



HAL
open science

Individualisation des modèles prédictifs de croissance tumorale.

Clément Draghi

► **To cite this version:**

Clément Draghi. Individualisation des modèles prédictifs de croissance tumorale.. Biotechnologie. Normandie Université, 2017. Français. NNT : 2017NORMR152 . tel-04534149

HAL Id: tel-04534149

<https://theses.hal.science/tel-04534149>

Submitted on 5 Apr 2024

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.



Normandie Université

THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité Physique

Préparée au sein de l'Université Rouen Normandie

Individualisation des modèles prédictifs de croissance tumorale

**Présentée et soutenue par
Clément DRAGHI**

**Thèse soutenue publiquement le 21 novembre 2017
devant le jury composé de**

M. Stéphane SUPIOT	Maître de conférence-Praticien Hospitalier, Institut de Cancérologie de l'Ouest	Rapporteur
Mme. Florence Hubert	Professeure, Institut de Mathématiques de Marseille	Rapporteur
Mme. Raluca EFTIMIE	Maître de conférence, Université de Dundee (Royaume-Uni)	Examineur
M. Thierry URBAN	Professeur -Praticien Hospitalier, CHU d'Angers	Examineur
Mme. Katia ROVIRA	Professeure, Université de Rouen Normandie	Examineur
M. René LOZI	Professeur, Université de Nice Sophia-Antipolis	Examineur
M. Fabrice DENIS	Praticien Hospitalier, Centre Jean-Bernard, Le Mans	Co-encadrant de thèse
M. Christophe LETELLIER	Professeur, CORIA, Université de Rouen Normandie	Directeur de thèse

Thèse dirigée par Christophe LETELLIER, Professeur à l'Université de Rouen Normandie.

Remerciements

Mes premiers remerciements vont à mon directeur de thèse Christophe Letellier, à l'origine du parcours universitaire que j'ai suivi et de ce sujet de thèse et à Fabrice Denis, co-encadrant de cette thèse qui m'ont tous les deux beaucoup appris.

Je remercie aussi Thibaut Ménard qui a su débloquer beaucoup de situations et dont les discussions furent enrichissantes.

Je remercie également le CORIA dans son ensemble, pour m'avoir accueilli et rendu cette thèse possible d'un point de vue technique. Je pense notamment au service informatique (Cédric et Guillaume) ainsi qu'à Bertrand Lecordier pour son aide.

Je remercie finalement tous mes collègues et anciens collègues dont Louise avec qui j'ai pu échanger et qui ont fait progresser ce sujet de thèse.

Table des matières

Introduction générale	3
1 La croissance tumorale	7
1.1 Introduction	7
1.2 Généralités sur les tumeurs malignes	8
1.2.1 La cellule cancéreuse	8
1.2.2 Le stroma tumoral	13
1.3 La croissance des tumeurs malignes	17
1.3.1 La croissance avasculaire	18
1.3.2 La phase de croissance vasculaire et l'invasion métastatique	22
1.4 Conclusion	27
2 État de l'art des modèles spatiaux de cancer	31
2.1 Introduction	31
2.2 Les modèles continus	32
2.2.1 Modèle de croissance tumorale avasculaire	32
2.2.2 Modèles continus de croissance tumorale incorporant l'angiogénèse	36
2.3 Les modèles discrets	40
2.3.1 Les modèles agents	40
2.3.2 Les automates cellulaires	41
2.4 Les modèles hybrides	44
2.5 Conclusion	47
3 Le cancer de la prostate	51
3.1 Généralités sur le cancer de la prostate	51
3.1.1 Anatomie de la prostate	51
3.1.2 Pathologies prostatiques	53
3.1.3 Épidémiologie	54
3.1.4 Les facteurs de risques et protecteurs	54
3.1.5 Dépistage et diagnostic	56
3.2 L'adénocarcinome de la prostate	56
3.2.1 Description et histoire naturelle	56
3.2.2 Variantes morphologiques et histologiques des adénocarcinomes	58
3.2.3 Classification	59
3.2.4 Les stratégies thérapeutiques	61
3.2.5 Les formes rares de cancer de la prostate	65

3.3 Cas cliniques	68
3.3.1 Introduction	68
3.3.2 Présentation des cas cliniques	69
3.4 Modèle d'hormonothérapie intermittente	72
3.4.1 Introduction	72
3.4.2 Notre modèle	76
3.4.3 Identification des paramètres	78
3.4.4 Résultats	80
3.4.5 Optimisation des traitements	87
3.4.6 Résultats	88
3.4.7 Conclusion	100
4 Modélisation spatiale de la croissance tumorale	107
4.1 Introduction	107
4.2 Modèle avasculaire	108
4.2.1 Les équations du modèle	108
4.2.2 Influence des cellules hôtes sur la croissance tumorale	109
4.3 Modèle spatial de croissance tumorale	112
4.3.1 Les tissus hôtes	113
4.3.2 Les vaisseaux sanguins	114
4.3.3 Le taux d'oxygène	115
4.3.4 Les cellules tumorales	116
4.3.5 Angiogenèse tumorale	117
4.3.6 Émergence dynamique des couches de quiescence et de nécrose	119
4.4 Simulation numérique	120
4.4.1 Discrétisation du modèle	120
4.4.2 Initialisation du domaine	122
4.5 Résultats	124
4.5.1 Dans un domaine générique	124
4.5.2 Dans un organe	130
4.6 Conclusion	132
Conclusion générale et perspectives	135
A Article	137

Introduction générale

Du fait d'un réseau vasculaire anormal, les tumeurs cancéreuses sont comparées aux pattes d'un crabe par Hippocrate, ce qui lui vaudra son nom : le cancer¹. Le cancer regroupe un ensemble de maladies se caractérisant par une prolifération incessante et anarchique de certaines cellules. Avec 385 000 cas diagnostiqués (211 000 cas pour les hommes, 174 000 cas pour les femmes) et 149 500 décès (84 100 pour les hommes et 65 400 pour les femmes) estimés en 2015 en France métropolitaine, le cancer est un enjeu de santé publique important. En très grande partie lié à notre mode vie, une très grande part d'entre eux pourrait être évitée. Le tabagisme, la consommation d'alcool, une alimentation inadaptée et un manque d'activité physique sont ainsi les principales causes évitables des cancers. Les cancers chez l'homme sont principalement diagnostiqués dans la prostate, les poumons et le colon ; chez la femme ils surviennent le plus souvent au niveau des seins, du colon et des poumons. Le cancer peut survenir à tous les âges de la vie mais est plus fréquent chez le sujet âgé, avec un âge médian au diagnostic de 68 ans pour les hommes et de 67 ans pour les femmes [1].

Un paradigme fortement ancré en cancérologie pour expliquer l'apparition des tumeurs est celui de la théorie des mutations somatiques qui stipule qu'une accumulation de mutations génétiques placées en certains points précis de l'ADN, désactivant ou réactivant certains gènes, est responsable de la croissance tumorale [2]. Malgré le fait qu'il soit indéniable que les mutations sont présentes sur le génome des cellules cancéreuses, celles-ci ne sont pas suffisantes pour expliquer les différences entre les évolutions de croissance tumorale chez des patients observés en clinique pour un même type de cancer. De plus, une étude de 2003 montre que des cellules cancéreuses placées dans un environnement particulier peuvent redevenir saines [3]. Les mutations somatiques n'apparaissent plus dans cette étude comme primordiales et c'est plutôt la communication cellulaire qui est mise en avant. C'est ainsi que dans cette thèse nous nous sommes plutôt focalisés sur une perturbation des interactions cellulaires comme facteur prédictif de l'évolution tumorale plutôt que sur l'apparition de mutations conduisant aux cellules cancéreuses.

La prédiction de l'évolution de la croissance tumorale est un challenge pour le clinicien car l'évolution des cancers paraît imprévisible. Les lois probabilistes, qui ont permis la création des courbes de survie, résultent d'une approche empêchant toute individualisation. Cette apparente imprévisibilité se présente en réalité sur un mode d'évolution complexe et dépendant de nombreux facteurs dont certains ont longtemps été sous-estimés tels que les propriétés dynamiques de l'hôte. Car la croissance tumorale n'est pas uniquement dépendante du taux de croissance des cellules tumorales mais est bien modulée par les défenses que l'organisme met en place pour lutter contre leur développement. Les durées de doublement des tumeurs humaines sont ainsi radicalement différentes lorsqu'elles sont cultivées in-vitro de celles observées chez un individu. Les interactions cellulaires se produisant au niveau du site tumoral apparaissent donc comme primordiales et les modèles de prédiction de l'évolution cancéreuse se doivent alors de les considérer s'ils veulent être réalistes. Ainsi nous avons fait le choix d'utiliser des modèles décrivant les interactions cellulaires sur un site tumoral et de mettre l'hôte comme l'un des acteurs permettant de moduler la croissance tumorale. Nos modèles développés se situent ainsi à l'échelle tissulaire et ne s'intéressent qu'aux interactions cellulaires et moléculaires. Ils se

1. *karkinos*, en grec signifiant crabe

présentent comme des systèmes dynamiques déterministes non-linéaires et peuvent, sous certaines conditions, prédire l'évolution des différentes populations cellulaires qui en apparence paraissent liées au hasard.

Cette thèse s'organise en quatre chapitres. Le premier chapitre détaille certains des grands mécanismes biologiques et moléculaires régissant les cellules cancéreuses et la croissance tumorale. Il permet de poser un certain nombre de concepts essentiels et d'expliquer les choix effectués par la suite pour les modèles mathématiques. Une connaissance détaillée de ces concepts est nécessaire afin de réaliser des modèles qui se veulent simples, réalistes et utilisables avec les outils dont le clinicien dispose.

Un état de l'art des modèles spatiaux de croissance tumorale, est réalisé dans le deuxième chapitre. Il permet d'identifier et de classer les différents types de modèles existants. Il nous permet d'observer que la majorité de ces modèles se focalise uniquement sur la croissance tumorale et non sur les interactions entre la tumeur et l'hôte.

Le troisième chapitre est consacré aux cancers de la prostate. Après une revue de l'anatomie et de la physiologie prostatique, une courte présentation des différentes variantes morphologiques et histologiques de ces cancers est effectuée. Nous nous sommes consacrés plus particulièrement aux adénocarcinomes prostatiques qui représentent chez l'homme le type de cancers le plus fréquemment rencontré. Les mécanismes physiopathologiques et les traitements de ces cancers y sont présentés. Une présentation de différents cas cliniques et de leur suivi du taux de PSA est effectuée afin de réaliser un modèle de suivi du taux de PSA. Un système à quatre équations au dérivées ordinaires permet de reproduire l'évolution de la croissance tumorale chez un patient atteint d'une récurrence d'un adénocarcinome prostatique après résection de la prostate. Lors de la création de notre modèle, l'accent est mis sur l'hôte qui devient une variable permettant de moduler la croissance tumorale en fonction de ses caractéristiques. Enfin l'identification des paramètres grâce à un algorithme génétique, nous a permis d'optimiser et d'individualiser les traitements par analogue de la LHRH.

Le quatrième chapitre se consacre au développement d'un modèle spatial de croissance tumorale. Ce modèle utilise le système de trois équations différentielles ordinaires de De Pillis et Radunskaya. La propagation de la croissance est réalisée dans un domaine bidimensionnel composé de N sites. Chacun de ses sites est le lieu possible d'interactions entre les différentes populations de cellules. Ainsi, ce système permet de prendre en compte l'hétérogénéité possible entre les différentes structures comme les organes. Le système Pillis et Radunskaya est modifié et enrichi afin de prendre en compte les différents phénomènes biologiques et moléculaires propres aux cancers. Ainsi des équations sont incorporées pour prendre en compte l'angiogénèse, l'oxygénation tissulaire ou la concentration en facteur de croissance endothéliaux. Ces différentes équations nous permettent d'incorporer les cellules tumorales quiescentes et nécrosées. Enfin, des structures vasculaires discrètes sont insérées afin d'étudier l'influence d'un réseau vasculaire sur la croissance tumorale.

Bibliographie

- [1] Institut national du cancer. Les cancers en france en 2015. l'essentiel des faits et chiffres, 2016.
- [2] P. C. Nowell. The clonal evolution of tumor cell population. *Science*, **194**, 23–28, 1976.
- [3] P. A. Kenny et M. J. Bissel. Tumor reversion : correction of malignant behavior by microenvironment in restraining cancer progression. *International Journal of Cancer*, **107**, 688–695, 2003.

Chapitre 1

La croissance tumorale

1.1 Introduction

La division cellulaire est un processus contrôlé tout au long de la vie. Elle intervient naturellement lors de la croissance de l'organisme, le renouvellement des cellules en fin de vie ou encore pendant la cicatrisation. Lorsque cette division n'est plus contrôlée par les mécanismes de régulation naturelle, la prolifération excessive de cellules forme une tumeur (ou néoplasme) et peut alors présenter un danger pour l'organisme. Le processus tumoral se caractérise par une rupture de l'homéostasie tissulaire avec une prise d'autonomie partielle ou totale des facteurs de croissance des cellules conduisant à une prolifération qui a tendance à s'étendre aux dépens du tissu [1]. Deux catégories de tumeur sont à distinguer de part leur évolution et leur dangerosité :

- Les tumeurs bénignes possèdent des contours bien délimités et sont histologiquement semblables au tissu dont elles sont originaires. Les cellules qui la composent ressemblent aux cellules du tissu d'origine. Ces tumeurs sont à croissance lente et se développent en refoulant les tissus sans les détruire. Leur développement est strictement local et elles n'induisent pas de complications autres que celles liées à leur localisation. Enfin à l'exception de certains types histologiques rares, elles ne récidivent pas après exérèse [2].
- Les tumeurs malignes ou cancers possèdent des contours mal définis et envahissent les tissus adjacents. Les cellules présentent de nombreuses anomalies par rapport aux cellules du tissu d'origine, et leur ressemblance avec celui-ci est plus ou moins marquée. Elles ont tendance à récidiver après exérèse. De plus, ces tumeurs peuvent migrer pour former alors des foyers tumoraux distants du site initial. Ce sont les métastases qui constituent la caractéristique majeure des tumeurs malignes. L'évolution des tumeurs malignes en l'absence de traitement conduit généralement à la mort de l'individu porteur, notamment suite à l'envahissement tissulaire et à la multiplications des métastases [2].

Généralement ces critères sont suffisants pour identifier la malignité d'une tumeur. Cependant, il peut exister des exceptions dans les cas de tumeurs bénignes mal délimitées ou encore de tumeurs malignes métastasent de manière exceptionnelle.

Presque toutes les cellules du corps sont susceptibles de former une tumeur. Les tumeurs sont ainsi classées selon leur origine histologique. On distingue plusieurs grandes classes de tumeurs : les carcinomes ou épithéliomes issus des tissus épithéliaux, les sarcomes issus du tissu conjonctif, les hémopathies malignes (leucémie et lymphome) issues des cellules de la lignée sanguine, les tumeurs du système nerveux centrale ou les blastomes issu des blastes, cellules non différenciées. Parmi ces grandes classes de tumeurs, les épithéliomes ou carcinomes représentent la part la plus importante des tumeurs [1]. La classification histologique des tumeurs se fait par l'étude des phénotypes des cellules cancéreuses. L'acquisition d'un phénotype particulier est une

étape essentielle au bon fonctionnement du tissu. La cellule acquiert au cours de différentes étapes successives des caractéristiques spécifiques telles que, par exemple, une forme particulière, une certaine taille ou encore une activité métabolique qui lui permettent d'assurer sa fonction au sein du tissu. L'ensemble de ce processus, appelé différenciation, peut être vu comme une série de transformations progressives générant des cellules aux phénotypes intermédiaires qui peuvent être reconnues par les protéines spécifiques qu'elles produisent. Lorsqu'une cellule a terminé son processus de différenciation, celle-ci est qualifiée de hautement différenciée; à l'inverse, les cellules souches sont dites indifférenciées. De manière similaire, les cellules cancéreuses peuvent aussi être caractérisées selon leur degré de différenciation. Ainsi lorsque les cellules tumorales ressemblent aux cellules du tissu d'origine, la tumeur est qualifiée de bien différenciée ou d'orthoplasique; à l'inverse, lorsque les cellules tumorales ressemblent peu au tissu d'origine la tumeur est dite peu différenciée. Lorsque les cellules tumorales ne présentent pas de différenciations reconnaissables, la tumeur est dite indifférenciée ou anaplasique [1]. Enfin, une tumeur peut reproduire un tissu différent de celui dont elle est originaire : la tumeur est alors qualifiée de métaplasique. L'aspect histologique de la tumeur et son évolution sont étroitement liés. La différenciation des cellules qui composent la tumeur permet d'établir un pronostic probable; les tumeurs peu différenciées ont tendance à être plus agressives et invasives qu'une tumeur différenciée (le score de Gleason, que nous détaillerons par la suite et qui est utilisé pour le cancer de la prostate, est une application directe de la notion de différenciation tumorale) [1].

