quasi-instantanée sur la localisation moyenne des cellules au cours du temps, sans avoir introduit un grand nombre de paramètres biologiques. L'ensemble de ces travaux étaient une des pistes de réflexion qu'avait laissé M. AUBERT dans son manuscrit de thèse en 2008 effectué dans l'équipe MSB. Dévoilons à notre tour nos perspectives de travail pour la suite.

Perspectives

Sur des considérations principalement mathématiques, nous avons vu qu'au cours des simulations les cellules pouvaient former des embouteillages de façon purement cinétique. Cet élément est un point à approfondir. Par exemple en établissant un diagramme des phases des aires des agrégats en fonction des taux de transitions $t_{e \rightarrow c}$ et $t_{c \rightarrow e}$. À l'échelle de la tumeur,

même sur un modèle bidimensionnel, ce diagramme pourrait dévoiler les cas où les transitions (é) \longleftrightarrow (C) favorisent l’embouteillage en petits ou en grands agrégats.

Pour l’interface physique-biologie, il serait intéressant de confronter ces modèles avec des expériences où les transitions mésenchymato-amiboïde sont observées. En extrayant la valeur (ou la distribution) des taux de transitions ou en établissant un polynôme qui s’ajuste sur les taux de transitions observés *in vitro*. Une comparaison pourrait alors être effectuée pour connaître dans quel cas (faible ou fort taux de transition) la migration cellulaire est amplifiée.

À ce sujet, des voies prometteuses pour les innovations thérapeutiques germent depuis quelques années pour traiter les tumeurs invasives telles que les gliomes de hauts grades. Les chercheurs observent par exemple le comportement de l’invasion cellulaire en introduisant des inhibiteurs de transitions mésenchymato-amiboïde (NSC23766 et Y27632 par exemple, qui ont un effet sur les protéines de la famille des GTPases Rho pour les cellules U87 de glioblastomes multiformes) [HTY⁺17]. Ils observent aussi la capacité des cellules à traverser une matrice de polymère proches des conditions *in vivo* avec et sans l’effet de ces inhibiteurs — aussi surprenant que cela puisse paraître, suivant le microenvironnement la migration mésenchymateuse a une vitesse moyenne plus lente (0,1-1 $\mu\text{m}/\text{min.}$) que la migration amiboïde (atteignant un maximum de 4 $\mu\text{m}/\text{min.}$). En effet, inhiber les facteurs impliqués dans la déformation du cytosquelette pourrait être une voie pour ralentir la dissémination des cellules [HHT⁺16]. Il faudrait alors quantifier si le taux de survie des patients atteints d’un gliome de haut-grade pourrait être amélioré de façon significative avec ces inhibiteurs. Néanmoins, cette étude devra prendre en compte la difficulté à prédire les transitions mésenchymato-amiboïde, puisqu’elles dépendent de la rugosité du milieu dans lequel les cellules se situent.

Si cette voie s’avère fructueuse, à long terme, nos modèles pourraient accompagner le médecin dans l’évaluation des doses d’inhibiteurs à administrer en fonction peut-être des phénotypes cellulaires trouvés dans une biopsie du patient à traiter. La connaissance de l’affaiblissement ou l’augmentation des taux de transitions permettrait alors de prédire jusqu’où les cellules ont pu migrer sous l’effet d’inhibiteur, se rapprochant pourquoi pas, d’une résection du même type que dans le cas d’une tumeur bénigne, bien encapsulée.

Notons enfin que si nous avons gardé un aspect assez général dans l’étude des cellules tumorales, c’est parce que ces changements morphologiques sont présents chez plusieurs types cellulaires de cancer [VWY⁺15, PRNB10].

Avec beaucoup de précautions, les résultats que nous avons dévoilés dans ce manuscrit pourront ouvrir des pistes dans différents domaines : en oncologie (compréhension du comportement des cellules tumorales ayant des transitions de type mésenchymo-amiboïde comme elles existent chez certaines cellules tumorales), en bactériologie (prise en compte des formes allongées chez les coques, les diplocoques, les coccobacilles, les bacilles et les diplobacilles), à la chimie des polymères (monomères ou dimères) et à la physique des systèmes complexes (particules auto-propulsées).

Bibliographie

- [ABCG07] M AUBERT, M BADOUAL, C CHRISTOV et B GRAMMATICOS : A model for glioma cell migration on collagen and astrocytes. *Journal of The Royal Society Interface*, 5(18):75–83, 2007.
- [ABD13] Gianluca ASCOLANI, Mathilde BADOUAL et Christophe DEROULERS : Exclusion processes : short range correlations induced by adhesion and contact interactions. *Physical Review E*, 87(1):012702, janvier 2013. arXiv : 1210.2492.
- [ABF⁺06] M. AUBERT, M. BADOUAL, S. FÉREOL, C. CHRISTOV et B. GRAMMATICOS : A cellular automaton model for the migration of glioma cells. *Physical Biology*, 3(2):93–100, avril 2006.
- [ADD12] Wolfgang ALT, Andreas DEUTSCH et Graham DUNN : *Dynamics of Cell and Tissue Motion*. Birkhäuser, décembre 2012.
- [ADP⁺14] David AMEISEN, Christophe DEROULERS, Valérie PERRIER, Fatiha BOUHIDEL, Maxime BATTISTELLA, Luc LEGRÈS, Anne JANIN, Philippe BERTHEAU et Jean-Baptiste YUNÈS : Towards better digital pathology workflows : programming libraries for high-speed sharpness assessment of Whole Slide Images. *Diagnostic Pathology*, 9(1):S3, décembre 2014.
- [AGD⁺19] Léo ADENIS, Emilie GONTRAN, Christophe DEROULERS, Basile GRAMMATICOS, Marjorie JUCHAUX, Olivier SEKSEK et Mathilde BADOUAL : Experimental and modeling study of the formation of cell aggregates with differential substrate adhesion [preprint]. *bioRxiv*, août 2019.
- [AJL⁺02] Bruce ALBERTS, Alexander JOHNSON, Julian LEWIS, Martin RAFF, Keith ROBERTS et Peter WALTER : *Molecular Biology of the Cell*, volume 91. Garland Science, 4th édition, 2002.
- [AKB⁺14] Diane J. AUM, David H. KIM, Thomas L. BEAUMONT, Eric C. LEUTHARDT, Gavin P. DUNN et Albert H. KIM : Molecular and cellular heterogeneity : the hallmark of glioblastoma. *Neurosurgical Focus*, 37(6):E11, décembre 2014.
- [AKH⁺08] Stephanie ALEXANDER, Gudrun E. KOEHL, Markus HIRSCHBERG, Edward K. GEISLER et Peter FRIEDL : Dynamic imaging of cancer growth and invasion : a modified skin-fold chamber model. *Histochemistry and Cell Biology*, 130(6):1147–1154, décembre 2008.
- [AP10] Andy AMAN et Tatjana PIOWTOSKY : Cell migration during morphogenesis. *Developmental biology*, 341(1):20–33, 2010.
- [APP⁺12] Davide ALEMANI, Francesco PAPPALARDO, Marzio PENNISI, Santo MOTTA et Vladimir BRUSIC : Combining cellular automata and lattice Boltzmann method to model multiscale avascular tumor growth coupled with nutrient diffusion and immune competition. *Journal of Immunological Methods*, 376(1-2):55–68, février 2012.