1.2 Généralités sur les tumeurs malignes

Les tumeurs malignes sont des tissus complexes composés de cellules cancéreuses et d'un stroma qui se présentent comme un tissu non cancéreux ayant des liens étroits avec les cellules cancéreuses [3]. Chaque type cellulaire pouvant entrer en mitose peut donner naissance à une tumeur cancéreuse. Les cellules cancéreuses possèdent certaines caractéristiques avantageuses par rapport aux cellules du tissu hôte, ce qui leur permet de survivre et de croître malgré les nombreuses agressions qu'elles subissent. Chaque tumeur a un développement particulier en raison notamment de son origine histologique et de sa localisation dans l'organe. Les cellules cancéreuses gardent certaines propriétés selon leur degré de différenciation par rapport au tissu dont elles sont originaires comme, par exemple, la capacité à produire et à sécréter différentes molécules. Chaque tumeur est donc particulière et est traitée à la fois selon le tissu dont les cellules sont originaires et selon l'état d'avancement de la maladie; de ce fait, le terme de cancer regroupe un ensemble de maladies aux traitements et aux pronostics très différents. Toutefois certaines caractéristiques, communes à l'ensemble des cellules cancéreuses, les différencient des cellules saines.

1.2.1 La cellule cancéreuse

Chaque cellule d'un tissu est spécialisée dans des fonctions particulières et limitées. Ainsi un type histologique de cellule n'a pas les mêmes caractéristiques qu'un autre type cellulaire, notamment, parce que chacune d'entre elles n'exprime pas exactement les mêmes gènes bien que l'ensemble de ces cellules possède exactement le même génome. Durant le processus complexe de différenciation cellulaire, les cellules se spécialisent dans une fonction donnée. Ce processus dépend notamment de leur environnement et, plus particulièrement, des signaux extra-cellulaires que reçoit la cellule et qui déterminent quel gène elles doivent exprimer afin d'assurer leur fonction au sein d'un tissu donné. À la différence des cellules saines, les cellules cancéreuses présentent des caractéristiques différentes du tissu dont elles sont issues, ce qui peut leur offrir un avantage sur leur environnement.

Nous présenterons dans cette partie les propriétés intrinsèques liées aux cellules cancéreuses telles que leur capacité à échapper aux signaux apoptotiques, à être autosuffisantes du point de vue des facteurs de

croissance et insensibles aux signaux anti-prolifératifs, à être capables de se répliquer un grand nombre de fois et à contourner les voies métaboliques. Ces caractéristiques permettent ainsi aux cellules cancéreuses d'avoir un taux de prolifération supérieur à celui des cellules hôtes, et d'être possiblement plus compétitives que ces dernières dans un milieu pauvre en ressource. Enfin, ces cellules sont généralement instables sur le plan génomique, ce qui peut modifier leur phénotype [4].

L'échappement à l'apoptose

L'apoptose est un processus physiologique qui conduit une cellule à sa mort [5]. C'est une mort programmée qui s'apparente à un suicide cellulaire. L'apoptose est un phénomène qui contribue notamment à façonner l'embryon, puis le fœtus, à assurer l'homéostasie tissulaire, à permettre la réparation ou l'adaptation des tissus, ou encore à empêcher l'émergence de maladies (cellules infectées, cellules avec des mutations irréparables...). De nombreux types de signaux extra ou intra-cellulaires peuvent être responsables de l'apoptose cellulaire. Parmi eux, un stress cellulaire tel que l'hypoxie ou la chaleur, une carence en facteur de croissance et de survie, la libération de granzymes [1] par les lymphocytes cytotoxiques, des altérations de l'ADN et, plus généralement, toutes sortes de défauts de signalisation dans le cycle cellulaire ou encore la présence de facteurs de nécrose (molécule de la famille des TNF [2] et FasL). Les cellules tumorales peuvent subir de nombreux stress (dont la déprivation en nutriments, l'hypoxie, etc.) lors de la croissance tumorale qui peuvent conduire n'importe quelle cellule à l'apoptose. De nombreuses stratégies sont utilisées par les cellules cancéreuses afin d'éviter celle-ci. La protéine P53 [3], naturellement présente dans toutes les cellules saines à un faible niveau de concentration, est un facteur de transcription permettant la régulation et la production de nombreuses protéines dont des protéines effectrices de l'apoptose telles que la protéine BAX [4] [6]. Lorsque la cellule subit un stress, l'élévation de la concentration en protéine P53 conduit entre autres à une augmentation de la production des protéines pro-apoptotiques. Dans presque la moitié des cancers chez l'homme, les cellules tumorales présentent un défaut de production en protéine P53 bloquant ainsi l'activation de l'apoptose [7].

D'autres mécanismes empêchant l'apoptose sont développés par les cellules cancéreuses tels que la sur-expression des protéines régulatrices anti-apoptotiques (BCL-2, BCL-XL [5]) ou des signaux de survie (IGF [6] 1,-2) ou bien encore la sous-expression des régulateurs pro-apoptotiques (BAX)[8, 4].

L'autosuffisance en facteur de croissance

Les facteurs de croissance sont des molécules stimulant la prolifération et permettant la survie des cellules. Les cellules cancéreuses ont la possibilité de synthétiser elles-mêmes ces facteurs et d'y répondre en produisant les récepteurs associés. Ces facteurs de croissance peuvent de plus agir sur les cellules saines présentes au sein du micro-environnement tumoral qui; en retour se mettent à produire des facteurs de croissance stimulant les cellules cancéreuses. Enfin, les cellules cancéreuses peuvent sur-exprimer les récepteurs aux facteurs de croissance les rendant plus sensibles aux facteurs naturellement présents [4]. Les récepteurs aux facteurs de croissance sont classés en fonction de leurs mécanismes d'activation tels que les récepteurs à activité tyrosine kinase membranaire et cytoplasmique, ou ceux à sérine/thréonine kinase. Les récepteurs à activité tyrosine kinase membranaire représentent la principale classe de récepteurs avec une dizaine de familles interagissant avec plus d'une centaine de facteurs de croissance différents. On compte par exemple la famille des récepteurs

-
1. Enzymes dégradant les protéines cytoplasmiques.
 2. De l'anglais *Tumor necrosis factor* : facteur de nécrose tumorale.
 3. p53 pour protéine 53 ; le nombre fait référence à son poids moléculaire qui est de 53 000 Dalton.
 4. De l'anglais *BCL-2-associated X protein* : protéine X associé à BCL-2 et BCL-2 pour *B-cell lymphoma 2* : lymphome à cellule B ; historiquement, elle fut la deuxième protéine à être découverte en lien avec le lymphome à cellule B. BCL-2 est dans ce type de cancer sur-exprimée, ce qui permet la survie prolongée des cellules cancéreuses.
 5. De l'anglais *B-cell lymphoma-extra large*.
 6. De l'anglais *Insulin-like growth factor* : facteur de croissance ressemblant à l'insuline.

aux facteurs de croissance épidermique (EGF), celles aux facteurs de croissance des fibroblastes (FGF), celles des facteurs de croissance dérivés des plaquettes (PDGF), celle des facteurs de croissance des nerfs (NGF), celle des facteurs de croissance ressemblant à l'insuline (IGF) ou encore celle des récepteurs aux cytokines. Après activation d'un récepteur à tyrosine kinase par un facteur de croissance, plusieurs voies de signalisation peuvent s'enclencher telles que la voie du Mitogen-activated protein kinases (MAP kinase) ou du phosphatidylinositol-3-kinase (PIP3K). La voie des MAP kinase engendre une cascade de réactions qui active en fin de chaîne le facteur de transcription AP1 (*Activator protein*) permettant la prolifération cellulaire. La voie du PIP3K engendre une cascade de réactions qui conduit à l'activation de la protéine AKT ayant un rôle central dans l'inhibition de l'apoptose et la prolifération des cellules. De plus, la protéine AKT est impliquée dans l'activation de la protéine mTOR⁷ renforçant, par un rétrocontrôle positif, les actions de la protéine AKT. La protéine mTOR a de plus une action positive directe ou indirecte sur la synthèse protéique et l'activation de la protéine HIF α , dont le facteur de transcription est impliqué dans l'angiogénèse. Ces voies de signalisation sont des cibles pharmacologiques de choix pour perturber la prolifération et la survie des cellules cancéreuses. L'identification de ces voies de signalisation dans le cancer ont permis la mise au point de molécules perturbant ces voies. Ces nouveaux traitements, dénommés thérapie ciblée, agissent en ciblant un récepteur ou une protéine de la cascade réaction. Ils permettent ainsi d'inhiber directement un récepteur à activité tyrosine kinase qui est sur-exprimé par les cellules cancéreuses comme, par exemple, dans le cas du cancer du sein possédant des récepteurs HER2 (Human EGF Receptor-2) ; ceci peut-être réalisé en agissant, par exemple, sur l'une des protéines de la cascade de signalisation telle que l'inhibition de la protéine mTOR pour laquelle une efficacité a été montrée dans le cas du cancer du rein et pour certaines hémopathies malignes [9].

L'insensibilité aux signaux anti-prolifératifs

Les signaux anti-prolifératifs ont pour but de maintenir les cellules en dormance afin d'éviter toute rupture d'homéostasie. Ces signaux peuvent provenir de la cellule elle-même, des cellules voisines ou encore de la matrice-extracellulaire. La voie de signalisation inhibant la prolifération peut être perturbée à plusieurs niveaux. Le TGF- β ⁸ est une protéine qui, entre autres, inhibe la prolifération des cellules et permet ainsi de préserver l'homéostasie tissulaire. Dans de nombreux cancers, on retrouve une altération de la voie de signalisation du TGF- β , soit par une délétion au niveau des récepteurs du TGF- β , soit par une délétion des protéines situées en aval des récepteurs. De plus, le TGF- β est impliqué dans un phénomène appelé transition épithélio-mésenchymateuse qui confère aux cellules cancéreuses des carcinomes une aptitude marquée pour la migration [10]. Deux autres protéines ont un rôle majeur dans la limitation de la prolifération cellulaire, la protéine du rétinoblastome, et la protéine P53. La protéine du rétinoblastome, lorsqu'elle est activée, ralentit le cycle cellulaire en séquestrant la protéine de transcription E2F qui est indispensable avant l'initiation de la phase de répllication de l'ADN de la cellule. La protéine P53 véhicule les signaux de stress tels que les déprivations en oxygène ou en glucose, les inhibiteurs de croissance et les faibles réserves en nucléotides. En cas de stress avéré de la cellule, cette protéine arrête le déroulement de la mitose pour la reprendre lorsque les conditions seront de nouveaux optimales. En revanche, si les signaux de stress deviennent trop importants, la protéine p53 peut déclencher l'apoptose comme nous l'avons vu précédemment. La perte de la protéine du rétinoblastome ou/et de la protéine p53 est très courante dans les cancers. Enfin, une autre voie de signalisation anti-proliférative est réalisée par le contact entre les cellules, ce phénomène est appelé inhibition de contact. L'un des mécanismes de l'inhibition de contact se développe via des molécules d'adhésion de surface telles que les protéines de la famille des cadhérines, générant une cascade de signalisations aboutissant à une

7. De l'anglais *mammalian target of rapamycin* : cible de la rapamycine chez les mammifères

8. De l'anglais *transforming growth factor* : facteur de croissance transformant

inhibition de la prolifération. La perte de l'adhésion chez les cellules cancéreuses lève l'inhibition de contact permettant ainsi leur prolifération sans restriction [4].

Potentiel de réplication illimité

Afin de pouvoir se diviser, une cellule doit répliquer intégralement son ADN. La réplication de l'ADN génère donc une copie qui sera transmise à la cellule fille. Durant le processus de réplication, les chromosomes composés d'ADN se raccourcissent à leurs extrémités appelées télomères. Ils sont des parties non codantes du génome composées de séquences répétitives de nucléotides. Ils ont une fonction d'horloge biologique pour la plupart des cellules somatiques. De plus, ils protègent l'extrémité des chromosomes afin d'éviter des réarrangements chromosomiques tels que la fusion de chromosomes pouvant provoquer de graves instabilités pour la cellule. La taille des télomères conditionne donc le nombre de mitoses que peut effectuer la cellule, bloquant celle-ci dans la phase G0⁹ du cycle cellulaire. Ce phénomène est nommé senescence répllicative et n'est possible que sous l'action d'une seconde protéine, la protéine P53. En l'absence de celle-ci, le cycle cellulaire peut reprendre et, en dépit de l'absence de télomères, la cellule continue sa réplication. L'absence de télomères provoque des réarrangements chromosomiques qui s'accumulent au fil des mitoses conduisant ainsi les cellules vers l'apoptose.

Cependant, certaines cellules, telles que les cellules souches somatiques ou germinales, nécessitent un grand nombre de mitoses. Ces cellules expriment alors une enzyme particulière, une transcriptase inverse, appelée télomérase. La télomérase, naturellement réprimée dans les autres cellules somatiques, a pour fonction de rajouter des séquences répétitives de nucléotides (rôle d'une transcriptase inverse) dans les régions télomériques des chromosomes, ce qui permet ainsi aux cellules l'exprimant de pouvoir théoriquement se diviser indéfiniment. Dans les cellules cancéreuses, des taux élevés de télomérases sont observés, offrant ainsi aux cellules cancéreuses la capacité de se multiplier un grand nombre de fois et de ne pas être limitées par la taille de leurs télomères [11].

Dérégulation du métabolisme cellulaire

La croissance et la division cellulaires sont des processus nécessitant de l'énergie afin de réaliser les différentes réactions chimiques requises. Cette énergie est stockée grâce à une molécule, l'adénosine triphosphate (ATP), qui est la molécule de transport d'énergie universelle la plus utilisée par les cellules de tous les êtres vivants [12]. Sa synthèse dans la cellule nécessite la phosphorylation¹⁰ d'une molécule d'adénosine diphosphate (ADP). Afin de produire de l'ATP à partir d'ADP, diverses molécules peuvent être employées par les cellules, la plus utilisée étant le glucose. La cellule métabolise le glucose grâce à deux voies selon qu'elle dispose suffisamment d'oxygène ou non. La première voie métabolique ne nécessite pas d'oxygène, c'est la glycolyse lors de laquelle une molécule de glucose est transformée en deux molécules de pyruvate. Cette voie métabolique permet la synthèse de deux molécules d'ATP. Ensuite, il existe deux possibilités pour la molécule de pyruvate. En condition d'aérobiose, le pyruvate entre dans la mitochondrie de la cellule où il est transformé en une molécule d'acétyl-coenzyme A. Cette réaction engendre la formation d'un NADH,H⁺¹¹. Puis l'acétyl-coenzyme A entre alors dans le cycle de Krebs, une voie métabolique produisant des intermédiaires énergétiques pour former des molécules d'ATP. Ainsi, l'acétyl-coenzyme A permet de former trois molécules

9. Le cycle cellulaire peut être divisé en plusieurs phases : la phase G1, S, G2 et M. La phase G1 correspond à une phase de croissance cellulaire et de préparation à la duplication du génome. La phase S correspond à la phase de duplication du génome. La phase G2 correspond à la préparation de la cellule à la mitose. Enfin la phase M correspond à la mitose. La phase G0 correspond à l'entrée de la cellule dans une phase de quiescence ou de senescence. Cette phase peut être permanente ou bien temporaire pour certains types cellulaires.

10. Addition d'un groupe phosphoryl PO_3^{2-} sur la molécule.

11. Nicotinamide adénine dinucléotide.

NADH,H^+ , une molécule de FADH et une molécule d'ATP. Les molécules de NADH,H^+ et de FADH créées au cours de ces réactions permettent de former respectivement trois molécules d'ATP et deux molécules d'ATP. Une molécule d'acétyl-coenzyme A permet ainsi la formation de dix molécules d'ATP. Le bilan global des réactions de la consommation d'une molécule de glucose en aérobose est la formation de trente-deux molécules d'ATP par les cellules. En revanche, en cas d'anaérobiose, le pyruvate est transformé en lactate en consommant une molécule de NADH,H^+ . Le bilan global en anaérobiose de la consommation d'une molécule de glucose est de deux molécules d'ATP. Ainsi, dans une cellule saine disposant de suffisamment d'oxygène, la glycolyse est poursuivie par le cycle de Krebs, ce qui permet à la cellule de synthétiser quinze fois plus d'ATP par molécule de glucose [13]. Bien que moins efficace sur le plan énergétique, c'est la voie anaérobique qui est préférée par les cellules cancéreuses. L'effet Warburg^[12] consiste donc en l'utilisation de la glycolyse en présence d'oxygène [14]. Cette perturbation du métabolisme énergétique a pour conséquence d'élever les concentrations en lactate, produit final de la glycolyse et, ainsi, de diminuer le pH du micro-environnement tumoral. L'autre conséquence directe de l'utilisation de la glycolyse réside dans la nécessité pour la cellule cancéreuse de consommer de grandes quantités de glucose pour parvenir à ses besoins importants. Cette conséquence est à la base de l'utilisation de la tomographie par émission de positons en imagerie tumorale. En effet, le fluorodésoxyglucose (^{18}F -FDG), analogue au glucose et émetteur de positons utilisés en imagerie médicale, est métabolisé prioritairement par les cellules fortement consommatrices de glucose que sont les cellules tumorales. L'avantage majeur pour la cellule tumorale de la glycolyse anaérobique est d'obtenir de l'énergie plus rapidement qu'en condition d'aérobose, et surtout d'utiliser les intermédiaires produits durant le processus de glycolyse afin de synthétiser des molécules lui permettant d'apporter plus rapidement les éléments nécessaires à la réplication du génome et, par là même, de développer ainsi une prolifération plus efficace [4]^[13]

Instabilité génomique et mutations

L'ADN d'une cellule peut être endommagé sous l'influence de divers facteurs de stress endogènes (métabolisme cellulaire) ou exogènes (radiations naturelles). Des mécanismes de réparation existent faisant intervenir plusieurs enzymes afin de réparer les divers lésions occasionnées sur l'ADN. De plus, afin d'avoir une réplication fidèle de l'ADN durant la mitose, divers points de contrôle surveillent l'intégrité du génome et réparent les erreurs. Lorsque les lésions sont trop nombreuses, la cellule peut, soit entrer en apoptose, ou soit être phagocytée par le système immunitaire. Dans les cellules cancéreuses, les mécanismes de contrôle, ceux d'apoptoses et la reconnaissance par le système immunitaire sont généralement déficients. Les mutations sur l'ADN peuvent donc s'accumuler et conférer des propriétés supplémentaires avantageuses ou délétères pour la cellule. Ainsi, l'hétérogénéité des phénotypes des cellules tumorales, provoquée par la multiplicité des phénotypes engendrés par des mutations, peut provoquer une sensibilité variable des cellules tumorales aux traitements. Ceci explique en partie qu'un traitement cytotoxique faisant régresser la masse tumorale dans un premier temps puisse se retrouver inefficace. Les cellules sensibles aux traitements sont éliminées, puis celles dont le phénotype est résistant croissent, provoquant une rechute de la maladie [4, 15].

D'autres caractéristiques des cellules cancéreuses en lien avec le stroma tumoral et le système immunitaire ont été découvertes. Ces caractéristiques concernent la capacité à contourner les défenses immunitaires, à induire une réaction inflammatoire, à induire la formation de nouveaux vaisseaux sanguins et à migrer à travers le corps [4].

12. Nommé ainsi en hommage à Otto Warburg, premier à avoir décrit ce phénomène.

13. http://esilrch1.esi.umontreal.ca/sygyuschj/cours/BCM2505/Regulation/3_Cancer-hypoxie-glycolyse.pdf.

1.2.2 Le stroma tumoral

Le stroma tumoral correspond par définition à toute cellule ou substance présente au sein d'une tumeur et qui n'est pas une cellule cancéreuse [1]. Sa formation est induite par les cellules tumorales. Le stroma tumoral possède un rôle de soutien et assure les apports nutritifs aux cellules tumorales. Il est présent dans toutes les tumeurs mais est plus présent dans les carcinomes invasifs. La composition du stroma tumoral peut varier selon les tumeurs [1] et sa caractérisation est particulièrement importante. En effet, il joue un rôle dans les phénomènes d'invasion et de dissémination de la tumeur. On y retrouve presque toujours une composante cellulaire et une substance extracellulaire [1, 3]. Les cellules présentes dans le stroma tumoral sont issues des cellules du tissu conjonctif (fibroblastes et myofibroblastes), des cellules du système immunitaire et des cellules endothéliales formant les néovaisseaux tumoraux. Les cellules présentes au sein du stroma tumoral sont subverties et contrôlées par les cellules tumorales, notamment les fibroblastes qui, après activation (alors appelés « fibroblastes associés aux cancers ») par les cellules tumorales, se mettent à constituer des éléments de la substance extracellulaire désignée comme la matrice extracellulaire [3]. Le stroma tumoral peut aussi être le siège de dépôts anormaux et de calcification. Ainsi, différents types de stroma ont pu être définis notamment selon l'abondance de la matrice extracellulaire (stroma abondant, fibreux ou grêle), selon la composition de la matrice extracellulaire (stroma hyalin, osseux, amyloïde), ou encore selon la réaction inflammatoire et immunocompétente (stroma lymphoïde, histiocytaire, riche en éosinophile)^[4]. Ces différents stromas permettent ainsi de créer des sous-classes histologiques des tumeurs et de pouvoir graduer leur agressivité.

Les fibroblastes associés aux tumeurs

Les fibroblastes sont des cellules fusiformes, naturellement présentes en faible nombre dans le tissu conjonctif sain où ils ont pour rôle de sécréter des protéines telles que les collagènes, les fibres élastiques, la fibronectine ou des laminines participant ainsi à la fabrication de la matrice-extracellulaire et de la membrane basale. Ils peuvent également sécréter des protéases, ce qui a pour conséquence de libérer des facteurs de croissance tels que les facteurs de croissance des fibroblastes, le facteur de croissance dérivé des plaquettes, le facteur de croissance épidermique et des métalloprotéases, protéases avec cation métallique pouvant activer des facteurs de croissance ou d'autres protéases par clivage protéolytique naturellement présent dans la matrice extra-cellulaire.

Dans un stroma tumoral, les fibroblastes sont plus nombreux que dans un stroma sain (voir Figure [I.1](#)). Certains fibroblastes associés aux tumeurs présentent des caractéristiques supplémentaires, comme celle d'exprimer l'alpha-actine, une protéine retrouvée dans les muscles lisses. Ces fibroblastes portent alors le nom de myofibroblastes. Le TGF- β est impliqué dans la différenciation des fibroblastes en myofibroblastes [10]. Ces cellules sécrètent un grand nombre de facteurs de croissance et de protéases. Ils sont ainsi des promoteurs de la croissance tumorale et facilitent l'invasion des cellules tumorales dans le tissu en dégradant sa matrice extracellulaire. Enfin, ils libèrent des facteurs de croissance vasculaire favorisant l'angiogenèse tumorale [4, 16].

La matrice extra-cellulaire et la lame basale

La matrice extra-cellulaire est une structure tridimensionnelle du tissu conjonctif formé d'un treillis de macromolécules de protéines fibreuses (collagène et élastine) incorporé dans une substance fondamentale composé majoritairement d'eau, de protéoglycane, de glycoprotéine et de sels minéraux (voir Figure [I.2](#)). Elle est présente dans tous les tissus du corps humain avec des compositions variables lui conférant des propriétés

14. <http://anapathbhd.free.fr/cours/tumoral/stroma.html>.

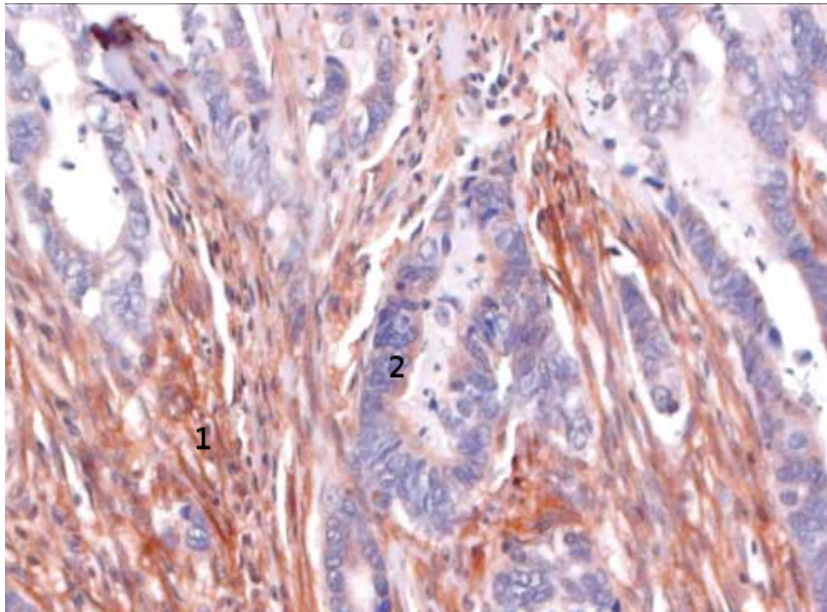


FIGURE 1.1 – Coupe histologique montrant (1). des fibroblastes associés aux tumeurs dans un cancer colorectal et (2). des cellules cancéreuses. Image adaptée de [17].

spécifiques, comme par exemple la matrice osseuse très dure contenant essentiellement du collagène et des cristaux d'hydroxyapatite. La matrice extra-cellulaire remplit de nombreuses fonctions telles que le stockage des facteurs de croissance, le remplissage des espaces inter-cellulaires, la consolidation des tissus, le contrôle de la prolifération cellulaire et un rôle dans la migration des cellules. De plus, dans les tissus sains comme dans les tumeurs, elle assure le maintien architectural du tissu grâce notamment à sa composition en protéines fibreuses (collagène, élastine et protéoglycanes) [18].

Les tumeurs malignes épithéliales sont capables de dégrader la matrice extracellulaire en produisant des enzymes nommées métalloprotéases matricielles et/ou en induisant la production de ces enzymes indirectement ou directement par les cellules inflammatoires et les fibroblastes. La conséquence de la dégradation de la matrice extra-cellulaire induite par le carcinome est la libération des facteurs de croissance conduisant la cellules tumorales à disposer d'une plus grande facilité à migrer, à se déplacer, et un espace accru pour proliférer [3].

Le système immunitaire

L'immunité est un système biologique complexe faisant intervenir diverses cellules et protéines permettant de lutter contre une variété d'agents pathogènes tels que les parasites, bactéries ou virus, mais aussi contre les cellules cancéreuses. Le système immunitaire peut être divisé en deux catégories comprenant le système immunitaire, inné ou non spécifique, à action rapide et le système immunitaire, adaptatif ou spécifique, plus lent à se mettre en place mais beaucoup plus performant. Dans le cancer, chacun des effecteurs de la réponse immunitaire est susceptible d'engendrer une action pro- ou anti-tumorales [19, 20].

Le système immunitaire non spécifique constitue la première ligne de défense de l'organisme contre les agents pathogènes. Il est constitué par des protéines solubles, appelées protéines du complément, et par de nombreux types cellulaires différents. Parmi ceux-ci, nous pouvons citer les cellules dendritiques, les mastocytes, les macrophages, les cellules "natural killer" et les granulocytes composés de trois types de cellules, les

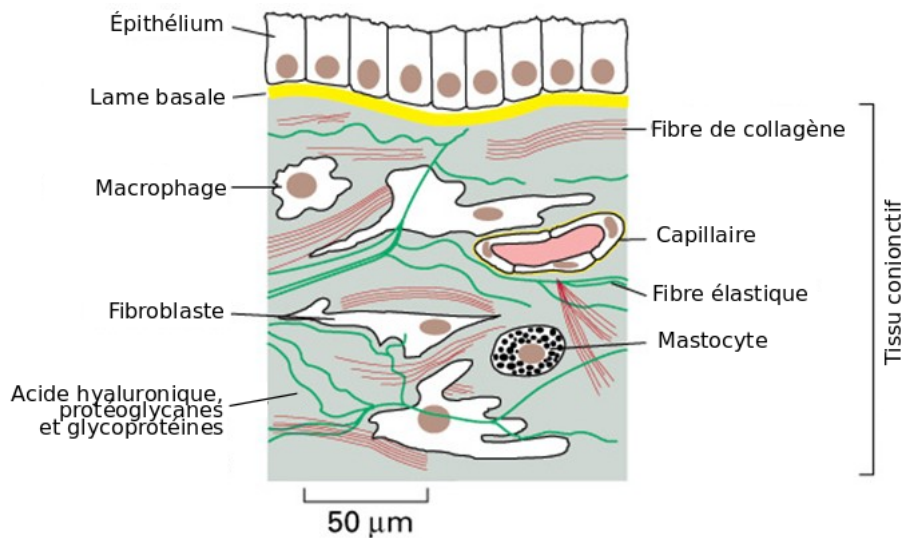


FIGURE 1.2 – Tissu conjonctif sain sous-jacent à un épithélium. Figure adaptée de [12]

éosinophiles, les basophiles et les neutrophiles.