- [ARCH11] C APPERT-ROLLAND, J CIVIDINI et H J HILHORST : Frozen shuffle update for a deterministic totally asymmetric simple exclusion process with open boundaries. *Journal of Statistical Mechanics : Theory and Experiment*, 2011(10):P10013, octobre 2011.
- [ATH94] N. ARITA, M. TANEDA et T. HAYAKAWA : Leptomeningeal dissemination of malignant gliomas. Incidence, diagnosis and outcome. *Acta Neurochirurgica*, 126(2-4):84–92, juin 1994.
- [Aub08] Marine AUBERT : *Modélisation de la migration de cellules tumorales : évolution in vitro de sphéroïdes de cellules issues de glioblastomes*. Thèse de doctorat, Université Paris Diderot, 2008.
- [BAB16] Martine BEN AMAR et Carlo BIANCA : Towards a unified approach in the modeling of fibrosis : A review with research perspectives. *Physics of Life Reviews*, 17:61–85, juillet 2016.
- [BDAG10] M. BADOUAL, C. DEROULERS, M. AUBERT et B. GRAMMATICOS : Modelling intercellular communication and its effects on tumour invasion. *Physical Biology*, 7(4):046013, décembre 2010.
- [Bla14] BLAUSEN.COM STAFF : Medical gallery of Blausen Medical 2014. *WikiJournal of Medicine*, 1(2):10, 2014.
- [BLH⁺13] M. Le BERRE, Yan-Jun LIU, J. HU, P. MAIURI, O. BÉNICHOU, R. VOITURIEZ, Y. CHEN et M. PIEL : Geometric friction directs cell migration. *Physical Review Letters*, 111(19):198101, novembre 2013. arXiv : 1310.4129.
- [Boc04] Nino BOCCARA : *Modeling complex systems*. Graduate texts in contemporary physics. Springer, New York, NY, 2004. OCLC : 249567655.
- [BPD01] Nicole BAUMANN et Danielle PHAM-DINH : Biology of Oligodendrocyte and Myelin in the Mammalian Central Nervous System. *Physiological Reviews*, 81(2): 871–927, avril 2001.
- [Bre30] BREASTER JH : The Edwin Smith Surgical Papyrus. *University of Chicago Press*, 46:312–316, 1930.
- [Bro28] Robert BROWN : *A brief account of microscopical observations on the particles contained in the pollen of plants*. [London] : Printed by Richard Taylor, Red Lion Court, Fleet Street, 1828.
- [BRW07] J. BOS, H. REHMANN et A. WITTINGHOFER : GEFs and GAPs : Critical Elements in the Control of Small G Proteins : Cell. *Cell*, 129(5):865–877, 2007.
- [BS12] Ruth E. BAKER et Matthew J. SIMPSON : Models of collective cell motion for cell populations with different aspect ratio : Diffusion, proliferation and travelling waves. *Physica A : Statistical Mechanics and its Applications*, 391(14):3729–3750, juillet 2012.
- [BSB⁺19] M. BILOUS, C. SERDJEBI, A. BOYER, P. TOMASINI, C. POUYPOUDAT, D. BARBOLOSI, F. BARLESI, F. CHOMY et S. BENZEKRY : Quantitative mathematical modeling of clinical brain metastasis dynamics in non-small cell lung cancer. *Scientific Reports*, 9(1):1–13, décembre 2019.
- [BSSS03] Jill S. BARNHOLTZ-SLOAN, Andrew E. SLOAN et Ann G. SCHWARTZ : Relative survival rates and patterns of diagnosis analyzed by time period for individuals with primary malignant brain tumor, 1973–1997. *Journal of Neurosurgery*, 99(3):458–466, septembre 2003.

- [Cas31] CASTIGLIONI, A. : *Histoire de la Medecine*. Payot, Paris, 1931.
- [CD11] Ugo CAVALLARO et Elisabetta DEJANA : Adhesion molecule signalling : not always a sticky business. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 12(3):189–197, mars 2011.
- [CDT⁺05] Yeh-Shiu CHU, Sylvie DUFOUR, Jean Paul THIERY, Eric PEREZ et Frederic PINCET : Johnson-Kendall-Roberts Theory Applied to Living Cells. *Physical Review Letters*, 94(2):028102, janvier 2005.
- [CGGR08] Hugues CHATÉ, Francesco GINELLI, Guillaume GRÉGOIRE et Franck RAYNAUD : Collective motion of self-propelled particles interacting without cohesion. *Physical Review E*, 77(4):046113, avril 2008. arXiv : 0712.2062.
- [CGM02] Ann F. CHAMBERS, Alan C. GROOM et Ian C. MACDONALD : Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nature Reviews Cancer*, 2(8):563–572, août 2002.
- [CGM06] Hugues CHATE, Francesco GINELLI et Raul MONTAGNE : Minimal model for active nematics : quasi-long-range order and giant fluctuations. *Physical Review Letters*, 96(18):180602, mai 2006. arXiv : cond-mat/0603080.
- [CMAS08] Sreenivasa R CHANDANA, Sujana MOVVA, Madan ARORA et Trevor SINGH : Primary Brain Tumors in Adults. *American Family Physician*, 77(10), 2008.
- [CMPT10] M. E. CATES, D. MARENDUZZO, I. PAGONABARRAGA et J. TAILLEUR : Arrested phase separation in reproducing bacteria creates a generic route to pattern formation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(26):11715–11720, juin 2010.
- [CP08] Guillaume CHARRAS et Ewa PALUCH : Blebs lead the way : how to migrate without lamellipodia. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 9(9):730–736, septembre 2008.
- [CT15] Michael E. CATES et Julien TAILLEUR : Motility-induced phase separation. *Annual Review of Condensed Matter Physics*, 6(1):219–244, 2015.
- [CV15] Andrew G CLARK et Danijela Matic VIGNJEVIC : Modes of cancer cell invasion and the role of the microenvironment. *Current Opinion in Cell Biology*, 36:13–22, octobre 2015.
- [DABG09] Christophe DEROULERS, Marine AUBERT, Mathilde BADOUAL et Basil GRAMMATICOS : Modeling tumor cell migration : from microscopic to macroscopic. *Physical Review E : Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics*, 79(3):031917, mars 2009.
- [DD80] W. DÜCHTING et G. DEHL : Spread of cancer cells in tissues : Modelling and simulation. *International Journal of Bio-Medical Computing*, 11(3):175–195, mai 1980.
- [DD05a] Andreas DEUTSCH et Sabine DORMANN : Adhesive Cell Interaction. In Andreas DEUTSCH et Sabine DORMANN, éditeurs : *Cellular Automaton Modeling of Biological Pattern Formation : Characterization, Applications, and Analysis*, Modeling and Simulation in Science, Engineering and Technology, pages 143–159. Birkhäuser Boston, Boston, MA, 2005.
- [DD05b] Andreas DEUTSCH et Sabine DORMANN : *Cellular automaton modeling of biological pattern formation : characterization, applications, and analysis*. Modeling and simulation in science, engineering and technology. Birkhäuser, Boston, Mass., 2005. OCLC : 845660012.

- [DDR^B+16] Christophe DEROULERS, Volodia DANGOULOFF-ROS, Mathilde BADOUAL, Pascale VARLET et Nathalie BODDAERT : Automatic quantification of the microvascular density on whole slide images, applied to paediatric brain tumours. *Diagnostic Pathology*, 2(1), septembre 2016.
- [Der06] C. DEROULERS : *Application de la mécanique statistique à trois problèmes hors d'équilibre : algorithmes, épidémies, milieux granulaires*. Thèse de doctorat, Université Paris 6, 2006.
- [DFGF10] J.W.C. DUNLOP, F.D. FISCHER, E. GAMSJÄGER et P. FRATZL : A theoretical model for tissue growth in confined geometries. *Journal of the Mechanics and Physics of Solids*, 58(8):1073–1087, août 2010.
- [DGD⁺18] Aloys DUFOUR, Emilie GONTRAN, Christophe DEROULERS, Pascale VARLET, Johan PALLUD, Basile GRAMMATICOS et Mathilde BADOUAL : Modeling the dynamics of oligodendrocyte precursor cells and the genesis of gliomas. *PLOS Computational Biology*, 14(3):e1005977, mars 2018.
- [DH05] Dirk DRASDO et Stefan HÖHME : A single-cell-based model of tumor growth in vitro : monolayers and spheroids. *Physical Biology*, 2(3):133, juillet 2005.
- [DH15] Peter DEVREOTES et Alan Rick HORWITZ : Signaling Networks that Regulate Cell Migration. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 7(8):a005959, août 2015.
- [DKC⁺16] Christopher M. DUMA, Brian S. KIM, Peter V. CHEN, Marianne E. PLUNKETT, Ralph MACKINTOSH, Marlon S. MATHEWS, Ryan M. CASSERLY, Gustavo A. MENDEZ, Daniel J. FURMAN, Garrett SMITH, Nathan OH, Chad A. CARAWAY, Ami R. SANATHARA, Robert O. DILLMAN, Azzurra-Sky RILEY, David WEILAND, Lian STEMLER, Ruslana CANNELL, Daniela Alexandru ABRAMS, Alexa SMITH, Christopher M. OWEN, Burton EISENBERG et Michael BRANTZAWADZKI : Upfront boost Gamma Knife “leading-edge” radiosurgery to FLAIR MRI-defined tumor migration pathways in 174 patients with glioblastoma multiforme : a 15-year assessment of a novel therapy. *Journal of Neurosurgery*, 125(Supplement_1):40–49, décembre 2016.
- [DKPS08] P. DIETERICH, R. KLAGES, R. PREUSS et A. SCHWAB : Anomalous dynamics of cell migration. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(2):459–463, janvier 2008.
- [DLR⁺19] Gilles R DAGENAIS, Darryl P LEONG, Sumathy RANGARAJAN, Fernando LANAS, Patricio LOPEZ-JARAMILLO, Rajeev GUPTA, Rafael DIAZ, Alvaro AVEZUM, Gustavo B F OLIVEIRA, Andreas WIELGOSZ, Shameena R PARAMBATH, Prem MONY, Khalid F ALHABIB, Ahmet TEMIZHAN, Noorhassim ISMAIL, Jephath CHIFAMBA, Karen YEATES, Rasha KHATIB, Omar RAHMAN, Katarzyna ZATONSKA, Khawar KAZMI, Li WEI, Jun ZHU, Annika ROSENGREN, K VIJAYAKUMAR, Manmeet KAUR, Viswanathan MOHAN, AfzalHussein YUSUFALI, Roya KELISHADI, Koon K TEO, Philip JOSEPH et Salim YUSUF : Variations in common diseases, hospital admissions, and deaths in middle-aged adults in 21 countries from five continents (PURE) : a prospective cohort study. *The Lancet*, septembre 2019.
- [DNJ⁺05] John J. DOYLE, Alfred I. NEUGUT, Judith S. JACOBSON, Victor R. GRANN et Dawn L. HERSHMAN : Chemotherapy and Cardiotoxicity in Older Breast Cancer Patients : A Population-Based Study. *Journal of Clinical Oncology*, 23(34):8597–8605, décembre 2005.