- Les cellules dendritiques sont des cellules présentatrices d'antigènes¹⁵ capables de phagocytoses. Elles peuvent stimuler la réponse immunitaire non spécifique et activer la réponse immunitaire adaptative. En effet, après activation par un antigène, les cellules dendritiques migrent vers les organes lymphoïdes secondaires (principalement vers les lymphonœuds et la rate) où sont présent, à l'état latent, les cellules du système immunitaire adaptatif, les lymphocytes. Ainsi, les cellules dendritiques présentent un antigène qui est reconnu par un lymphocyte qui réagit en migrant vers le site [21].
- Les mastocytes sont des cellules responsables des symptômes cliniques de l'allergie. En effet, après fixation d'un antigène, ils libèrent diverses molécules telles que l'histamine qui, en se fixant sur les cellules endothéliales, provoquent une vasodilatation locale et induisent la formation d'un œdème. De plus, les mastocytes produisent des médiateurs de l'inflammation tels que les chimiokines pro-inflammatoires et/ou vasoactives. Dans beaucoup de cancers, les mastocytes infiltrant la tumeur. De par leur activité pro-inflammatoire, ils sont suspectés de favoriser la croissance tumorale, notamment en dégradant la matrice extra-cellulaire via le relargage de protéase ou en favorisant l'angiogénèse par la libération de molécules pro-angiogéniques [22, 23].
- Les macrophages ont une forte activité de phagocytose leur permettant de se débarrasser des cellules apoptotiques ou nécrotiques assurant ainsi l'homéostasie tissulaire. Ils ont aussi un rôle important dans la sécrétion de cytokines et participent ainsi de manière active à la régulation du système immunitaire. Ces cellules sont issues des monocytes qui, sous l'influence de certains facteurs, se différencient en macrophages. De nombreux macrophages infiltrant également la tumeur. On distingue deux types de macrophages aux rôles opposés, les macrophages de type M1 et M2. Les macrophages de type M1 infiltrant la tumeur possèdent une action cytotoxique contre les cellules tumorales. À l'inverse, les macrophages de type M2 sont des promoteurs de la croissance tumorale ; ils représentent le plus gros contingent de cellules inflammatoires infiltrant la tumeur. Les macrophage M2 sécrètent de l'interleukine 10 et du TGF- β inhibant de ce fait l'activité des macrophages de type M1 et des lymphocytes

15. Les cellules présentatrices d'antigènes sont des cellules du système immunitaire spécialisées dans la présentation d'un antigène, molécule capable de déclencher une réponse immunitaire, à un lymphocyte T afin d'amplifier et de compléter la réaction immunitaire.

cytotoxiques. De plus, les macrophages M2 favorisent non seulement l'invasion de la tumeur par ses activités de dégradation de la matrice extracellulaire mais encore l'angiogenèse en relarguant des facteurs de croissance, ce qui conduit finalement au processus métastatique des tumeurs. Un grand nombre de macrophages M2 infiltrant la tumeur est corrélé à un mauvais pronostic dans de nombreux types de cancer [24].

- Les Granulocytes sont composés de trois types cellulaires, les neutrophiles, les éosinophiles et les basophiles.

Les neutrophiles sont les premières cellules à arriver sur le site contaminé et à engager une réponse immunitaire puissante grâce à leur activité microbicide et cytotoxique, due notamment au relargage d'enzymes protéolytiques et à la formation de forme réactive de l'oxygène. Les neutrophiles sont observés dans de nombreuses tumeurs chez l'homme. Par les molécules qu'ils libèrent, les neutrophiles infiltrant les tumeurs participent à la prolifération cellulaire, à l'angiogenèse, à l'extravasation des cellules tumorales et aux métastases [25]. Ainsi, il a été montré que les cellules du mélanome libérant de l'interleukine 8 entraînent une fixation des neutrophiles au niveau des capillaires pulmonaires. Les cellules du mélanome se fixent alors aux neutrophiles pour entrer dans le poumon et former une métastase pulmonaire [25].

- Les cellules "Natural Killer" (NK) ont une activité cytolytique sur des cellules anormales telles que les cellules tumorales ou infectées par un virus. Elles sont spontanément cytotoxiques dès que la cellule cible ne présente pas de protéines de surfaces inhibitrices. À la suite de leur activation, les cellules NK relarguent des granules essentiellement composés de granzymes et de perforines. Les perforines créent des pores dans la membrane des cellules anormales, permettant ainsi le passage de granzyme, une enzyme activant l'apoptose de la cellule anormale. Les cellules NK sont impliquées dans la surveillance immunitaire contre les tumeurs [26].

Le système immunitaire adaptatif se base sur l'activation de deux populations cellulaires, les lymphocytes T^[16] et les lymphocytes B^[17]. Ces cellules sont spécifiques d'un antigène donné, c'est-à-dire que seul le lymphocyte possédant le récepteur adapté à l'antigène correspondant est activé. Les lymphocytes T constituent un groupe hétérogène de lymphocytes aux fonctions diverses dont la caractéristique commune est de posséder un récepteur membranaire TCR. Ils peuvent être divisés en deux groupes, les lymphocytes T CD4 surnommés aussi lymphocytes auxiliaires ou lymphocytes T_h (lymphocyte T *Helper*), et les lymphocytes T CD8 surnommés lymphocytes cytotoxiques.

- Les lymphocytes B sont responsables de l'immunité humorale. Après activation par un antigène, ils se différencient en deux sous-populations, les cellules B à mémoires qui serviront à la prochaine infection et les plasmocytes. Les plasmocytes sont caractérisés par une capacité accrue à produire des anticorps, c'est-à-dire des protéines qui vont se fixer à un antigène précis avec trois rôles majeurs : liaison à l'antigène, activation du complément et activation des cellules immunocompétentes.
- Les lymphocytes T_h correspondent à une sous-population de lymphocytes T produisant diverses protéines telles que des cytokines régulant le système immunitaire. Les lymphocytes T_H, activés par un antigène, prolifèrent et se différencient en plusieurs sous-types. Cette différenciation est dépendante des divers facteurs protéiques que reçoivent les lymphocytes T_h.
 - Les lymphocytes T_h1 activent l'immunité cellulaire. Ce type de différenciation est favorisé par l'interféron gamma et interleukine 12. Les cytokines libérées par les lymphocytes T_h1, activent la prolifération des lymphocytes T cytotoxiques et aident les macrophages dans leur action de

16. T pour thymus, car il termine leur maturation dans cet organe.

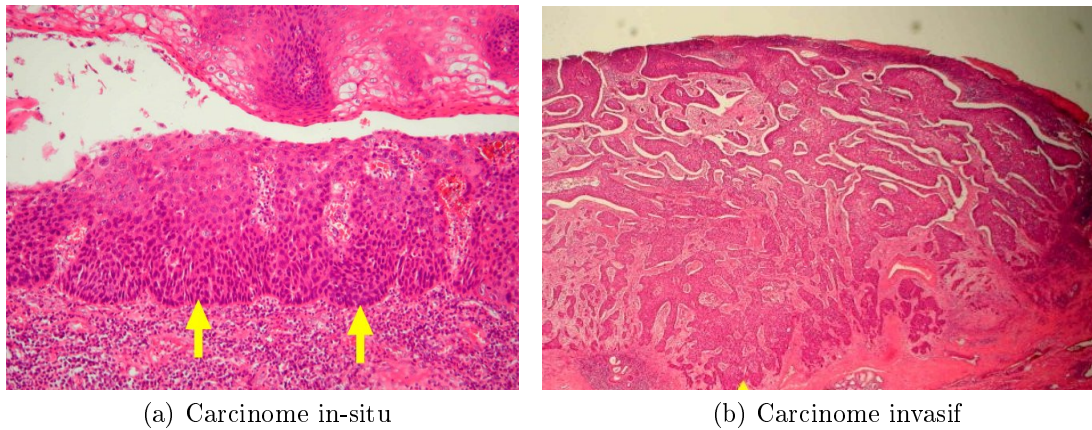
17. B pour bourse de Fabricius organe dans lequel les lymphocytes B terminent leur maturation chez les oiseaux.

phagocytoses en orientant leur phénotype vers un type M1. De plus, ils ont une action antitumorale directe du fait de la forte libération d'interféron γ , de TNF- α et de granules cytolitiques [19].

- les lymphocytes T_H2 favorisent l'immunité humorale. Ce type de différenciation est favorisé par l'interleukine 4 et 2. Ils produisent plusieurs types d'interleukines qui stimulent la prolifération des lymphocytes B et augmentent leur production d'anticorps. De plus, leur action inhibe l'immunité cellulaire favorisée par les lymphocytes T_H1 . Un ratio élevé de lymphocytes de types T_H2 sur T_H1 est corrélé à une progression du cancer du sein [19].
 - Les lymphocytes T_H17 semblent jouer un rôle important dans la régulation des maladies auto-immunes. Ce type de différenciation est favorisé par le TGF- β et l'interleukine 6. Les lymphocytes T_H17 sécrètent plusieurs cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine 17 favorisant l'angiogenèse. Ainsi, l'infiltration tumorale des lymphocytes T_H17 dans les carcinomes du colon, des ovaires et de la prostate est corrélée à un mauvais pronostic [19].
 - les lymphocytes T_{reg} ont pour rôle de contrôler la réponse immunitaire pour qu'elle ne devienne pas excessive et ont donc un rôle préventif dans les maladies auto-immunes [27]. Ce type de différenciation est favorisé par le TGF- β . Ils sont capables d'inhiber et de lyser les lymphocytes T cytotoxiques et les cellules NK au niveau de la tumeur. Ainsi, l'infiltration tumorale de lymphocytes T_{reg} est corrélée à un mauvais pronostic dans les cancers pulmonaires, pancréatiques, rénaux et du sein [19].
- Les lymphocytes T cytotoxiques sont les effecteurs de la réponse immunitaire cellulaire. À l'instar des cellules NK, ils libèrent des molécules permettant la lyse de la cellule cible. En revanche, pour être activés, ils nécessitent que la cellule cible présente des antigènes tumoraux. À la suite de leur activation, les lymphocytes cytotoxiques relarguent des granules essentiellement composés de granzymes et de perforines. De plus, les lymphocytes T cytotoxiques présentent sur leur membrane une protéine, le ligand de Fas se liant à la protéine Fas présente sur une cellule anormale et déclenchant son apoptose.
- Les lymphocytes $T\gamma\delta$ correspondent à un type de lymphocyte T à part entière, faisant partie des lymphocytes non-conventionnels à l'interface entre l'immunité innée et adaptative. Ils ont une fonction cytotoxique et stimulatrice du système immunitaire. Ils ont la capacité d'infiltrer la tumeur et de lyser les cellules tumorales dès le début de la croissance tumorale et jouent donc un rôle important dans la surveillance immunitaire contre les tumeurs [28].
- Les lymphocytes NKT forment un groupe hétérogène de lymphocytes possédant des récepteurs caractéristiques des lymphocytes T et des cellules NK. À l'instar des lymphocytes $T\gamma\delta$, ils font partie des lymphocytes dit non-conventionnels à l'interface entre l'immunité innée et adaptative. Ils ne sont capables de reconnaître qu'un nombre très restreint d'antigènes. Les lymphocytes NKT produisent de grandes quantités de cytokines capables de recruter sur le site tumoral les cellules NK, les macrophages et les lymphocytes T auxiliaires et cytotoxiques. Ils sont aussi capables de cytotoxicité directe contre les cellules tumorales. Ils jouent un rôle important dans la surveillance immunitaire contre les tumeurs en intervenant très tôt dans le processus de croissance tumorale [29, 30].

1.3 La croissance des tumeurs malignes

La croissance des tumeurs malignes peut être décomposée en deux phases. La première phase est dite



(a) Carcinome in-situ

(b) Carcinome invasif

FIGURE 1.3 – (a) Carcinome in-situ, les cellules tumorales ne franchissent pas la lame basale. (b) Carcinome invasif, les cellules tumorales franchissent la lame basale et infiltrent le tissu sous-jacent [18]

avasculaire, c'est-à-dire que la tumeur n'a pas encore activé le processus de néoangiogénèse. Le manque d'apport suffisant en nutriments limite la taille de la tumeur à environ deux millimètres de diamètre. À ce stade, toutes les cellules de la tumeur se retrouvent en quiescence à cause de l'hypoxie induite par la taille de la tumeur. Les cellules tumorales en hypoxie peuvent alors produire des facteurs de croissance endothéliaux, ce qui va conduire à la seconde phase de croissance, dite vasculaire. Durant cette seconde phase, la tumeur a créé son propre réseau vasculaire et peut dépasser la taille critique des deux millimètres de diamètre. De plus, la création des néovaisseaux par la tumeur facilite le processus métastatique, aggravant alors le pronostic.

1.3.1 La croissance avasculaire

La croissance avasculaire est caractérisée par une prolifération de cellules mutantes ne respectant plus les signaux maintenant l'homéostasie tissulaire et conduisant à la formation d'une tumeur. Lorsque la tumeur naît dans des tissus épithéliaux, elle se nomme carcinome. Les cellules cancéreuses possèdent alors des caractéristiques typiques des cellules épithéliales. Lorsque les cellules cancéreuses d'un carcinome ne franchissent pas la lame basale sur laquelle reposent les cellules épithéliales, le cancer est nommé carcinome *in-situ* ou intra-épithélial (voir Figure [1.3a.]). À ce stade, la progression des cellules tumorales est freinée par la lame basale. Aucune structure vasculaire n'est présente dans le tissu épithélial, empêchant ainsi tout risque de dissémination des cellules tumorales. Enfin les carcinomes *in-situ* n'ont pas encore formé de stroma et ne sont composés que de cellules tumorales [31]. L'invasion par les carcinomes (voir Figure [1.3b.]) est donc conditionnée par la dégradation de la lame basale effectuée sous l'action d'enzymes protéolytiques produite par les cellules cancéreuses [32]. À ce stade, la tumeur se met à former un stroma. À la différence des carcinomes, les sarcomes issus de cellules du tissu conjonctif sont nécessairement invasifs [31]. L'atteinte du tissu conjonctif par les cellules tumorales les met alors en contact avec les structures vasculaires sanguines et lymphatiques. À ce stade, la dissémination ganglionnaire et les métastases est possible mais rare. La tumeur se propage dans des zones de moindre résistance telles les tissus conjonctifs lâches, les espaces péri-nerveux ou encore les capillaires sanguins et lymphatiques ; au contraire le périoste, les disques vertébraux et le cartilage épiphysaire sont rarement envahis au début de la croissance tumorale [31].

La formation d'un stroma tumoral constitué d'une infiltration dans la tumeur par des cellules pro-inflammatoires et des myofibroblastes facilite la progression tumorale en permettant la dégradation de la matrice extra-cellulaire. De plus, les cellules du stroma et les cellules tumorales libèrent des facteurs de crois-

sance améliorant leur survie et facilitant leur division [33]. Lors de la phase de croissance avasculaire, les cellules tumorales puisent leurs ressources (nutriments et dioxygène) nécessaire à leur survie dans les vaisseaux capillaires pré-existant dans le tissu où elles se développent. La tumeur croît de manière sphérique ou ellipsoïdale sur un modèle dit en couches. En effet, seules les cellules situées en surface recevront assez d'énergie pour vivre et se diviser. Les cellules des couches plus profondes ne reçoivent pas assez de ressources pour proliférer et sont dans un état de quiescence. Enfin au cœur de la tumeur, lorsque les nutriments et le dioxygène ont été entièrement consommés par les couches cellulaires plus périphériques, les cellules n'ayant pas assez d'énergie pour survivre se nécrosent. L'apparition des différentes zones tumorales dépend directement de la concentration en nutriments et dioxygène. Cette concentration a de plus un impact sur la cinétique de la croissance tumorale. Ainsi, schématiquement, nous pouvons diviser la croissance tumorale avasculaire en trois phases selon l'apparition des différentes couches de la tumeur.

La première est une phase de croissance exponentielle. En périphérie de la tumeur, sont situées les cellules proliférantes et un cœur de cellules quiescentes apparaît rapidement en raison du manque de nutriment parvenant à ces cellules, créant alors des conditions défavorables à la division cellulaire. La seconde phase est linéaire. Les nutriments et dioxygènes sont tous consommés par les couches cellulaires périphériques. La conséquence de ce manque en nutriments et en dioxygène au centre de la tumeur crée un cœur nécrotique. La dernière phase est une phase de croissance logarithmique très lente jusqu'à atteindre un plateau où toutes les cellules sont alors en phase de quiescence. La tumeur est alors en dormance jusqu'à ce que la néoangiogénèse débute et que la tumeur devienne cliniquement observable. Une telle croissance logarithmique suivie d'un plateau s'explique par le fait que la surface d'échange entre la tumeur et le micro-environnement tumoral croît moins vite que le volume de la couche de cellules en prolifération, c'est-à-dire que le volume de cellules en prolifération doit croître à la même vitesse que la surface d'échange. En conséquence, l'épaisseur de la couche de cellules proliférantes diminue jusqu'à disparaître totalement. Ce phénomène est observé pour des tumeurs d'environ deux millimètres cubes au-delà desquels aucune croissance au-delà n'est possible sans angiogénèse. L'apparition de cellules hypoxiques au sein de la tumeur crée des conditions favorables à la néoangiogénèse tumorale. En effet, sous l'effet de l'hypoxie, certains facteurs de transcription s'activent afin de permettre la transcription de gènes codant pour des protéines pro-angiogéniques telles que les protéines de la famille des VEGFs^[19]. De plus, la dégradation de la membrane basale et l'acquisition de la motilité facilitent la néoangiogénèse et le processus d'invasion régionale et métastatique.