- [dV19] DE LEEUW, C.N. et VOGALBAUM, M.A. : Supratotal resection in glioma : a systematic review. *Neuro Oncol.*, 21(2):179–188, fev 2019.
- [Ebb37] EBBEL B. : *The Papyrus Ebers*. Levin and Munksgaard, Copenhagen, 1937.
- [Ein56] Albert EINSTEIN : Investigations on the theory of the brownian movement (unaltered republication of the translation first : published in 1926). *Dover Publications*, page 11, 1956.
- [Etc16] Christèle ETCHEGARAY : *Mathematical and numerical modelling of cell migration*. Thèse de doctorat, Université Paris-Saclay, 2016.
- [Eva91] C. W. EVANS : *Metastatic Cell : Behaviour and biochemistry*. Springer Netherlands, 1991.
- [FG09] Peter FRIEDL et Darren GILMOUR : Collective cell migration in morphogenesis, regeneration and cancer. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 10(7):445–457, juillet 2009.
- [Fis37] FISHER, R. A. : The Wave of Advance of Advantageous Genes. *Annals of Eugenics*, 7(4):353–369, 1937.
- [FRVPB⁺11] Rafael FUENTES-RASPALL, Loreto VILARDELL, Ferran PEREZ-BUENO, Carmen JOLY, Maria GARCIA-GIL, Adelaida GARCIA-VELASCO et Rafael MARCOS-GRAGERA : Population-based incidence and survival of central nervous system (CNS) malignancies in Girona (Spain) 1994–2005. *Journal of Neuro-Oncology*, 101(1):117–123, janvier 2011.
- [FW08] Peter FRIEDL et Bettina WEIGELIN : Interstitial leukocyte migration and immune function. *Nature Immunology*, 9(9):960–969, septembre 2008.
- [FZB98] Peter FRIEDL, Kurt S. ZAENKER et Eva Bettina BRÖCKER : Cell migration strategies in 3-D extracellular matrix : differences in morphology, cell matrix interactions, and integrin function. *Microscopy research and technique*, 43(5): 369–378, 1998.
- [GBBW03] A. GIESE, R. BJERKVIG, M.E. BERENS et M. WESTPHAL : Cost of Migration : Invasion of Malignant Gliomas and Implications for Treatment. *Journal of Clinical Oncology*, 21(8):1624–1636, avril 2003.
- [GBFB17] Douglas J. GOULD, Jennifer K. BRUECKNER, James D. FIX et Jean-Pol BEAUTHIER : *Neuroanatomie*. De Boeck Supérieur, janvier 2017.
- [GH15] Sharad GOYAL et Bruce George HAFFTY : Cardiovascular Toxicities of Breast Cancer Treatment : Emerging Issues in Cardio-Oncology. *Frontiers in Oncology*, 5:66, 2015.
- [GJD⁺16] Emilie GONTRAN, Marjorie JUCHAUX, Christophe DEROULERS, Mathilde BADOUAL et Olivier SEKSEK : A Minimalistic in Vitro 3d Model to Study F98 Rat Brain Tumor Growth. *Biophysical Journal*, 110:339a, février 2016.
- [GJD⁺18] Emilie GONTRAN, Marjorie JUCHAUX, Christophe DEROULERS, Sergei KRUGLIK, Nicolas HUANG, Mathilde BADOUAL et Olivier SEKSEK : Assessment of the ability of poly-L-lysine-poly(ethylene glycol) (PLL-PEG) hydrogels to support the growth of U87-MG and F98 glioma tumor cells : Research Article. *Journal of Applied Polymer Science*, page 46287, février 2018.
- [GMBNJ03] L. GONZÁLEZ-MARISCAL, A. BETANZOS, P. NAVA et B. E. JARAMILLO : Tight junction proteins. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 81(1):1–44, janvier 2003.

- [GMM⁺06] Penelope C. GEORGES, William J. MILLER, David F. MEANEY, Evelyn S. SAWYER et Paul A. JANMEY : Matrices with Compliance Comparable to that of Brain Tissue Select Neuronal over Glial Growth in Mixed Cortical Cultures. *Biophysical Journal*, 90(8):3012–3018, avril 2006.
- [GN96] Richard J. GAYLORD et Kazume NISHIDATE : *Modeling nature : cellular automata simulations with Mathematica*. Springer [u.a.], New York, NY, 1996. OCLC : 832696634.
- [Gon17] Emilie GONTRAN : *Development of a New Hydrogel for in Vitro Gliomas Study and Mathematical Modeling of their Origin*. Theses, Université Paris-Saclay, décembre 2017.
- [Gor99] Deborah M. GORDON : *Ants at Work : How an Insect Society is Organized*. Simon and Schuster, 1999. Google-Books-ID : HiiiZM39KOUc.
- [GPG⁺12] C. GERIN, J. PALLUD, B. GRAMMATICOS, E. MANDONNET, C. DEROULERS, P. VARLET, L. CAPELLE, L. TAILLANDIER, L. BAUCHET, H. DUFFAU et M. BADOUAL : Improving the time-machine : estimating date of birth of grade II gliomas. *Cell Proliferation*, 45(1):76–90, février 2012.
- [Gre76] H.P. GREENSPAN : On the growth and stability of cell cultures and solid tumors. *Journal of Theoretical Biology*, 56(1):229–242, janvier 1976.
- [GW14] Shuang GUO et Serena WONG : Cardiovascular Toxicities from Systemic Breast Cancer Therapy. *Frontiers in Oncology*, 4:346, 2014.
- [Haj11] Steven I. HAJDU : A note from history : Landmarks in history of cancer, part 1. *Cancer*, 117(5):1097–1102, 2011.
- [Hal98] Alan HALL : Rho GTPases and the Actin Cytoskeleton. *Frontiers in Cell Biology*, 279(5350):509–514, 1998.
- [HAS07] Hana L.P. HARPOLD, Ellsworth C. ALVORD et Kristin R. SWANSON : The Evolution of Mathematical Modeling of Glioma Proliferation and Invasion :. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 66(1):1–9, janvier 2007.
- [HBB04] Kenneth R. HESS, Kristine R. BROGLIO et Melissa L. BONDY : Adult glioma incidence trends in the United States, 1977–2000. *Cancer*, 101(10):2293–2299, novembre 2004.
- [HDWF⁺17] Mohammad HAVAEI, Axel DAVY, David WARDE-FARLEY, Antoine BIARD, Aaron COURVILLE, Yoshua BENGIO, Chris PAL, Pierre-Marc JODOIN et Hugo LAROCHELLE : Brain tumor segmentation with Deep Neural Networks. *Medical Image Analysis*, 35:18–31, janvier 2017.
- [HHT⁺16] Atsuko HARA, Miki HASHIMURA, Koji TSUTSUMI, Masashi AKIYA, Madoka INUKAI, Yasutaka OHTA et Makoto SAEGUSA : The role of FilGAP, a Rac-specific Rho-GTPase-activating protein, in tumor progression and behavior of astrocytomas. *Cancer Medicine*, 5(12):3412–3425, décembre 2016.
- [Hil10] H. J. HILHORST : *Physique statistique - Une sélection de sujets*. 2010.
- [Hoo64] Robert HOOKE : *Micrographia or Some physiological descriptions of minute bodies made by magnifying glasses : with observations and inquiries thereupon*. Royal Society, 1664.
- [HTY⁺17] Yubao HUANG, Luqing TONG, Li Yi, Chen ZHANG, Long HAI, Tao LI, Shengping YU, Wei WANG, Zhennan TAO, Haiwen MA, Peidong LIU, Yang XIE et Xuejun YANG : Three-dimensional hydrogel is suitable for targeted investigation