L'inflammation protumorale

Pour comprendre en quoi l'inflammation peut participer de manière positive à la croissance tumorale, il est nécessaire d'expliquer les différents mécanismes qui la composent dans un contexte normal. L'inflammation est définie comme la réaction localisée d'un tissu, consécutive à une agression (blessure, infection, irradiation, etc.) [5]. La réponse inflammatoire est un processus complexe faisant intervenir différents types cellulaires ayant pour but de circonscrire, puis de réparer la lésion. De manière schématique, le processus peut être divisé en trois phases. Une phase vasculaire survenant immédiatement après l'agression, une phase cellulaire faisant intervenir différents types cellulaires permettant l'élimination des agents pathogènes et une phase de résolution et de cicatrisation.

La phase vasculaire consiste dans un premier temps en une vasoconstriction réflexe très brève déclenchant les mécanismes de coagulation dans le but de circonscrire l'antigène. Puis, dans un second temps, en une vasodilatation local avec l'augmentation des fenêtrures intercellulaires des vaisseaux sanguins. Ceci favorise l'extravasation des protéines plasmatiques et des cellules de l'immunité vers le lieu de l'agression [34]. L'augmentation du débit des vaisseaux capillaires et la baisse de la pression oncotique provoquent l'apparition d'un

19. De l'anglais *Vascular Endothelial Growth Factor* : Facteur de croissance endothéliale vasculaire.

œdème inflammatoire.

La phase cellulaire qui suit se caractérise par l'arrivée de cellules du système immunitaire inné, attirées par des molécules chimio-attractantes. Les premiers leucocytes à migrer vers le site de l'agression sont les polynucléaires neutrophiles qui ont une activité de phagocytose des éléments étrangers et de production de molécules antimicrobiennes. Ils vont en plus attirer d'autres leucocytes par chimiotactisme. Migrent ensuite les macrophages attirés par des molécules produites par les plaquettes, les fibroblastes et les autres cellules inflammatoires déjà présentes. Les macrophages ont une durée de vie beaucoup plus longue que les neutrophiles et possèdent comme eux une activité de phagocytose. Les macrophages sont des cellules présentatrices d'antigène capables d'activer le système immunitaire adaptatif et exerçant des fonctions pro-inflammatoires par la production de cytokine. Ils vont enfin jouer un rôle majeur dans la cicatrisation et la réparation tissulaire. Enfin, l'arrivée des lymphocytes sur le site de l'agression se fait autour du septième jour.

Enfin, la phase de résolution et de cicatrisation fait intervenir diverses cellules ayant pour but la reconstruction tissulaire, notamment grâce aux macrophages et aux fibroblastes. Afin de faciliter le déplacement des cellules immunitaire et l'angiogénèse, les macrophages et les fibroblastes commencent à dégrader la matrice extra-cellulaire. Puis les cellules endothéliales commencent à migrer vers le site de l'agression et à se diviser sous l'effet des facteurs pro-angiogéniques produit par les macrophages, les fibroblastes et par la dégradation de la matrice extra-cellulaire. Ils ont pour fonction de réparer les vaisseaux possiblement endommagés et de revasculariser les nouveaux territoires reconstruits. La division des fibroblastes et des cellules épithéliales est favorisée par la libération de facteurs de croissance produit par les cellules inflammatoires et les fibroblastes. Enfin les fibroblastes synthétisent à nouveau, de manière grossière, les protéines de la matrice extra-cellulaire. Toutes ces étapes concourent à reconstruire le tissu lésé et à combler les pertes tissulaires. Mais le tissu reconstruit est imparfait et est, de ce fait, nommé tissu de granulation, une phase de remodelage durant plusieurs mois survenant ensuite afin de retrouver une qualité structurale et fonctionnelle optimale (solidité, épaisseur, sensibilité). Durant cette phase, la matrice extra-cellulaire est enrichie par de nouvelles protéines, la densité des fibroblastes diminue et certaines cellules endothéliales en surnombre entrent en apoptose.

L'inflammation induite par les cellules tumorales est un puissant promoteur de la progression tumorale. En effet, les cellules tumorales et celle du stroma sécrètent diverses molécules induisant une réponse inflammatoire. Ainsi, des cellules du système immunitaire et, majoritairement celles du système inné, infiltrant la tumeur avec un double rôle paradoxal de promotion et de destruction des cellules tumorales. En effet, les cellules inflammatoires et les fibroblastes réagissent aux molécules pro-inflammatoires libérées par la tumeur et engagent un processus inflammatoire. Ceci inclut notamment la production par ces cellules de facteur de croissance, de métalloprotéases matricielles et de facteurs pro-angiogéniques. Ainsi, la dégradation de la matrice-extracellulaire par les métalloprotéases facilite la migration des cellules tumorales et des cellules endothéliales à travers le tissu conjonctif favorisant la néoangiogénèse tumorale et les métastases. Enfin, certaines molécules libérées par les fibroblastes et la dégradation de la matrice extracellulaire, telles que le TGF- β , facilitent le phénomène de transition épithélio-mésenchymateuse. Cette transition transforme les cellules d'un phénotype épithélial caractérisé par des cellules de forme cubique ou pavimenteuse, jointives entre elles et incapables de se déplacer vers un phénotype mésenchymateux caractérisé par une forme allongée et une capacité à dégrader la matrice extra-cellulaire pour migrer. Cette transition se retrouve dans la formation des métastases des carcinomes, cancers issus des cellules épithéliales, car il facilite la migration des cellules cancéreuses [35].

Une inflammation contribue en grande partie à la promotion du cancer en assurant la production de facteurs de croissance favorisant la division des cellules cancéreuses, des facteurs de survie limitant l'apoptose, des facteurs pro-angiogéniques afin de créer des néovaisseaux alimentant la tumeur et des enzymes détruisant la matrice extracellulaire facilitant la néoangiogénèse, l'invasion des cellules tumorales et les métastases.

Ainsi, les maladies inflammatoires du colon telles que la maladie de Chron ou la rectocolite hémorragique créent un environnement augmentant le risque d'apparition du cancer du colon, de même l'inflammation chronique engendrée par l'alcool ou le virus de l'hépatite C dans le foie crée une cirrhose conduisant dans la majorité des cas à un carcinome hépato-cellulaire. Enfin une infection à *Helicobacter* et Pappilomavirus crée une inflammation durable favorisant les cancers respectivement de l'estomac et du col utérin [34].

La théorie de l'immunoédition

Au début du vingtième siècle, Paul Ehrlich attribue un rôle majeur au système immunitaire sur le contrôle tumoral [36]. Puis, Burnett et Thomas énoncent la théorie de l'immunosurveillance [37, 38]. Cette théorie stipule que le système immunitaire est capable d'identifier et d'éradiquer les cellules cancéreuses. Les éléments permettant d'établir la théorie de l'immunosurveillance reposent sur des observations statistiques montrant un risque accru de cancer chez les personnes immunodéprimées suite à un virus ou à un traitement par immunosuppression, comme dans le cas d'une greffe par exemple.

Toutefois la théorie de l'immunosurveillance ne permet pas de prendre en compte toute la complexité de la réaction immunitaire qui, finalement, n'arrive pas dans certains cas à empêcher le développement de la tumeur. Aussi, une nouvelle version de cette théorie, l'immunoédition, fut développée. La théorie de l'immunoédition complète et élargit celle de l'immunosurveillance qu'elle englobe. Elle se décompose en trois phases dénommées "les trois Es", selon une phase d'élimination, une phase d'équilibre et une phase d'échappement [39].

La phase d'élimination correspond historiquement à la théorie de l'immunosurveillance. Durant cette phase, les cellules immunitaires sont capables de reconnaître et de lyser les cellules tumorales. En se multipliant, les cellules cancéreuses envahissent leur environnement proche induisant la sécrétion de molécules pro-inflammatoires. Ces molécules engendrent non seulement un recrutement des défenses immunitaires innées telles que les cellules dendritiques, les macrophages, les cellules NK, mais aussi un recrutement de cellules du système immunitaire dit non-conventionnelle telles que les lymphocytes NKT et de lymphocytes $T\gamma\delta$ sur le site tumoral. Ces cellules produisent de l'interféron γ aux effets anti-prolifératifs et apoptotiques ainsi que divers chimiokines aux effets anti-angiogéniques. Simultanément, les cellules dendritiques ingèrent les débris cellulaires engendrés par le système immunitaire et migrent vers les lymphonœuds. Les cellules dendritiques vont ensuite recruter des cellules immunitaires du système adaptatif dont notamment des lymphocytes T auxiliaires, qui vont orienter leur différenciation vers un phénotype T_H1 favorisant alors une réponse immunitaire cellulaire. Les lymphocytes T auxiliaires et cytotoxiques recrutés par la cellule dendritiques vont migrer vers le site tumoral où les lymphocytes T cytotoxiques vont pouvoir lyser les cellules tumorales de manière accrue. La phase d'élimination réussie conduit à la disparition totale de la tumeur [40].

La phase d'équilibre correspond à la mise en place d'une dynamique particulière entre la tumeur et le système immunitaire. Lors de cette phase, le système immunitaire parvenu au site tumoral peut encore identifier et lyser certaines cellules tumorales tandis que les cellules tumorales parviennent à inhiber en partie les actions du système immunitaire. Cette phase est la plus longue et peut durer plus de vingt ans. En revanche, les cellules tumorales peuvent développer des mécanismes d'échappement au système immunitaire, de plus l'action du système immunitaire pouvant être affaiblie pour diverses raisons liées, par exemple, à des facteurs externes comme le mode de vie, un virus ou encore des médicaments aux actions immuno-suppressives. Dans ces conditions, la dynamique d'équilibre entre les deux populations de cellules se déstabilise au profit des cellules tumorales, conduisant à la dernière phase de l'immunoédition, la phase d'échappement [41].

La phase d'échappement à la réponse immunitaire apparaît lorsque le système immunitaire ne peut plus contenir la croissance tumorale. La prédation du système immunitaire sur les cellules cancéreuses n'est plus efficace et la tumeur envahit les tissus sous-jacents, et se propage au reste du corps. Il est établi qu'un affaiblissement du système immunitaire causé, par exemple par un virus détruisant les lymphocytes T auxiliaires

tel le VIH ou à des médicaments immunosuppresseurs prescrits dans le cadre d'une greffe afin d'éviter le phénomène de rejet, augmente le risque d'avoir un cancer. Plusieurs mécanismes d'échappement au système immunitaire par les cellules tumorales ont été identifiés ; ils font l'objet de recherches afin de rétablir une dynamique d'équilibre qui ralentirait, voire stopperait, la progression tumorale [41]. Ces mécanismes d'échappement comprennent :

- Une altération des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Les molécules de CMH sont des protéines membranaires présentes sur toutes les cellules nucléées. Elles ont pour fonction de présenter un antigène qui est reconnu par les lymphocytes T cytotoxiques engendrant alors la lyse de la cellule par le lymphocyte. La perte de l'expression de la molécule fonctionnelle de CMH n'entraîne pas de réponse cytotoxique de la part des lymphocytes. Cette perte d'expression est ainsi retrouvée dans de nombreux cancers, comme par exemple celui du sein ou de la prostate.
- La perte de l'expression d'antigènes par les cellules tumorales. En l'absence d'antigènes, les lymphocytes cytotoxiques ne peuvent reconnaître les cellules tumorales et n'engagent donc pas de réponse cytotoxique. De plus, certains mécanismes des cellules immunitaires ont pour rôle d'activer les voies apoptotiques de la cellule cible afin de la lyser. Or comme nous l'avons vu, les cellules tumorales possèdent des voies de signalisation à l'apoptose dérégulée par rapport aux cellules saines qui leur permettent d'échapper aux mécanismes cytolytiques des cellules immunitaires [42].
- La production de cytokine immunosuppressive est un des mécanismes de l'échappement des tumeurs au système immunitaire. En effet, l'activation ou l'inhibition est dépendante des cytokines du micro-environnement tumorale. Certaines de ces cytokines, comme le VEGF sécrété par les tumeurs, bloquent la maturation et la différenciation des cellules dendritiques ; d'autres comme l'interleukine 10, désactivent la réponse T_H1 , entraînent l'apoptose des cellule dendritiques et diminuent l'expression des molécules de CMH. Plus généralement, les facteurs pro-inflammatoires tels que les prostaglandines vont inhiber la réponse de type T_H1 et, par conséquent, celle des lymphocytes T cytotoxiques. Enfin, le $TGF-\beta$ produit par les cellules tumorales inhibe l'activation et la prolifération des lymphocytes T cytotoxiques et des cellules NK [42].
- Des molécules telles que le *Programmed death-ligand 1* (PD-L1) sont exprimées dans un grand nombre de cancers incluant le cancer du poumon, du colon, du foie, du rein et du mélanome. L'expression de ces molécules par les cellules tumorales entraînent l'inhibition des lymphocyte T cytotoxiques. Des anticorps anti-PDL1 ont été développés afin de rétablir la réponse immunitaire des lymphocytes T cytotoxiques [43].
- Les lymphocytes T_{reg} sont impliqués dans l'immuno-échappement. Ils sont particulièrement actifs dans les micro-environnements riches en $TGF-\beta$, interleukine 10 et prostaglandine. Les lymphocytes T_{reg} agissent en inhibant la prolifération et la réponse anti-tumorale des lymphocytes T auxiliaires et des lymphocytes T cytotoxiques. De plus, cette population particulière de lymphocytes T est résistante aux traitements par chimiothérapie et radiothérapie, ce qui semble accroître ces fonctions d'immunosuppression [27, 42].

1.3.2 La phase de croissance vasculaire et l'invasion métastatique

La néoangiogénèse tumorale

La création de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux pré-existant se nomme angiogénèse. Dans un corps adulte, les cellules endothéliales constituant des vaisseaux sanguins sont dans un état de

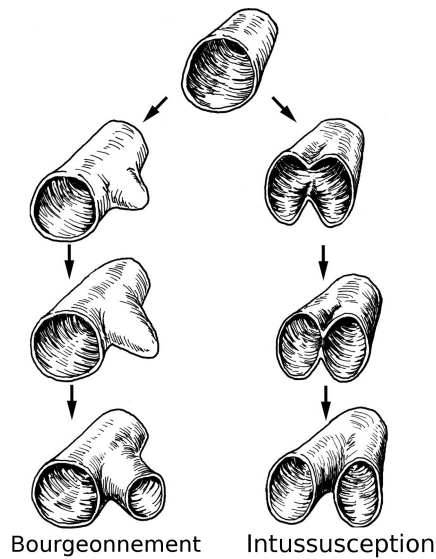


FIGURE 1.4 – Angiogénèse par bourgeonnement et intussusception. Image adaptée de [45].

quiescence; en effet, les cellules endothéliales sont considérées comme étant les plus stables avec un temps de renouvellement dépassant mille jours [44].