- of amoeboid migration of glioma cells. *Molecular Medicine Reports*, 17(1):250–256, octobre 2017.
- [HW00] Douglas HANAHAN et Robert A. WEINBERG : The Hallmarks of Cancer. *Cell*, 100(1):57–70, janvier 2000.
- [HW11] Douglas HANAHAN et Robert A. WEINBERG : Hallmarks of Cancer : The Next Generation. *Cell*, 144(5):646–674, mars 2011.
- [IAR] IARC : Globocan 2018 - Cancer today [Internet].
- [IF09] O. ILINA et P. FRIEDL : Mechanisms of collective cell migration at a glance. *Journal of Cell Science*, 122(18):3203–3208, septembre 2009.
- [Ins19] INSTITUT NATIONAL DU CANCER (INCA) : Les cancers en France en 2018 - L’essentiel des faits et chiffres (édition 2019), 2019.
- [Jac17] JACQUES ROBERT : *Signalisation cellulaire et cancer*, volume 97. Lavoisier Médecine Sciences, 2ème édition, 2017.
- [JLD08] Lin Ji, James LIM et Gaudenz DANUSER : Fluctuations of intracellular forces during cell protrusion. *Nature Cell Biology*, 10(12):1393–1400, décembre 2008.
- [JP09] Jean-François JOANNY et Jacques PROST : Active gels as a description of the actin-myosin cytoskeleton. *HFSP Journal*, 3(2):94–104, avril 2009.
- [JT12] Yang JIAO et Salvatore TORQUATO : Diversity of dynamics and morphologies of invasive solid tumors. *AIP Advances*, 2(1):011003, mars 2012.
- [Kam92] N. G. Van KAMPEN : *Stochastic Processes in Physics and Chemistry*. Elsevier, novembre 1992.
- [KC06] L. KOPFSTEIN et G. CHRISTOFORI : Metastasis : cell-autonomous mechanisms versus contributions by the tumor microenvironment. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 63(4):449–468, février 2006.
- [KGK⁺07] Johan M KROS, Thierry GORLIA, Mathilde C KOUWENHOVEN, Ping-Pin ZHENG, V Peter COLLINS, Dominique FIGARELLA-BRANGER, Felice GIANGASPERO, Caterina GIANNINI, Karima MOKHTARI, Anders PAETAU et Guido REIFENBERGER : Panel Review of Anaplastic Oligodendroglioma From European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 26951 : Assessment of Consensus in Diagnosis, Influence of 1p/19q Loss, and Correlations With Outcome. *J Neuropathol Exp Neurol*, 66(6):545–551, 2007.
- [KHD⁺15] Vijay Pralhad KALE, Jeremy A. HENGST, Dhimant H. DESAI, Shantu G. AMIN et Jong K. YUN : The regulatory roles of ROCK and MRCK kinases in the plasticity of cancer cell migration. *Cancer Letters*, 361(2):185–196, juin 2015.
- [Knu71] A. G. KNUDSON : Mutation and Cancer : Statistical Study of Retinoblastoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 68(4):820–823, avril 1971.
- [Kol37] A. N. KOLMOGOROV : Etude de l’équation de la diffusion avec croissance de la quantité de matière et son application à un problème biologique. *Bull. Univ. Moskow, Ser. Internat., Sec. A*, 1:1–25, 1937.
- [KSSM07] Evgeniy KHAIN, Leonard M. SANDER et Casey M. SCHNEIDER-MIZELL : The role of cell-cell adhesion in wound healing. *Journal of Statistical Physics*, 128(1-2):209–218, juin 2007. arXiv : q-bio/0610015.
- [LCJ19] Jingchen LI, Longcan CHENG et Hongyuan JIANG : Cell shape and intercellular adhesion regulate mitotic spindle orientation. *Molecular Biology of the Cell*, 30(19):2458–2468, septembre 2019.

- [Lig10] Thomas M. LIGGETT : *Stochastic Interacting Systems : Contact, Voter and Exclusion Processes*. Numéro 324 de Grundlehren der mathematischen Wissenschaften. Springer Berlin, Berlin, 1., 1st edition. softcover version of original hardcover edition 1999 édition, 2010.
- [LK10] T. LOGESWARI et M. KARNAN : An Improved Implementation of Brain Tumor Detection Using Segmentation Based on Hierarchical Self Organizing Map. *International Journal of Computer Theory and Engineering*, pages 591–595, 2010.
- [LMT16] Benoit LADOUX, René-Marc MÈGE et Xavier TREPAT : Front–Rear Polarization by Mechanical Cues : From Single Cells to Tissues. *Trends in Cell Biology*, 26(6):420–433, juin 2016.
- [LOW⁺07] David N. LOUIS, Hiroko OHGAKI, Otmar D. WIESTLER, Webster K. CAVENEE, Peter C. BURGER, Anne JOUVET, Bernd W. SCHEITHAUER et Paul KLEIHUES : The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathologica*, 114(2):97–109, juillet 2007.
- [LPR⁺16] David N. LOUIS, Arie PERRY, Guido REIFENBERGER, Andreas von DEIMLING, Dominique FIGARELLA-BRANGER, Webster K. CAVENEE, Hiroko OHGAKI, Otmar D. WIESTLER, Paul KLEIHUES et David W. ELLISON : The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System : a summary. *Acta Neuropathologica*, 131(6):803–820, juin 2016.
- [LPZ17] Caterina A. M. LA PORTA et Stefano ZAPPERI : *The Physics of Cancer*. Cambridge University Press, 2017.
- [Mar14] Tracey A. MARTIN : The role of tight junctions in cancer metastasis. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 36:224–231, décembre 2014.
- [Max70] J. C. MAXWELL : V. Illustrations of the dynamical theory of gases.—Part I. On the motions and collisions of perfectly elastic spheres : The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science : Vol 19, No 124, 1870.
- [May18] MAYFIELD BRAIN & SPINE : Brain tumors : overview of types, diagnosis, treatment options. <https://www.mayfieldclinic.com/pe-brainmets.htm>, 2018.
- [MBPP09] Elena MONZANI, Riccardo BAZZOTTI, Carla PEREGO et Caterina A. M. La PORTA : AQP1 Is Not Only a Water Channel : It Contributes to Cell Migration through Lin7/Beta-Catenin. *PLOS ONE*, 4(7):e6167, 2009.
- [MCF10] Roberto MAYOR et Carlos CARMONA-FONTAINE : Keeping in touch with contact inhibition of locomotion. *Trends in Cell Biology*, 20(6):319–328, juin 2010.
- [MDCA19] Pawel MLYNARSKI, Hervé DELINGETTE, Antonio CRIMINISI et Nicholas AYACHE : 3d convolutional neural networks for tumor segmentation using long-range 2d context. *Computerized Medical Imaging and Graphics*, 73:60–72, avril 2019.
- [Mie15] Claudia Tanja MIERKE : *Physics of cancer*. IOP Publishing, Bristol, 2015. OCLC : 925402702.
- [MJK⁺18] Kanaya MALAKAR, V JEMSEENA, Anupam KUNDU, K VIJAY KUMAR, Sanjib SABHAPANDIT, Satya N MAJUMDAR, S REDNER et Abhishek DHAR : Steady state, relaxation and first-passage properties of a run-and-tumble particle in one-dimension. *Journal of Statistical Mechanics : Theory and Experiment*, 2018(4):043215, avril 2018.