L'angiogénèse peut être un processus physiologique et contrôlé jouant un rôle majeur durant l'embryogénèse, la réparation tissulaire ou encore pendant les menstruations. L'angiogénèse est naturellement contrôlée par un équilibre entre facteurs inhibiteurs et activateurs. Elle n'est donc possible que par un déséquilibre entre ces facteurs. Les facteurs inhibiteurs sont naturellement présents et équilibrent en permanence les facteurs activateurs afin d'éviter le processus d'angiogénèse. Parmi eux, figurent la thrombospondine, l'angiostatine, l'endostatine, le facteur plaquettaire 4 et les inhibiteurs tissulaires de métalloprotéinases matricielles. Parmi les facteurs activateurs principaux, la famille du VEGF, dont le VEGF-A est le plus important pour la réalisation de l'angiogénèse, est la plus étudiée; elle comprend les VEGF-A,-B,-C,-D et le PlGF²⁰. Citons aussi le FGF qui est le premier facteur activateur à avoir été découvert, le PDGF, les angiopoïétines (Ang-1, Ang-2 en présence du VEGF et Ang-4). Ainsi, la création de nouveaux vaisseaux sanguins nécessite un déséquilibre en faveur des facteurs activateurs et qui correspond à ce qui est appelé "bascule angiogénique". La formation des nouveaux vaisseaux qui en résulte peut se faire selon plusieurs mécanismes comme le bourgeonnement, l'intussusception (voir figure 1.4) et l'incorporation de précurseurs endothéliaux dérivés de la moelle osseuse. La néoangiogénèse se déroule en plusieurs étapes, commençant toujours par la stimulation en facteurs pro-angiogéniques des cellules endothéliales des vaisseaux préexistants. Le bourgeonnement nécessite la dilatation du vaisseau préexistant par le VEGF, puis une dégradation de la lame basale de l'endothélium vasculaire par des métalloprotéases et sous l'effet de l'Ang-2. De manière concomitante, apparaissent un détachement des péricytes et une perte des jonctions cellulaires entre les cellules endothéliales. Un bourgeonnement apparaît ensuite créé par l'allongement d'une cellule endothéliale. Puis la phase d'élongation débute sous l'effet du VEGF et de l'Ang-1 avec la prolifération des cellules endothéliales voisines qui crée la lumière du nouveau vaisseau. Enfin le recrutement des péricytes sous l'effet du PDGF, la création de la lame basale et le rétablissement des jonctions inter-cellulaires participent à la stabilisation du vaisseaux sanguins. Lorsque la stimulation par les signaux pro-angiogéniques s'arrête, le retour à l'état de quiescence des cellules endothéliales se met en place. L'angiogénèse par intussusception ne fait pas intervenir de nouvelles cellules endothéliales et correspond à un remodelage vasculaire (voir Figure 1.4).

20. De l'anglais *Placental Growth Factor* : facteur de croissance placentaire.

L'angiogénèse par recrutement de précurseurs endothéliaux dérivés de la moelle osseuse ou vasculogénèse fait intervenir des cellules-souches ayant la capacité de se différencier en cellules endothéliales. Ces cellules-souches circulent par voie sanguine jusqu'au site de stimulation où elles s'adhèrent à la paroi du vaisseau et le traversent afin de former un nouveau vaisseau. À l'inverse, l'angiogénèse peut survenir de manière pathologique et participer à de nombreuses maladies telles que les rétinopathies, l'arthrite rhumatoïdes, les ulcères ou encore le cancer. Au cours de la néoangiogénèse tumorale, les néovaisseaux formés possèdent une structure anormale, tortueuse et dilatée, souvent hémorragique avec de nombreuses anastomoses. Ceci est le résultat d'une maturation incomplète des néovaisseaux avec une lame basale et des péricytes parfois absents ainsi que des jonctions intercellulaires instables. Malgré un apport en nutriment et oxygène, les néovaisseaux étant peu efficaces entraînent une mauvaise perfusion de la tumeur avec l'apparition de zones hypoxiques. L'hypoxie continue maintient la production de facteur pro-angiogénique par les cellules tumorales, ce qui a pour conséquence de favoriser la formation de néovaisseaux anormaux de manière continue. Les néovaisseaux tumoraux, de par leurs structures anormales, favorisent la dissémination des cellules tumorales à travers le corps, l'apparition de métastases et, de plus, limite l'efficacité des traitements anti-tumoraux [46].

La néoangiogénèse tumorale survient lorsque la tumeur se retrouve dans un état d'hypoxie du fait de sa taille. En effet, la croissance tumorale avasculaire utilise les vaisseaux pré-existants, les nutriments et l'oxygène diffusent donc depuis les vaisseaux capillaires vers la tumeur. La surface d'échange entre la tumeur et le micro-environnement croît moins vite que le volume de cellules présentes dans la tumeur. Lorsque la tumeur atteint une taille d'environ deux millimètre cubes, les cellules tumorales se retrouvent en état d'hypoxie, la croissance ralentit, puis s'estompe. L'hypoxie des cellules tumorales engendre alors la sur-expression de gènes pro-angiogéniques grâce notamment au facteur de transcription HIF²¹. Les facteurs HIF sont constitués en deux sous-unités α et β . La sous-unité β est en concentration constante tandis que la sous-unité α du HIF est régulée par l'hypoxie. Il apparaît que l'expression de HIF- α commence pour un taux d'oxygène inférieur à 6% et est maximal à environ 0,5%. En revanche, en cas de normoxie, la sous-unité α est marquée par la protéine pVHL²², afin d'être dégradée par le protéasome. Toutefois l'hypoxie n'est pas le seul facteur régulant l'activité de la sous-unité α ; par exemple, les facteurs de croissance et l'inhibition de P53 permettent aussi l'augmentation de la concentration en HIF- α . HIF est un facteur de transcription qui exprime un très grand nombre de gènes agissant sur le métabolisme du glucose, la croissance, la prolifération et la survie des cellules, le métabolisme de la matrice extracellulaire, les mécanismes de réparation de l'ADN et l'angiogénèse. Ainsi, il stimule les gènes pro-angiogéniques codant pour les VEGF et leurs récepteurs, les PDGF, FGF et certaines métalloprotéases. Mais la néoangiogénèse tumorale n'est pas seulement due aux cellules tumorales en effet, le microenvironnement tumoral joue aussi un rôle important dans la néoangiogénèse. En effet, les cellules immunitaires inflammatoires et les fibroblastes associés aux tumeurs participant à la dégradation de la matrice extra-cellulaire séquestrent de nombreux facteurs pro-angiogéniques. Ils peuvent de plus sécréter directement des facteurs pro-angiogéniques. Ainsi, il a par exemple été montré que le recrutement de macrophages dans le cancer du sein favorise l'angiogénèse tumorale [47].

La lymphangiogénèse

La lymphangiogénèse est un processus qui conduit à la formation de nouveaux vaisseaux lymphatiques à partir d'un vaisseau lymphatique préexistant. Les vaisseaux lymphatiques ont pour rôle de collecter et de drainer le liquide interstitiel extracellulaire afin de l'acheminer dans le sang au niveau de la jonction des veines jugulaire et subclavière. Il joue aussi un rôle important dans l'immunité, car ce réseau de vaisseaux collecteurs est parsemé de lymphonœuds, lieux de prolifération et de différenciation des cellules immunitaires.

21. de l'anglais *Hypoxia Inducible Factors* : facteur induit par l'hypoxie

22. de l'anglais *Von Hippel-Lindau tumor suppressor*. La maladie de von Hippel-Lindau est caractérisée par l'apparition de multiples tumeurs dû à une mutation du gène VHL codant pour la protéine pVHL.

Ainsi, tout antigène drainé par les vaisseaux lymphatiques est susceptible de rencontrer une cellule du système immunitaire et d'y déclencher une réponse immunitaire. Histologiquement, les vaisseaux lymphatiques sont composés de cellules endothéliales avec des liaisons intercellulaires plus lâches que dans les vaisseaux capillaires sanguins. De plus, leur lame basale est discontinue et leur diamètre variable.

La dissémination des cellules cancéreuses par voie lymphatique est courante et constitue l'une des premières voies de propagation du cancer, ceci en raison de la structure des vaisseaux capillaires, notamment la discontinuité de leur lame basale et des jonctions intercellulaires lâches qui facilitent le passage des cellules cancéreuses dans la lumière des vaisseaux lymphatiques. De plus, l'absence d'une circulation de fluide à haute vitesse permet de faciliter la survie des cellules cancéreuses. Toutes ces caractéristiques concourent à faciliter la dissémination des cellules cancéreuses par voies lymphatiques. Certaines études ont montré une lymphangiogénèse ganglionnaire à distance de la tumeur avant même que les cellules cancéreuses n'aient colonisé le lymphonœud. Ce phénomène induit par la production de VEGF-C suggère que les cellules cancéreuses préparent le terrain. La lymphangiogénèse apparaît donc comme élément déterminant à la survenue de métastases. Les facteurs pro-lymphangiogéniques identifiés sont le VEGF-C et le VEGF-D. Les facteurs inhibiteurs de la lymphangiogénèse contrant les effets des facteurs activateurs et impliquant alors une « bascule lymphangiogénique » n'ont pas encore été identifiés mais dont l'existence apparaît fort probable [48].

L'invasion métastatique

Une métastase est définie comme étant une tumeur se formant à distance du foyer primaire due à la migration des cellules cancéreuses [5]. Ainsi, les cellules composant la métastase sont du même type histologique que celle composant la tumeur primaire, en revanche leur degré de différenciation peut ne pas être identique. La dissémination des cellules cancéreuses peut s'effectuer selon différentes voies naturelles. La plus fréquente est la voie lymphatique qui concerne majoritairement les carcinomes. Les métastases ganglionnaires régionales qui en résultent dépendent des voies de drainages lymphatiques du foyer primaire. Les cellules tumorales envahissent les vaisseaux lymphatiques les plus proches, puis arrivent au ganglion de drainage de la zone de la tumeur primaire où elles peuvent, soit entraîner une réaction inflammatoire et y être détruites, soit y rester latentes, soit traverser le ganglion et se propager au suivant, ou soit y former une métastase ganglionnaire provoquant un gonflement de ce dernier entraînant une possible rupture de la capsule ganglionnaire²³. La seconde voie de dissémination des cancers est hématogène soit par passage direct dans un vaisseau sanguin, soit après passage dans la voie lymphatique, cette voie étant responsable des métastases viscérales et ganglionnaires. Enfin, d'autres voies de dissémination plus rares existent telles que par les voies cavitaires utilisées par le carcinome ovarien pour se propager dans la cavité péritonéale ou telles que par le liquide céphalo-rachidien utilisé par les gliomes [49].

L'affinité de certains cancers à métastaser dans des organes particuliers peut s'expliquer, d'une part, par la dépendance du drainage vasculaire de l'organe où est implantée la tumeur primaire et, d'autre part, par l'affinité des cellules tumorales issues de la tumeur primaire pour l'organe cible : c'est la théorie de la « graine et du sol » (*seed and soil*). Cette théorie, développée par Stephen Paget en 1889 [50], permet d'expliquer le tropisme des cellules cancéreuses vers certains organes. Le graine (*seed*) fait référence à la cellule cancéreuse initiatrice de la métastase et le sol (*soil*) au tissu cible où peut s'implanter la métastase. Ainsi, les cellules cancéreuses disséminées ne peuvent s'implanter dans des organes à distance que si elles possèdent certaines affinités pour un tissu donné. Dans le cas du carcinome du sein métastasant de manière préférentielle dans certains organes tel l'os, le foie, le cerveau, les ganglions lymphatiques ou les poumons, il a été montré que l'expression du gène CXCR4 par les cellules cancéreuses joue un rôle clef dans la constitution des métastases. En effet, le gène CXCR4 code pour un récepteur membranaire liant la protéine CXCL12 qui

23. http://anapathbhd.free.fr/cours/tumoral/dissemination_cancereuse.html

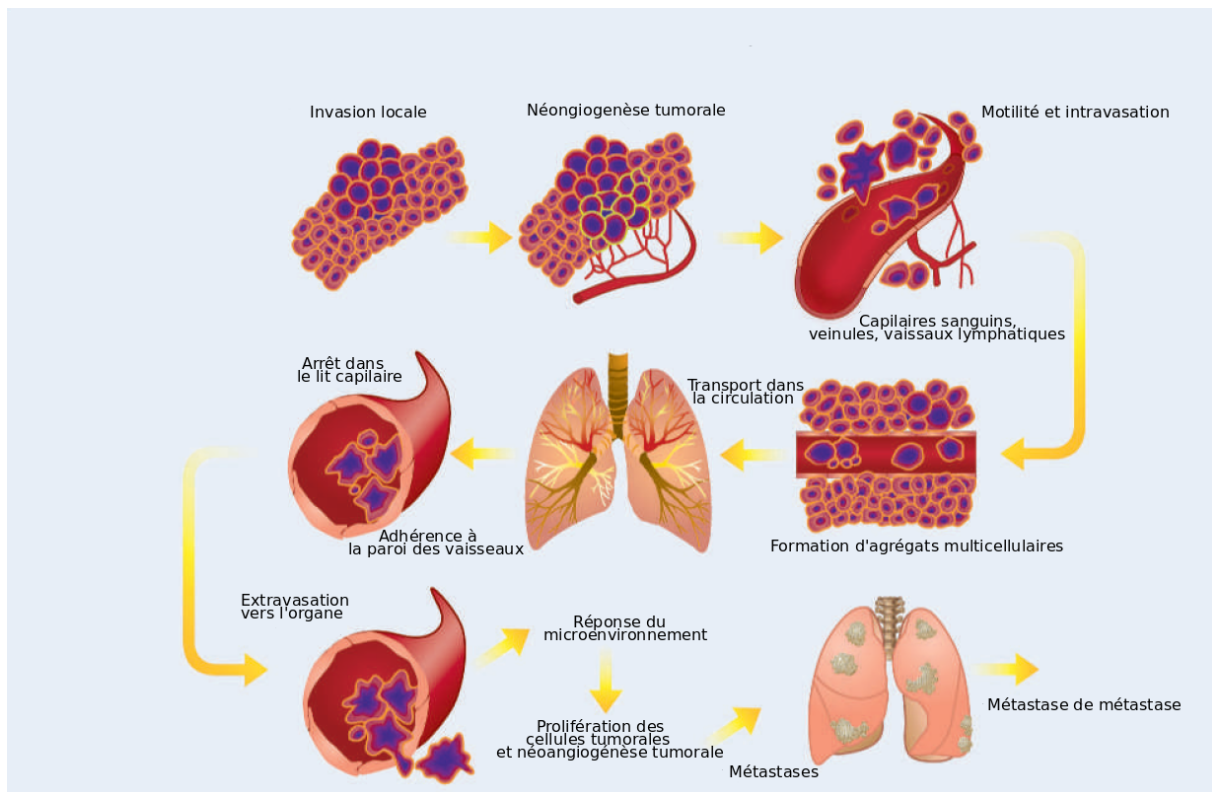


FIGURE 1.5 – Processus métastatique d'un cancer. Figures adaptées de [52]

est produite par les cellules des organes cibles des métastases tels que les os, le cerveau, le foie et les poumons. Cette protéine est chemoattractive et permet de plus d'améliorer l'adhésion des cellules cancéreuses sur les vaisseaux endothéliaux, ce qui permet un passage facilité du compartiment sanguin à l'organe cible [51].

Les métastases peuvent survenir même lorsque la tumeur primaire est encore indétectable cliniquement, mais la probabilité que soit développée une métastase est d'autant plus importante que la tumeur est étendue et donc qu'elle se soit créé un réseau vasculaire propre. Cette observation est basée sur le fait que la plupart des résections chirurgicales de petite tumeur sont souvent curatives [52]. Globalement, les étapes conduisant aux métastases sont les mêmes pour toutes les tumeurs. La néoangiogénèse facilite le processus métastatique, mais n'est pas obligatoire à la dissémination des cellules cancéreuses qui peuvent utiliser des vaisseaux déjà préexistants. La première étape du processus métastatique nécessite le détachement de la cellule de la tumeur primaire et la destruction de la matrice extra-cellulaire par des protéases produites par les cellules tumorales elles-mêmes et par les cellules du stroma tumoral. L'acquisition de ces propriétés de migration par les cellules des carcinomes nécessite une modification de leur phénotype de cellules épithéliales (cellules polarisées avec de nombreuses protéines d'adhésion cellulaire dépourvues de mobilité) vers un phénotype de cellules mésenchymateuses (cellules allongées et capables de se mouvoir). La transition épithélio-mésenchymateuse qui survient naturellement au cours de l'embryogenèse ou au cours de la régénération tissulaire est une étape importante du processus métastatique des carcinomes. De plus, cette transition est réversible; en effet, le phénotype des métastases de carcinomes est épithéliale, une transition mésenchymato-épithéliale s'opère donc [53]. L'étape suivante est l'intravasation, le passage de la cellule dans un vaisseau sanguin. Pour entrer dans un vaisseau, la cellule cancéreuse doit adhérer à la membrane basale du vaisseau, puis la lyser grâce à des protéases. Elles pénètrent ainsi dans la lumière des vaisseaux lymphatiques ou sanguins. La très grande majorité des cellules cancéreuses entrant dans la circulation n'y survivent pas, le processus métastatique est ainsi

considéré comme peu efficace. Lorsqu'elles empruntent la voie hématogène, les cellules cancéreuses doivent survivre dans le milieu sanguin où elles subissent des contraintes mécaniques de la circulation sanguine telles que la pression sanguine et les assauts des défenses immunitaires. Elles peuvent alors s'entourer d'agrégats plaquettaires pour se protéger de celles-ci. Les cellules cancéreuses s'arrêtent dans les vaisseaux sanguins de faible diamètre et franchir la barrière endothéliale, puis migrer vers le nouvel organe où, si les conditions à sa survie sont réunies, elles forment une nouvelle tumeur. Le processus métastatique est un processus très peu efficace : on estime ainsi que le nombre de cellules tumorales pouvant créer une métastase est extrêmement faible, sans doute inférieur à 0,01% des cellules tumorales circulantes [51]. Le processus métastatique est une cible thérapeutique beaucoup plus compliqué que la néoangiogénèse car il existe de nombreuses voies moléculaires conduisant aux métastases. Nous pouvons citer parmi ces voies de signalisation impliquées, la voies des intégrines, des chimiokines ou celle du TGF- β . Cette liste, loin d'être exhaustive, ne représente qu'une part infime des voies impliquées dans la formation des métastases [54].

1.4 Conclusion

Les tumeurs cancéreuses sont des tissus qui ne respectent plus l'homéostasie du corps, avec des taux de croissance supérieur au tissu sain, ceci grâce à certaines caractéristiques des cellules cancéreuses comme un échappement aux signaux apoptotiques, à leur autosuffisance du point de vue des facteurs de croissance ou encore grâce à leur insensibilité aux molécules anti-prolifératives. De plus, certaines de ces cellules cancéreuses ne sont pas limitées par le nombre de leur division cellulaires, censé être restreint chez les cellules somatiques différenciées. Elles peuvent aussi échapper au système immunitaire et la modification de leur métabolisme leur permet un accès à la mitose plus rapide malgré des conditions de vie défavorable. Enfin l'activation par les cellules cancéreuses de certain programme de survie dans des conditions hypoxiques telles que la néoangiogénèse ou la lymphangiogénèse leur permet d'une part d'obtenir plus de ressources afin de supporter un nombre croissant de cellules mais en plus de pouvoir migrer. Les métastases, stade ultime d'un cancer, nécessite quand à elle de nombreux processus extrêmement complexe à se mettre en place et reste un événement rare mais redoutable. Le tissu cancéreux, formant les tumeurs malignes, n'est pas simplement composé de cellules cancéreuses, mais aussi d'autres types cellulaires avec qui elles vont pouvoir interagir. Ces interactions sont nombreuses, complexes et encore largement méconnues. Ainsi, la croissance tumorale résulte des caractéristiques propres aux cellules cancéreuses, faisant d'elles de redoutables compétitrices face au micro-environnement, et des interactions qui se sont établies au sein de ce micro-environnement. Aussi, suivant la nature des interactions, la croissance tumorale peut s'accélérer ou, au contraire, ralentir, voir se stopper. Ces interactions sont aussi responsables du processus de néoangiogénèse et métastatique qui vont assombrir le diagnostique.

Afin d'étudier l'évolution des cancers et, à terme, proposer des traitements adaptés, la modélisation spatiale de la croissance tumorale apparaît comme une option inévitable.

Bibliographie

- [1] Collège Français des Pathologistes. Cellule cancéreuse et tissu cancéreux, 2011/2012.
- [2] V. Rigau. Critères morphologiques de distinction entre tumeurs bénignes et malignes. Cours d'anatomie pathologique de la faculté médecine de Montpellier, 2007.
- [3] Rôle du microenvironnement dans la tumorigenèse et la progression tumorale. Collection Rapports sur les avancées, ouvrage collectif édité par La Fondation ARC pour la recherche sur le cancer et l'INCa, 2013.
- [4] D. Hanahan & R. A. Weinberg. Hallmarks of cancer : The next generation. *Cell*, **144**, 646–674, 2011.
- [5] Larousse médicale, 2006.
- [6] S. L. Harris & A. J. Levine. The p53 pathway : positive and negative feedback loops. *Oncogene*, **24**, 2899–2908, 2005.
- [7] A. J. Levine, J. Momand & C. A. Finlay. The p53 tumour suppressor gene. *Nature*, **351**(6326), 453–456, 1991.
- [8] S. W. Lowe & A. W. Lin. Apoptosis in cancer. *Carcinogenesis*, **21**(3), 485–495, 2000.
- [9] J. Robert. *Signalisation cellulaire et cancer : un manuel pour les étudiants et les oncologues*. Springer, 2010.
- [10] J. Lebrun. The dual role of TGF in human cancer : From tumor suppression to cancer metastasis. *ISRN Molecular Biology*, **2012**, 1–28, 2012.
- [11] M. Brunori & E. Gilson. Télomère et cancer : quoi de plus à la fin? *Médecine/Sciences*, **21**(1), 37–42, 2005.
- [12] B. Alberts, A. Jonhson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts & P. Walter. *Biologie moléculaire de la Cellule*. Médecine Sciences Publications, quatrième édition, 2004.
- [13] S. D. Bresnick. *Biologie*, chapitre 2, pages 34–37. de Boeck, 2004.
- [14] S. W. Lowe & A. W. Lin. Understanding the warburg effect : The metabolic requirements of cell proliferation. *Sciences*, **324**(5930), 1029–1033, 2009.
- [15] M. Billaud. L'hétérogénéité intratumorale. *Médecine/Sciences*, **28**, 1116–1119, 2012.
- [16] M. Otranto, V. Sarrazy, F. Bonté, B. Hinz, G. Gabbiani & A. Desmoulière. The role of the myofibroblast in tumor stroma remodeling. *Cell Adhesion et Migration*, **6**(3), 203–219, 2012.
- [17] V. S. Schellerer, M. Langheinrich, W. Hohenberger, R. S. Croner, S. Merkel, T. T. Rau, M. Stürzl & E. Naschberger. Tumor-associated fibroblasts isolated from colorectal cancer tissues exhibit increased ICAM-1 expression and affinity for monocytes. *Oncology*, **31**(1), 255–261, 2014.
- [18] C. de Jaeger & P. Cherin. Matrice extracellulaire, physiologie et vieillissement vasculaire. *Médecine et Longévité*, **4**, 41–53, 2012.
- [19] D. G. DeNardo, P. Andreu & L. M. Coussens. Interactions between lymphocytes and myeloid cells regulate pro-versus anti-tumor immunity. *Cancer Metastasis Review*, **29**, 309–316, 2010.
- [20] B. Calmels. Immunologie et cancer. 1ère partie : réponse immunitaire antitumorale. *Oncologie*, **6**, 467–476, 2004.
- [21] M. Arock. Présentation antigénique par les cellules dendritiques. *Médecine/Sciences*, **15**, 931–938, 1999.
- [22] M. Arock. Mastocytoses : Classifications, diagnostic biologique et traitement. *Annales de biologie clinique*, **62**(7), 657–669, 2004.

- [23] G. Dyduch, K. Kaczmarczyk & K. Okoń. Mast cells and cancer : enemies or allies? *Annales de biologie clinique*, **63**(1), 1–7, 2012.
- [24] G. Solinas, G. Germano, A. Mantovani & P. Allavena. Tumor-associated macrophages (TAM) as major players of the cancer-related inflammation. *Journal of Leukocyte Biology*, **86**, 1065–1073, 2009.
- [25] A. D. Gregory & A. McGarry Houghton. Tumor-associated neutrophils : New targets for cancer therapy. *Cancer Research*, (7), 2011.
- [26] I. Waldhauer & A. Steinle. NK cells and cancer immunosurveillance. *Oncogene*, **27**, 5932–5943, 2008.
- [27] T. L. Whiteside. The tumor microenvironment and its role in promoting tumor growth. *Oncogene*, **27**(45), 5904–5912, 2008.
- [28] V. Catros, O. Toutirais, F. Bouet, F. Cabillic, M. Desille & J. Fournié. Lymphocytes T $\gamma\delta$ en cancérologie : Des lymphocytes tueurs non conventionnels. *Médecine/Sciences*, **26**, 185–191, 2010.
- [29] R. R. Brutkiewicz & V. Sriram. Natural Killer T (NKT) cells and their role in antitumor immunity. *Oncology/Hematology*, **41**, 287–298, 2002.
- [30] M. J. Smyth, N. Y. Crowe, Y. Hayakawa, H. Yagida et D. I. Godfrey. NKT cells - conductors of tumor immunity. *Current Opinion in Immunology*, **14**, 165–171, 2002.
- [31] Collège Français des Pathologistes (CoPath), J. Emile, E. Leteurtre & S. Guyétant. *Pathologie Générale*. Elsevier Masson, 2012.
- [32] C. Chantrain & Y. A. DeClerck. Les métalloprotéases matricielles et leurs inhibiteurs synthétiques dans la progression tumorale. *Médecine/Sciences*, **18**, 566–575, 2002.
- [33] M. Otranto, V. Sarrazy, F. Bonté, B. Hinz, G. Gabbiani & A. Desmoulière. The role of the myofibroblast in tumor stroma remodeling. *Cell Adhesion & Migration*, **6**(3), 203–219, 2012.
- [34] M. A. Le Bitoux & I. Stamenkovic. Tumor-host interactions : the role of inflammation. *Histochemistry and Cell Biology*, **130**(6), 1079–1090, 2008.
- [35] F. Colotta, P. Allavena, A. Sica, C. Garlanda & A. Mantovani. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer : links to genetic instability. *Carcinogenesis*, **30**(7), 1073–1081, 2009.
- [36] P. Ehrlich. Ueber den jetzigen stand der karzinomforschung. *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde*, **5**, 273–290, 1909.
- [37] F. M. Burnett. Immunological surveillance in neoplasia. *Transplantation Reviews*, **7**, 3–25, 1971.
- [38] L. Thomas. On immunosurveillance in human cancer. *Journal of Biology and Medicine*, **55**, 329–333, 1982.
- [39] G. P. Dunn, L. J. Old & R. D. Schreiber. The three Es of cancer immunoediting. *Annual Review of Immunology*, **22**, 329–360, 2004.
- [40] N. Sengupta, T. S. MacFie, T. T. MacDonald, D. Pennington & A. R. Silver. Cancer immunoediting and “spontaneous” tumor regression. *Pathology – Research and Practice*, **206**(1), 1–8, 2009.
- [41] G. P. Dunn, A. T. Bruce, H. Ikeda, L. J. Old & R. D. Schreiber. Cancer immunoediting : from immunosurveillance to tumor escape. *nature immunology*, **3**(11), 991–998, 2002.
- [42] B. Calmels. Immunologie et cancer : mécanismes d’échappement tumoraux. *Oncologie*, **6**(8), 525–533, 2004.
- [43] C. Blank, T. F. Gajewski & A. Mackensen. Interaction of PD-L1 on tumor cells with PD-1 on tumor-specific T cells as a mechanism of immune evasion : implications for tumor immunotherapy. *Cancer Immunology Immunotherapy*, **54**(4), 307–314, 2005.

- [44] D. Gingras & R. Béliveau. L'angiogenèse tumorale : une nouvelle cible thérapeutique anticancéreuse. *Médecine/Sciences*, 1997.
- [45] B. M. Prior, H. T. Yang & R. L. Terjung. What makes vessels grow with exercise training? *Journal of Applied Physiology*, **97**(3), 1119–1128, 2004.
- [46] P. Carmeliet & R. K. Jain. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature*, **407**(6801), 249–257, 2000.
- [47] E. Y. Lin & J. W. Pollard. Tumor-associated macrophages press the angiogenic switch in breast cancer. *Cancer Research*, **67**(11), 5064–5066, 2007.
- [48] D. Vittet & J. Feige. Lymphangiogenèse et progression tumorale. *Bulletin du Cancer*, **94**(10), 881–886, 2007.
- [49] C. Duyckaerts, P. Fouret et Jean-Jacques Hauw. Anatomie pathologique, pathologie tumorale. Cours d'anatomie pathologique de la faculté de médecine Pierre et Marie Curie, 2003.
- [50] S. Paget. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Lancet*, **133**(3421), 571–573, 1889.
- [51] L. Mathot & J. Stenninger. Behavior of seeds and soil in the mechanism of metastasis : A deeper understanding. *Cancer Science*, **103**(4), 626–631, 2012.
- [52] J. E. Talmadge & I. J. Fidler. The biology of cancer metastasis : Historical perspective. *Cancer research*, **70**(14), 5649–5669, 2010.
- [53] J-P. Thiery, K. Chua, Wen Jing Sim & R. Huang. La transition épithéliomésenchymateuse au cours du développement dans la fibrose et dans la progression tumorale. *Bulletin du Cancer*, **97**(11), 1285–1295, 2010.
- [54] J. Robert. Biologie de la métastase. *Bulletin du Cancer*, **100**(4), 333–342, 2013.

Chapitre 2

État de l'art des modèles spatiaux de cancer

2.1 Introduction

En dépit de nombreuses années de recherche, les cancers restent difficilement curables. Pourtant, les traitements se multiplient avec une meilleure compréhension des processus mis en jeu lors de la croissance tumorale. La découverte, par exemple, de la néoangiogénèse a permis la mise au point de traitements destinés à stopper la vascularisation des tumeurs. Aussi, la caractérisation de récepteurs de croissance particuliers à la surface des cellules cancéreuses a permis de développer de nouveaux traitements appelés «thérapies ciblées» censées bloquer la mitose des cellules tumorales. Enfin, l'étude des interactions entre le système immunitaire et les cellules tumorales a permis la création de nouveaux traitements d'immunothérapies afin de rendre leur efficacité aux cellules immunitaires. Ces dernières avancées viennent compléter les options thérapeutiques déjà présentes comme par exemple les médicaments de chimiothérapies classiques et la radiothérapie. Les différentes découvertes qui ont permis la mise au point de nouveaux traitements ont notamment été possibles grâce aux expériences réalisées sur culture cellulaire et *in-vivo* sur les animaux. Mais ces deux techniques se heurtent à des limites dont la signature peut être la faible efficacité des traitements. Ainsi, la croissance tumorale *in-vitro* est limitée à la seule observation des cellules tumorales où toute les interactions, toute la dynamique avec l'hôte sont perdues. L'expérimentation animale a l'avantage de recréer une certaine dynamique d'interaction avec l'hôte, mais reste limitée principalement par la différence des réponses biologiques aux tumeurs qui existe entre l'Homme et l'animal. C'est pourquoi la modélisation mathématique apparaît comme un outil nécessaire non seulement à la prédiction de l'évolution des tumeurs, mais aussi à une meilleure compréhension de la maladie et donc à la mise au point de traitements plus efficaces.