- [ML08] Pieta K. MATTILA et Pekka LAPPALAINEN : Filopodia : molecular architecture and cellular functions. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 9(6):446–454, juin 2008.
- [MLL⁺16] Nina K. L. MA, Jia Kai LIM, Meng Fatt LEONG, Edwin SANDANARAJ, Beng Ti ANG, Carol TANG et Andrew C. A. WAN : Collaboration of 3d context and extracellular matrix in the development of glioma stemness in a 3d model. *Bio-materials*, 78:62–73, février 2016.
- [MMS⁺15] Claus METZNER, Christoph MARK, Julian STEINWACHS, Lena LAUTSCHAM, Franz STADLER et Ben FABRY : Superstatistical analysis and modelling of heterogeneous random walks. *Nature Communications*, 6(1):1–8, juin 2015.
- [MN98] Makoto MATSUMOTO et Takuji NISHIMURA : Mersenne twister : a 623-dimensionally equidistributed uniform pseudo-random number generator. *ACM Transactions on Modeling and Computer Simulation*, 8(1):3–30, janvier 1998.
- [Mod14] Aram S MODREK : Brain stem cells as the cell of origin in glioma. *World Journal of Stem Cells*, 6(1):43, 2014.
- [Mor58] P. a. P. MORAN : Random processes in genetics. *Mathematical proceedings of the cambridge philosophical society*, 54(1):60–71, janvier 1958.
- [Mor18] Byron J. T. MORGAN : *Elements of Simulation*. Routledge, 1 édition, décembre 2018.
- [MRW⁺15] Paolo MAIURI, Jean-François RUPPRECHT, Stefan WIESER, Verena RUPPRECHT, Olivier BÉNICHOU, Nicolas CARPI, Mathieu COPPEY, Simon DE BECO, Nir GOV, Carl-Philipp HEISENBERG, Carolina LAGE CRESPO, Franziska LAUTENSCHLAEGER, Maël LE BERRE, Ana-Maria LENNON-DUMENIL, Matthew RAAB, Hawa-Racine THIAM, Matthieu PIEL, Michael SIXT et Raphaël VOITURIEZ : Actin Flows Mediate a Universal Coupling between Cell Speed and Cell Persistence. *Cell*, 161(2):374–386, avril 2015.
- [MSB⁺03] John MCCAIN, Ted STEVENS, Conrad BURNS, Trent LOTT, Kay Bailey HUTCHISON, Sam BROWNBAC, Gordon H SMITH, Peter G FITZGERALD, John ENSIGN, George ALLEN, John E SUNUNU, Ernest F HOLLINGS, South CAROLINA, Daniel K INOUE, John F KERRY, John B BREAUX, Byron L DORGAN, Ron WYDEN, Barbara BOXER, Bill NELSON, Maria CANTWELL et Frank R LAUTENBERG : A New Kind Of Science - Senate Committee on commerce, science, and transportation one hundred eighth congress first session. *U.S. Government Printing Office*, page 31, 2003.
- [MSP⁺94] Birgit MILLAUER, Laura K. SHAWVER, Karl H. PLATE, Werner RISAUI et Axel ULLRICH : Glioblastoma growth inhibited in vivo by a dominant-negative Flk-1 mutant. *Nature*, 367(6463):576–579, février 1994.
- [MTPG⁺12] Paolo MAIURI, Emmanuel TERRIAC, Perrine PAUL-GILLOTEAUX, Timothée VIGNAUD, Krista MCNALLY, James ONUFFER, Kurt THORN, Phuong A. NGUYEN, Nefeli GEORGOULIA, Daniel SOONG, Asier JAYO, Nina BEIL, Jürgen BENEKE, Joleen Chooi HONG LIM, Chloe PEI-YING SIM, Yeh-Shiu CHU, Andrea JIMÉNEZ-DALMARONI, Jean-François JOANNY, Jean-Paul THIERY, Holger ERFLE, Maddy PARSONS, Timothy J. MITCHISON, Wendell A. LIM, Ana-Maria LENNON-DUMÉNIL, Matthieu PIEL et Manuel THÉRY : The first World Cell Race. *Current Biology*, 22(17):R673–R675, septembre 2012.

- [Mur02] James D. MURRAY : *Mathematical Biology : I. An Introduction*. Interdisciplinary Applied Mathematics, Mathematical Biology. Springer-Verlag, New York, 3 édition, 2002.
- [Nak13] Fumihiko NAKAMURA : FilGAP and its close relatives : a mediator of Rho–Rac antagonism that regulates cell morphology and migration. *Biochemical Journal*, 453(1):17–25, juillet 2013.
- [Nic78] Garth L. NICOLSON : Cell and Tissue Interactions Leading to Malignant Tumor Spread (Metastasis). *American Zoologist*, 18(1):71–80, février 1978.
- [Now06] M. A. NOWAK : Five Rules for the Evolution of Cooperation. *Science*, 314(5805):1560–1563, décembre 2006.
- [OGX⁺16] Quinn T. OSTROM, Haley GITTLEMAN, Jordan XU, Courtney KROMER, Yingli WOLINSKY, Carol KRUCHKO et Jill S. BARNHOLTZ-SLOAN : CBTRUS Statistical Report : Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2009–2013. *Neuro-Oncology*, 18(suppl5):v1–v75, octobre 2016.
- [Pag89] Stephen PAGET : The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *The Lancet*, 133(3421):571–573, mars 1889.
- [PBG⁺16] C. POUCHIEU, I. BALDI, A. GRUBER, E. BERTEAUD, C. CARLES et H. LOISEAU : Descriptive epidemiology and risk factors of primary central nervous system tumors : Current knowledge. *Revue Neurologique*, 172(1):46–55, janvier 2016.
- [PCN⁺18] Jonathon J. PARKER, Peter CANOLL, Lee NISWANDER, B. K. KLEINSCHMIDT-DEMASTERS, Kara FOSHAY et Allen WAZIRI : Intratumoral heterogeneity of endogenous tumor cell invasive behavior in human glioblastoma. *Scientific Reports*, 8(1):1–10, décembre 2018.
- [Per01] Jean PERRIN : Mouvement brownien et molécules. *J. Phys. Theor. Appl.*, page 36, 1901.
- [PFP16] Adrian F. PEGORARO, Jeffrey J. FREDBERG et Jin-Ah PARK : Problems in biology with many scales of length : Cell–cell adhesion and cell jamming in collective cellular migration. *Experimental Cell Research*, 343(1):54–59, avril 2016.
- [Phi04] Jacques PHILIPPON : *Tumeurs cérébrales*. Elsevier Masson, 2004.
- [PHL14] Catherine J. PENINGTON, Barry D. HUGHES et Kerry A. LANDMAN : Interacting motile agents : Taking a mean-field approach beyond monomers and nearest-neighbor steps. *Physical Review E*, 89(3):032714, mars 2014.
- [PJW⁺10] Alka A. POTDAR, Junhwan JEON, Alissa M. WEAVER, Vito QUARANTA et Peter T. CUMMINGS : Human Mammary Epithelial Cells Exhibit a Bimodal Correlated Random Walk Pattern. *PLOS ONE*, 5(3):e9636, mars 2010.
- [PKHL12] Catherine J. PENINGTON, Karolína KORVASOVÁ, Barry D. HUGHES et Kerry A. LANDMAN : Collective motion of dimers. *Physical Review E*, 86(5):051909, novembre 2012.
- [POSM17] Pahini PANDYA, Jose L ORGAZ et Victoria SANZ-MORENO : Actomyosin contractility and collective migration : may the force be with you. *Current Opinion in Cell Biology*, 48:87–96, octobre 2017.
- [PPG⁺17] Sophie PEETERS, Melanie PAGES, Guillaume GAUCHOTTE, Catherine MIQUEL, Stéphanie CARTALAT-CAREL, Jean-Sébastien GUILLAMO, Laurent CAPPELLE, Jean-Yves DELATTRE, Patrick BEAUCHESNE, Marc DEBOUVERIE, Denys

- FONTAINE, Emmanuel JOUANNEAU, Jean STECKEN, Philippe MENEI, Olivier WITTE, Philippe COLIN, Didier FRAPPAZ, Thierry LESIMPLE, Luc BAUCHET et Johan PALLUD : Interactions between glioma and pregnancy : Insight from a 52-case multicenter series. *Journal of Neurosurgery*, 128:1–11, mars 2017.
- [PR13] Ewa K PALUCH et Erez RAZ : The role and regulation of blebs in cell migration. *Current Opinion in Cell Biology*, 25(5):582–590, octobre 2013.
- [PRNB10] K. PAŇKOVÁ, D. RÖSEL, M. NOVOTNÝ et Jan BRÁBEK : The molecular mechanisms of transition between mesenchymal and amoeboid invasiveness in tumor cells. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 67(1):63–71, janvier 2010.
- [PVD⁺10] J. PALLUD, P. VARLET, B. DEVAUX, S. GEHA, M. BADOUAL, C. DEROULERS, P. PAGE, E. DEZAMIS, C. DAUMAS-DUPORT et F.-X. ROUX : Diffuse low-grade oligodendrogliomas extend beyond mri-defined abnormalities. *Neurology*, 74(21):1724–1731, 2010.
- [Res97] Mitchel RESNICK : *Turtles, Termites, and Traffic Jams : Explorations in Massively Parallel Microworlds*. MIT Press, 1997. Google-Books-ID : K8P1rX8T4kYC.
- [Rid03] A. J. RIDLEY : Cell Migration : Integrating Signals from Front to Back. *Science*, 302(5651):1704–1709, décembre 2003.
- [RLNBB⁺19] Pablo RIBALTA LORENZO, Jakub NALEPA, Barbara BOBEK-BILLEWICZ, Pawel WAWRZYNIAK, Grzegorz MRUKWA, Michal KAWULOK, Pawel ULRYCH et Michael P. HAYBALL : Segmenting brain tumors from FLAIR MRI using fully convolutional neural networks. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 176:135–148, juillet 2019.
- [RRM⁺10] R ROCKNE, J K ROCKHILL, M MRUGALA, A M SPENCE, I KALET, K HENDRICKSON, A LAI, T CLOUGHESY, E C ALVORD et K R SWANSON : Predicting the efficacy of radiotherapy in individual glioblastoma patients *in vivo* : a mathematical modeling approach. *Physics in Medicine and Biology*, 55(12):3271–3285, juin 2010.
- [RZT⁺17] Xin RUAN, Junyong ZHOU, Huizhao TU, Zeren JIN et Xuefei SHI : An improved cellular automaton with axis information for microscopic traffic simulation. *Transportation Research Part C : Emerging Technologies*, 78:63–77, mai 2017.
- [SAM02] Kristin R. SWANSON, Ellsworth C. ALVORD et J. D. MURRAY : Quantifying Efficacy of Chemotherapy of Brain Tumors with Homogeneous and Heterogeneous Drug Delivery. *Acta Biotheoretica*, 50(4):223–237, décembre 2002.
- [SBMA03] Kristin R. SWANSON, Carly BRIDGE, J.D. MURRAY et Ellsworth C. ALVORD : Virtual and real brain tumors : using mathematical modeling to quantify glioma growth and invasion. *Journal of the Neurological Sciences*, 216(1):1–10, décembre 2003.
- [Sch06] Franz SCHWABL : *Statistische Mechanik : mit 26 Tabellen und 186 Aufgaben*. Springer-Lehrbuch. Springer, Berlin, 3., aktualisierte aufl édition, 2006. OCLC : 179809071.
- [SEB16] A. B. SLOWMAN, M. R. EVANS et R. A. BLYTHE : Jamming and Attraction of Interacting Run-and-Tumble Random Walkers. *Physical Review Letters*, 116(21):218101, mai 2016. arXiv : 1601.00954.
- [SG14] Thomas E. III SHARP et Jon C. GEORGE : Stem Cell Therapy and Breast Cancer Treatment : Review of Stem Cell Research and Potential Therapeutic

- Impact Against Cardiotoxicities Due to Breast Cancer Treatment. *Frontiers in Oncology*, 4:299, 2014.
- [SGM08] Kieran SMALLBONE, Robert A. GATENBY et Philip K. MAINI : Mathematical modelling of tumour acidity. *Journal of Theoretical Biology*, 255(1):106–112, novembre 2008.
- [SHM⁺09] Roger STUPP, Monika E. HEGI, Warren P. MASON, Martin J. van den BENT, Martin JB TAPHOORN, Robert C. JANZER, Samuel K. LUDWIN, Anouk ALLGEIER, Barbara FISHER, Karl BELANGER, Peter HAU, Alba A. BRANDES, Johanna GIJTENBEEK, Christine MAROSI, Charles J. VECHT, Karima MOKHTARI, Pieter WESSELING, Salvador VILLA, Elizabeth EISENHAUER, Thierry GORLIA, Michael WELLER, Denis LACOMBE, J. Gregory CAIRNCROSS et René-Olivier MIRIMANOFF : Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study : 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *The Lancet Oncology*, 10(5):459–466, mai 2009.
- [SJC⁺14] Kimberly M. STROKA, Hongyuan JIANG, Shih-Hsun CHEN, Ziqiu TONG, Denis WIRTZ, Sean X. SUN et Konstantinos KONSTANTOPOULOS : Water Permeation Drives Tumor Cell Migration in Confined Microenvironments. *Cell*, 157(3):611–623, avril 2014.
- [SLH09] Matthew J. SIMPSON, Kerry A. LANDMAN et Barry D. HUGHES : Multi-species simple exclusion processes. *Physica A : Statistical Mechanics and its Applications*, 388(4):399–406, février 2009.
- [SLH10] Matthew J. SIMPSON, Kerry A. LANDMAN et Barry D. HUGHES : Cell invasion with proliferation mechanisms motivated by time-lapse data. *Physica A : Statistical Mechanics and its Applications*, 389(18):3779–3790, 2010.
- [SLW91] C. L. STOKES, D. A. LAUFFENBURGER et S. K. WILLIAMS : Migration of individual microvessel endothelial cells : stochastic model and parameter measurement. *Journal of Cell Science*, 99(2):419–430, juin 1991.
- [SM02] E. SAHAI et C.J. MARSHALL : RHO–GTPases and cancer | Nature Reviews Cancer. *Nature Reviews Cancer*, 2(2):133, 2002.
- [SMJ18] Rebecca L. SIEGEL, Kimberly D. MILLER et Ahmedin JEMAL : Cancer statistics, 2018. *CA : A Cancer Journal for Clinicians*, 68(1):7–30, 2018.
- [SML⁺12] Milena SANT, Pamela MINICOZZI, Susanna LAGORIO, Tom BØRGE JOHANSEN, Rafael MARCOS-GRAGERA, Silvia FRANCISCI et THE EUROCCARE WORKING GROUP : Survival of European patients with central nervous system tumors. *International Journal of Cancer*, 131(1):173–185, juillet 2012.
- [SMvdB⁺05] Roger STUPP, Warren P. MASON, Martin van den BENT, Michael WELLER, Barbara FISHER, Martin JB TAPHOORN, Karl BELANGER, Alba A. BRANDES, Christine MAROSI, Ulrich BOGDAHN, Jürgen CURSCHMANN, Robert C. JANZER, Samuel K. LUDWIN, Thierry GORLIA, Anouk ALLGEIER, Denis LACOMBE, J. Gregory CAIRNCROSS, Elizabeth EISENHAUER et René-Olivier MIRIMANOFF : Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N. Engl. J. Med.*, 352(10):987–996, 2005.
- [SRC⁺11] K. R. SWANSON, R. C. ROCKNE, J. CLARIDGE, M. A. CHAPLAIN, E. C. ALVORD et A. R. A. ANDERSON : Quantifying the Role of Angiogenesis in Malignant Progression of Gliomas : In Silico Modeling Integrates Imaging and Histology. *Cancer Research*, 71(24):7366–7375, décembre 2011.

- [SS09] Marc SYMONS et Jeffrey E SEGALL : Rac and Rho driving tumor invasion : who's at the wheel? *Genome Biology*, 10(3):213, 2009.
- [SSEN13] Puja SHARMA, Kevin SHEETS, Subbiah ELANKUMARAN et Amrinder Singh NAIN : The mechanistic influence of aligned nanofibers on cell shape, migration and blebbing dynamics of glioma cells. *Integrative Biology*, 5(8):1036–1044, août 2013.
- [Sug52] Everett D. SUGARBAKER : The organ selectivity of experimentally induced metastases in rats. *Cancer*, 5(3):606–612, 1952.
- [SVB⁺10] A. SOTTORIVA, J. J.C. VERHOEFF, T. BOROVSKI, S. K. MCWEENEY, L. NAUMOV, J. P. MEDEMA, P. M.A. SLOOT et L. VERMEULEN : Cancer Stem Cell Tumor Model Reveals Invasive Morphology and Increased Phenotypical Heterogeneity. *Cancer Research*, 70(1):46–56, janvier 2010.
- [TAC⁺14] Alessandro TALONI, Alexander A. ALEMI, Emilio CIUSANI, James P. SETHNA, Stefano ZAPPERI et Caterina A. M. LA PORTA : Mechanical Properties of Growing Melanocytic Nevi and the Progression to Melanoma. *PLoS ONE*, 9(4):e94229, avril 2014.
- [TCJ12] Xavier TREPAT, Zaozao CHEN et Ken JACOBSON : Cell Migration. In Ronald TERJUNG, éditeur : *Comprehensive Physiology*, volume 2, pages 2369–2392. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, octobre 2012.
- [TCW⁺95] P. TRACQUI, G. C. CRUYWAGEN, D. E. WOODWARD, G. T. BARTOO, J. D. MURRAY et E. C. ALVORD : A mathematical model of glioma growth : the effect of chemotherapy on spatio-temporal growth. *Cell Proliferation*, 28(1):17–31, janvier 1995.
- [TDKN11] Eric M. THOMPSON, Edit DOSA, Dale F. KRAEMER et Edward A. NEUWELT : Correlation of MRI sequences to assess progressive glioblastoma multiforme treated with bevacizumab. *Journal of Neuro-Oncology*, 103(2):353–360, juin 2011.
- [TDP09] M. L. TANAKA, W. DEBINSKI et I. K. PURI : Hybrid mathematical model of glioma progression. *Cell Proliferation*, 42(5):637–646, octobre 2009.
- [TG55] R H THOMLINSON et L H GRAY : The Histological Structure of Some Human Lung Cancers and the Possible Implications for Radiotherapy. *British Journal of Cancer*, 9(4):539–549, décembre 1955.
- [TKS⁺15] Alessandro TALONI, Elena KARDASH, Oguz Umut SALMAN, Lev TRUSKINOVSKY, Stefano ZAPPERI et Caterina A. M. La PORTA : Volume Changes During Active Shape Fluctuations in Cells. *Physical Review Letters*, 114(20):208101, mai 2015.
- [TM19] Eial TEOMY et Ralf METZLER : Correlations and transport in exclusion processes with general finite memory. *Journal of Statistical Mechanics : Theory and Experiment*, 2019(10):103211, Oct 2019.
- [Tra94] P. TRACQUI : Mixed-mode oscillation genealogy in a compartmental model of bone mineral metabolism. *Journal of Nonlinear Science*, 4(1):69–103, décembre 1994.
- [TT95] Yuhai TU et John TONER : How birds fly together : Long-range order in a two-dimensional dynamical XY model. *arXiv :adap-org/9506001*, juin 1995. arXiv : adap-org/9506001.
- [TT98] John TONER et Yuhai TU : Flocks, herds, and schools : A quantitative theory of flocking. *Physical Review E*, 58(4):4828–4858, octobre 1998.

- [Tub97] Maurice TUBIANA : *Le cancer*. Que sais-je ? Presses Universitaires De France, 1997.
- [VCBJ⁺95] Tamas VICSEK, Andras CZIROK, Eshel BEN-JACOB, Inon COHEN et Ofer SOCHET : Novel type of phase transition in a system of self-driven particles. *Physical Review Letters*, 75(6):1226–1229, août 1995. arXiv : cond-mat/0611743.
- [Vio06] Pascal VIOT : Simulation numérique en physique statistique. 2006.
- [VMB⁺16] Pablo VARGAS, Paolo MAIURI, Marine BRETOUT, Pablo J. SÁEZ, Paolo PIEROBON, Mathieu MAURIN, Mélanie CHABAUD, Danielle LANKAR, Dorian OBINO, Emmanuel TERRIAC, Matthew RAAB, Hawa-Racine THIAM, Thomas BROCKER, Susan M. KITCHEN-GOOSSEN, Arthur S. ALBERTS, Praveen SUNARENI, Sheng XIA, Rong LI, Raphael VOITURIEZ, Matthieu PIEL et Ana-Maria LENNON-DUMÉNIL : Innate control of actin nucleation determines two distinct migration behaviours in dendritic cells. *Nature Cell Biology*, 18(1):43–53, janvier 2016.
- [VWY⁺15] Angela M. Jimenez VALENCIA, Pei-Hsun WU, Osman N. YOGURTCU, Pranay RAO, Josh DIGIACOMO, Ines GODET, Lijuan HE, Meng-Horng LEE, Daniele GILKES, Sean X. SUN et Denis WIRTZ : Collective cancer cell invasion induced by coordinated contractile stresses. *Oncotarget*, 6(41):43438, décembre 2015.
- [WBC⁺11] C WALKER, A BABORIE, D CROOKS, S WILKINS et M D JENKINSON : Biology, genetics and imaging of glial cell tumours. *The British Journal of Radiology*, 84(specialIssue_2):S90–S106, décembre 2011.
- [WCT⁺96] D. E. WOODWARD, J. COOK, P. TRACQUI, G. C. CRUYWAGEN, J. D. MURRAY et E. C. ALVORD : A mathematical model of glioma growth : the effect of extent of surgical resection. *Cell Proliferation*, 29(6):269–288, 1996.
- [WFC⁺14] Min WU, Hermann B. FRIEBOES, Mark A.J. CHAPLAIN, Steven R. MCDUGALL, Vittorio CRISTINI et John LOWENGRUB : The effect of interstitial pressure on therapeutic agent transport : coupling with the tumor blood and lymphatic vascular systems. *Journal of theoretical biology*, 355:194–207, août 2014.
- [Wie23] Norbert WIENER : Differential-Space. *Journal of Mathematics and Physics*, 2(1-4):131–174, 1923.
- [Win93] Joab R WINKLER : Numerical recipes in C : The art of scientific computing, second edition. *Endeavour*, 17(4):201, janvier 1993.
- [WK08] Patrick Y. WEN et Santosh KESARI : Malignant Gliomas in Adults. *New England Journal of Medicine*, 359(5):492–507, juillet 2008.
- [WMB⁺03] Katarina WOLF, Regina MÜLLER, Stefan BORGMANN, Eva-B. BRÖCKER et Peter FRIEDL : Amoeboid shape change and contact guidance : T-lymphocyte crawling through fibrillar collagen is independent of matrix remodeling by MMPs and other proteases. *Blood*, 102(9):3262–3269, novembre 2003.
- [WML⁺03] Katarina WOLF, Irina MAZO, Harry LEUNG, Katharina ENGELKE, Ulrich H. von ANDRIAN, Elena I. DERYUGINA, Alex Y. STRONGIN, Eva-B. BRÖCKER et Peter FRIEDL : Compensation mechanism in tumor cell migration : mesenchymal–amoeboid transition after blocking of pericellular proteolysis. *The Journal of Cell Biology*, 160(2):267–277, janvier 2003.
- [Wol83] Stephen WOLFRAM : Statistical mechanics of cellular automata. *Reviews of Modern Physics*, 55(3):601–644, juillet 1983.
- [Wol84] Stephen WOLFRAM : Universality and complexity in cellular automata. *Physica D : Nonlinear Phenomena*, 10(1-2):1–35, 1984.

- [WS09] Tzu-Wei WANG et Myron SPECTOR : Development of hyaluronic acid-based scaffolds for brain tissue engineering. *Acta Biomaterialia*, 5(7):2371–2384, septembre 2009.
- [WSSD05] Michael WURZEL, Carlo SCHALLER, Matthias SIMON et Andreas DEUTSCH : Cancer Cell Invasion of Brain Tissue : Guided by a Prepattern? *Journal of Theoretical Medicine*, 6(1):21–31, 2005.
- [WVS⁺13] Michael C. WEIGER, Vidya VEDHAM, Christina H. STUELTEN, Karen SHOU, Mark HERRERA, Misako SATO, Wolfgang LOSERT et Carole A. PARENT : Real-Time Motion Analysis Reveals Cell Directionality as an Indicator of Breast Cancer Progression. *PLOS ONE*, 8(3):e58859, mars 2013.
- [WWW⁺14] A WOEHRER, T WALDHÖR, S WEIS, J PICHLER, A OLSCHOWSKI, J BUCHROITHNER, H MAIER, G STOCKHAMMER, C THOMÉ, J HAYBAECK, F PAYER, G von CAMPE, A KIEFER, F WÜRTZ, G H VINCE, R SEDIVY, S OBERNDORFER, F MARHOLD, K BORDIHN, W STIGLBAUER, U GRUBER-MÖSENBACHER, R BAUER, J FEICHTINGER, A REINER-CONCIN, W GRISOLD, C MAROSI, M PREUSSER, K DIECKMANN, I SLAVC, B GATTERBAUER, G WIDHALM, C HABERLER et J A HAINFELLNER : Relative survival of patients with non-malignant central nervous system tumours : a descriptive study by the Austrian Brain Tumour Registry. *British Journal of Cancer*, 110(2):286–296, janvier 2014.
- [ZCH19] Stephen ZHANG, Aaron CHONG et Barry D. HUGHES : Persistent exclusion processes : Inertia, drift, mixing, and correlation. *Phys. Rev. E*, 100:042415, Oct 2019.
- [Zen13] Hector ZENIL, éditeur. *Irreducibility and computational equivalence : 10 years after Wolfram's A New Kind of Science*. Numéro 2 de Emergence, complexity and computation. Springer, Berlin, 2013. OCLC : 821217586.
- [ZWS⁺18] Xiaomei ZHAO, Yihong WU, Guidong SONG, Zhenye LI, Yazhuo ZHANG et Yong FAN : A deep learning model integrating FCNNs and CRFs for brain tumor segmentation. *Medical Image Analysis*, 43:98–111, janvier 2018.

Table des matières

1	Introduction	9
2	Description multi-échelle d'une tumeur	12
2.1	Contexte sociétal	13
2.1.1	Le cancer aujourd'hui	13
2.1.2	Perception de la maladie et impact sur la société	15
2.1.3	Coût pour la société	15
2.2	Une première échelle : la tumeur	15
2.2.1	Historique des traitements, étymologies et définitions	16
2.2.1.1	Une description actuelle	16
2.2.1.2	Quelques rappels généraux sur les tumeurs et leurs noms	18
	L'environnement de la tumeur.	18
	Tumeurs bénignes et tumeurs malignes.	19
2.2.2	Les défis actuels en termes de traitement	20
2.2.3	Tumeurs du SNC et gliomes	20
2.2.3.1	Composition cellulaire du SNC	20
2.2.4	Gliomes : tumeur primaires	23
2.2.4.1	Classification OMS	23
	Les gliomes	23
2.2.5	Diagnostics	26
	Symptômes	26
	Imagerie médicale pré et post-traitement	26
	La biopsie	27
2.2.6	Les thérapies en 2019	28
2.2.6.1	De la chirurgie à la pharmacie en passant par l'irradiation	28
2.2.7	Gliomes : tumeurs secondaires	30
2.3	Des indices sur la formation des tumeurs	30
2.3.1	Tumeurs primaires : étiologie	30
2.3.1.1	Métastases	31
2.3.2	Indices d'une récurrence	31
	Un exemple de traitement à optimiser	32
2.3.3	Comprendre les mécanismes impliqués dans la tumeur pour améliorer le taux de survie	34
2.4	Une seconde échelle : la cellule	34
2.4.1	De la cellule saine à la cellule tumorale	34
	Rappel sur la cellule	34
	Théorie cellulaire	35
	Définition	36

2.4.2	Formation des cellules tumorales	37
2.4.2.1	Histopathologie	38
	Classification histologique des grades de gliomes	38
2.4.2.2	Propriétés de la cellule gliale tumorale	40
	Différenciation, prolifération et compromis	40
	Migration	40
2.4.3	Migration cellulaire	42
	Déplacement individuel de cellule	42
	Contraintes biomécaniques	43
2.4.3.1	Processus internes	43
2.4.3.2	Processus externes	45
	Détails de deux mécanismes de migration	47
2.5	Conclusions, synthèse et problématique	48
3	Physique et modèles biologiques	49
3.1	Modèles de tumeurs comme des milieux continus	53
	Formation et croissance <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i>	53
	Accompagnement dans le traitement	53
	Un premier exemple de prédiction avec réaction-diffusion	54
	Un exemple de modèle continu adapté à la radiothérapie	55
3.1.1	Conclusion sur les modèles continus	56
3.1.2	Résolution d'équations aux dérivées partielles (EDP)	56
	Méthode des volumes finies	56
	Méthode des différences finies	56
	L'ordre	56
	La stabilité	56
	Quelques remarques sur l'optimisation de la résolution numérique	57
	Choix de la méthode utilisée	57
	Méthode de Crank-Nicolson	58
	Critère de stabilité	60
3.2	Modèles de tumeurs comme des systèmes complexes discrets	61
3.2.1	Physique statistique et matière active	61
3.2.2	Matière active	62
3.2.3	Comportement collectif	62
3.2.4	Systèmes complexes	63
3.2.5	Simulations numériques et algorithmes stochastiques	64
3.2.6	Processus markoviens	64
	3.2.6.1 Processus aléatoire et probabilité à n temps	64
	3.2.6.2 Processus de Markov et probabilité de transition	65
3.2.7	Une approche pour la modélisation : les automates cellulaires	65
	Définition d'un automate cellulaire	65
	Géométries et voisinage des automates	66
	Une remarque : les automates cellulaires discrets et continus	68
3.2.8	Étude des cellules	68
3.2.9	Modèles cellulaires	68
	Un exemple d'automate cellulaire pour les jonctions communi- cantes entre cellules	69
	Un exemple d'automate cellulaire avec agent qui occupe deux sites	70

	Un exemple d'automate cellulaire dont les cellules occupent deux sites avec prolifération	73
	Deux exemples où les agents sont polarisés	73
	Conclusions sur la migration cellulaire	76
3.2.10	Méthodes d'étude des modèles discrets	78
3.2.10.1	Méthodes Monte Carlo	78
3.2.10.2	Approximation des grandeurs étudiées	78
3.2.10.3	Équations maîtresses discrètes	79
3.3	Application à un processus de Wiener : le mouvement brownien 1D discret	79
3.4	Conclusions	82
4	Modéliser la migration de cellules polarisées	84
4.1	Deux automates cellulaires	86
4.1.1	Hypothèses simplificatrices et approximations	86
4.1.2	Temps et espace discrets, états et orientations	87
4.1.3	Taux de transition	90
4.1.4	Exclusion et ordre de sélection des cellules	91
4.2	Étude des automates cellulaires par simulation directe sur ordinateur	92
4.2.1	Choix des conditions aux bords utilisées dans les simulations	93
4.2.2	Conditions initiales	94
4.2.2.1	En vue de l'atteinte d'un état stationnaire	95
4.2.2.2	Pour étudier l'invasion de l'espace par les cellules	96
4.2.3	Résultats pour une cellule unique	96
4.2.4	Simulation de l'invasion du milieu par les cellules d'un sphéroïde	97
4.2.5	Atteinte de l'équilibre local entre populations de cellules dans les différents états de polarisation	100
4.2.6	Profil de densité stationnaire entre source et puits de cellules	102
4.2.7	Embouteillages de cellules	105
4.3	Limite du continuum d'espace	105
4.3.1	Équations maîtresses en espace discret dans l'approximation de champ moyen	106
4.3.1.1	Champs de probabilités en espace discret	106
4.3.1.2	Passage au temps continu	106
4.3.1.3	Symétries	107
4.3.1.4	Approximation de champ moyen	107
4.3.1.5	Écriture des équations maîtresses	108
4.3.2	Approximation du continuum d'espace	112
4.3.2.1	Équations maîtresses continues en espace	113
4.3.2.2	Combinaison linéaire pour éviter les termes en dérivées croisées	114
4.3.2.3	Équations maîtresses continues en espace, suite et fin	115
4.3.3	Séparation des échelles de temps de relaxation	117
4.3.3.1	Changements de fonctions inconnues	118
4.3.3.2	Changements inverses	120
4.3.3.3	Première échelle de temps : atteinte rapide de l'équilibre local	122
4.3.3.4	Approximation quasi-statique	123
4.3.3.5	Deuxième échelle de temps : relaxation lente par diffusion	125
4.3.4	Équations de diffusion effectives	126
4.3.4.1	Équation de diffusion en 1D	126
4.3.4.2	Équation de diffusion en 2D	127

4.3.5	Vérification à basse densité	128
4.4	Comparaison entre nos résultats numériques et nos résultats analytiques	128
4.4.1	Calibration des échelles de temps et d'espace	128
4.4.2	Comparaison des profils de densité dans l'état stationnaire entre source et puits	128
4.4.3	Comparaison des profils de densité lors de l'invasion à partir d'un sphéroïde	130
4.5	Conclusions	131
5	Conclusions et perspectives	134