Ils existent de nombreux modèles de croissance tumorale que nous avons regroupés en trois classes, les modèles continus, discrets et hybrides. Dans les modèles continus, les tissus sont représentés sous forme de densités cellulaires ; ainsi, les cellules ne sont pas explicitement modélisées. Ces modèles utilisent des équations aux dérivées partielles ou ordinaires pour décrire l'évolution de la croissance tumorale. Ce type de modèle permet d'étudier la croissance tumorale à grande échelle, lorsque la taille de la tumeur dépasse plusieurs millimètres [1]. La seconde classe de modèles correspond à des modèles discrets. Dans ces modèles, les cellules sont représentées individuellement et suivent des caractéristiques biologiques telles que l'adhésion cellule-cellule, la croissance et la division cellulaire ; elles peuvent subir également des mutations génétiques donnant naissance à plusieurs phénotypes cellulaires au sein d'une même tumeur. Malgré leur capacité à représenter toutes les caractéristiques des cellules cancéreuses, ces modèles ne peuvent être utilisés pour simuler l'évolution

de tumeurs de plusieurs milliers de cellules en raison d'un grand nombre de calculs nécessaires pour chaque cellule [1]. Enfin, il existe une troisième classe de modèles, les modèles hybrides. Ils couplent une modélisation discrète à une modélisation continue afin de bénéficier des avantages des deux types de modélisation.

2.2 Les modèles continus

Les modèles continus représentent la croissance tumorale à l'échelle tissulaire. Ils reposent sur l'utilisation de systèmes d'équations différentielles ordinaires ou/et des équations aux dérivées partielles pour modéliser la croissance tumorale. La tumeur est représentée comme une densité de populations cellulaires. Les modèles continus ont été initialement développés pour représenter la phase avasculaire durant laquelle la croissance tumorale est sphérique ; les cellules tumorales reçoivent par diffusion à travers les tissus hôtes l'oxygène, les nutriments et les facteurs de croissance nécessaires à leur survie. Les modèles continus pourraient être utilisés en clinique pour aider à prédire la croissance tumorale [2]. Pour cela, un environnement plus complexe de la tumeur doit être modélisé, car il joue un rôle important dans la forme que prend la tumeur lors de son développement. Ainsi, la croissance tumorale lors de la phase vasculaire et/ou dans un milieu hétérogène a été modélisée afin d'approcher un comportement observé *in vivo* [1].

2.2.1 Modèle de croissance tumorale avasculaire

Dans les premiers modèles de croissance tumorale développés [3, 4, 5, 6], la tumeur est une sphère possédant selon son rayon, trois couches aux propriétés bien différentes. Le rayon de la tumeur évolue avec le temps en fonction de la diffusion des substrats (oxygène, nutriments, facteurs de croissance) à partir d'une source située autour de la tumeur. En concentration suffisante, ces substrats permettent la croissance de la tumeur. Durant les premiers stades du développement tumoral, toutes les cellules reçoivent suffisamment de substrats pour croître. Puis, à partir d'un certain rayon, la concentration en substrat au centre de la tumeur devient trop faible pour permettre aux cellules de continuer à croître ; la tumeur sphérique est alors composée de deux couches. La couche périphérique a suffisamment de substrats et correspond à la couche de cellules proliférantes ; la couche au cœur de la tumeur correspond aux cellules quiescentes¹. En effet, en dessous d'un certain seuil de concentration en substrat, la cellule n'a plus l'énergie nécessaire pour pouvoir se diviser, mais peut tout de même survivre. La tumeur continuant de croître, la concentration en substrat au centre de la tumeur devient pratiquement nulle, c'est alors que les cellules situées au centre se nécrosent. À ce stade, la tumeur est composée de trois couches, une couche externe de cellules proliférantes, une couche intermédiaire de cellules quiescentes et un cœur nécrotique ne recevant plus suffisamment de substrats pour assurer la survie des cellules (Figure 2.1). Le premier modèle spatial continu de croissance tumorale en phase avasculaire est le modèle de Greenspan [3]. Il sert de base aux modèles continus modélisant une tumeur sphérique avasculaire [4, 5, 6]. Mc Elwain et Morris ont ajouté au modèle de Greenspan, l'apoptose qui correspond à la mort cellulaire programmée [4]. Adam s'est intéressé à l'impact du système immunitaire sur le développement de la tumeur [5] et enfin Byrne et Chaplain ont étudié les effets de la concentration en substrat et des facteurs inhibiteurs de croissance sur la tumeur [6].

1. du latin *quiescerer* : se reposer

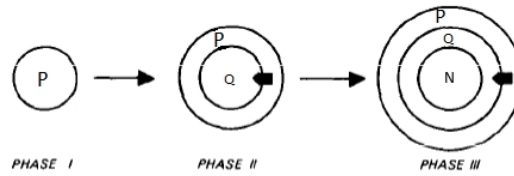


FIGURE 2.1 – Représentation du modèle continu de Mc Elwain et Morris [4]. Évolution d’une tumeur avec initialement une unique couche de cellules proliférantes (P), puis apparitions successives des couches de quiescence (Q) et de nécrose (N).

Ces premiers modèles basiques ne s’intéressent qu’à la phase avasculaire dans un milieu homogène ; de plus la tumeur est assimilée à une sphère. Ils permettent d’étudier les effets sur la croissance tumorale de certains phénomènes comme la diffusion de l’oxygène et des nutriments ou de certaines interactions biologiques. Ils ne permettent pas de reproduire la forme complexe de certaines tumeurs soumises à des contraintes environnementales variées. En revanche, ils servent de base à des modèles plus complexe.

Les modèles continus de croissance tumorale évoluent afin de créer des tumeurs à la géométrie complexe en incorporant des équations de transport des cellules tumorales telles que la diffusion des cellules tumorales selon une équation de la forme

$$\partial_t T = \nabla \cdot (D \nabla T) + R(T), \quad (2.1)$$

où T représente la densité de cellules tumorales, $R(t)$ représente l’équation de réaction des cellules tumorales, incorporant donc, entre autres, une loi de prolifération et D un coefficient de diffusion. Les équations de réaction-diffusion sont bien adaptées à certaines croissances tumorales ayant un caractère diffusif comme une grande majorité des tumeurs primaires. Ce type d’équation est aussi bien adapté pour représenter l’évolution de la densité des molécules chimiques telles que la concentration en oxygène du milieu ou le taux de VEGF. Le modèle de Gatenby et son équipe [7] est un exemple d’utilisation de ce type d’équations. Il utilise un système de trois équations de réaction-diffusion modélisant la densité des cellules tumorales, celles des cellules hôtes et la concentration en acide dans le milieu. Ce système modélise la compétition entre deux types cellulaires soumis à une croissance logistique qui, de plus, prend en compte l’acidité produite par les cellules tumorales. Dans leur modèle, l’acidité du micro-environnement est délétère pour les cellules hôtes, ce qui favorise la propagation des cellules tumorales. Dans leur modèle, l’acidité du micro-environnement est délétère pour les cellules hôtes, ce qui favorise la propagation des cellules tumorales.

D’autres équations de transport sont aussi utilisées comme les équations de réaction-advection [8, 9, 10, 11]. Dans ces modèles, les cellules tumorales se déplacent par advection avec une certaine vitesse dans un milieu. Ces modèles ont comme base l’équation de réaction-advection

$$\partial_t T + \nabla \cdot (Tv) = \Gamma_T, \quad (2.2)$$

où T représente la densité de cellules tumorales, le terme $\nabla \cdot (Tv)$ représente l’advection des cellules tumorales à la vitesse v et Γ_T une loi quelconque de prolifération. Greenspan [12] est le premier à avoir calculé la vitesse v avec une loi de Darcy (encore très utilisé [8, 9, 10, 11])

$$v = -\mu \nabla P, \quad (2.3)$$

où μ caractérise l’aptitude globale du tissu à répondre à la pression et P la pression résultant de la masse

tumorale. Cette pression est donnée en résolvant l'équation

$$\nabla \cdot (\mu \nabla P) = \Gamma_T. \quad (2.4)$$

Dans ce type de modèle [8, 9, 10, 11], les cellules tumorales sont soumises à une pression qui résulte de la prolifération des cellules tumorales. La pression est ainsi plus forte au cœur de la tumeur qu'à l'extérieur d'où une vitesse positive des cellules tumorales de l'intérieur vers l'extérieur. Ce type de modèles a ensuite été enrichi en ajoutant de nouveaux types cellulaires tels que les cellules saines, la nécrose et en reliant par exemple les lois de prolifération à la concentration en oxygène dans l'environnement comme dans le modèle de Macklin et Lowengrub [8]. Dans ce dernier, une tumeur est modélisée dans un micro-environnement hétérogène (Figure 2.2) : selon l'axe des abscisses, le gradient de concentration en nutriments varie d'un environnement pauvre (à gauche du diagramme) à un environnement riche en nutriments. Les auteurs peuvent faire varier le paramètre de diffusion D des nutriments : lorsque ce paramètre tend vers l'infini, le micro-environnement peut être considéré comme homogène. Les auteurs ont, de plus, montré que la mobilité μ affecte également la forme des tumeurs.

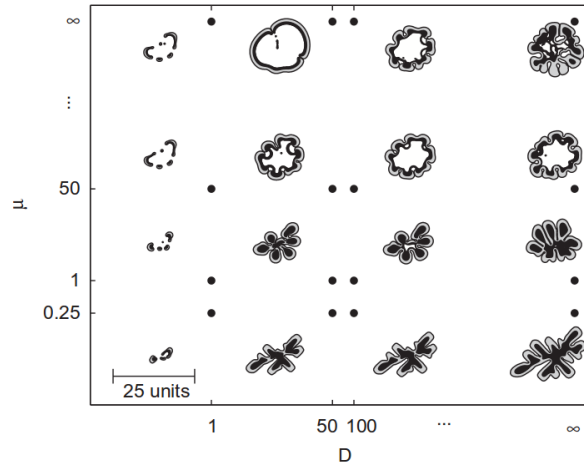


FIGURE 2.2 – Différentes croissances tumorales en fonction du paramètre μ de mobilité cellulaire et du paramètre D de diffusion des nutriments [8]. Les régions en noires correspondent à la nécrose tumorale, celles en grises aux compartiments viables (régions proliférantes et quiescentes) de la tumeur ; la région en blanc correspond au tissu hôte qui consiste ici à de la matrice extra-cellulaire.

Par la suite, partant de leurs précédents travaux, Macklin et Lowengrub ont modélisé la croissance tumorale dans un micro-environnement reproduisant le tissu cérébral [9]. Dans ce modèle, les différents tissus cérébraux définissent des régions. Chaque région possède ses propres paramètres de diffusion et de mobilité ainsi qu'un code couleur (Figure 13) :

- l'os correspond à une région de très faible mobilité ($\mu=0,0001$) et de diffusion ($D=0,0001$). Son code couleur est le blanc ;
- le liquide céphalo-rachidien correspond à une région de très forte mobilité ($\mu=10$ et $D=1$). Son code couleur est le noir ;
- la substance blanche possède une mobilité intermédiaire ($\mu=1,5$ et $D=1$). Son code couleur est le gris clair ;
- la substance grise possède une mobilité moins élevée que celle de la substance blanche ($\mu=0,5$ et $D=1$). Son code couleur est le gris foncé.

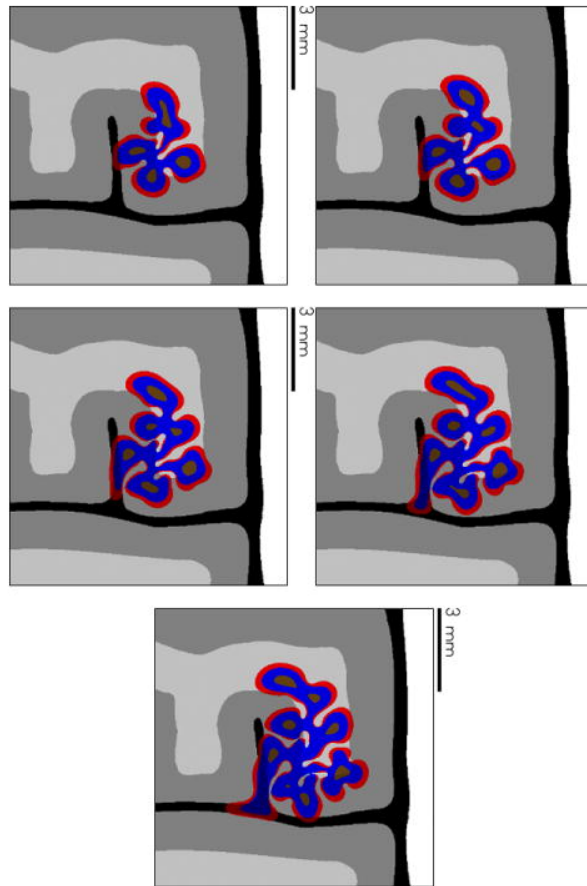


FIGURE 2.3 – Évolution de la croissance tumorale du modèle continu de Macklin et Lowengrub, représentant en rouge une couche de cellules proliférantes, en bleu une couche de cellules quiescentes et en noir la couche de cellules nécrotiques [9]. L'os correspond à une région de très faible mobilité et de diffusion ($\mu=0,0001$ et $D=0,0001$) : son code couleur est le blanc. Le liquide céphalo-rachidien correspond à une région de très forte mobilité ($\mu=10$ et $D=1$) : son code couleur est le noir. La substance blanche possède une mobilité intermédiaire ($\mu=1,5$ et $D=1$) : son code couleur est le gris clair ; La substance grise possède une mobilité moins élevée que celle de la substance blanche ($\mu=0,5$ et $D=1$) : son code couleur est le gris foncé.

Ce modèle représente l'évolution d'un glioblastome, une tumeur cérébrale rare et particulière agressive. La tumeur a tendance à se développer de manière légèrement plus importante dans la substance blanche où se situent les axones qui correspondent à des zones où la tumeur peut se déplacer avec plus de facilité que dans la substance grise, siège des corps neuronaux. La modélisation s'effectue sur un domaine de petite taille (soit $1 \text{ cm} \times 1 \text{ cm}$) et ne permet pas d'observer une croissance spatiale significative et, ainsi, de la comparer avec de l'imagerie où le glioblastome est habituellement observé à de plus grandes dimensions. De plus, ce modèle néglige la dynamique qui s'établit entre les différentes composantes du tissu tumoral et ne prend pas en compte le caractère très infiltrant du glioblastome. Plus généralement, les modèles de réaction-advections sont intéressants pour reproduire les effets mécaniques de la croissance tumorale ; ils permettent ainsi d'introduire le phénomène de pression que subissent les cellules tumorales. Ils sont bien adaptés à reproduire la croissance des tumeurs compactes ne présentant pas un critère d'infiltration marqué comme certaines métastases ou tumeurs bénignes telles que le méningiome.

Les modèles continus avaculaires reproduisent les petites tumeurs et permettent de reproduire les différentes couches (proliférante, quiescente et nécrotique) en incorporant la diffusion des nutriments. Par leur

simplicité, ils sont utiles afin de calibrer certains paramètres comme ceux de diffusion des substrats et de croissance. En revanche, ce type de modèles n'est pas adapté pour reproduire les tumeurs excédant deux millimètres de diamètre où l'incorporation de la néoangiogénèse est nécessaire afin d'obtenir des formes de tumeur plus proche de ce qui est cliniquement observé.

2.2.2 Modèles continus de croissance tumorale incorporant l'angiogénèse

La transition de la phase avasculaire à la phase vasculaire peut s'effectuer pour des tumeurs ayant atteint un diamètre d'environ deux millimètres. Avec cette taille, la tumeur avasculaire manque de nutriments et d'oxygène pour continuer à croître [13]. En réponse, elle peut sécréter diverses molécules regroupées sous le terme de facteurs pro-angiogéniques tumoraux. Les facteurs pro-angiogéniques diffusent à travers les tissus sains jusqu'aux capillaires sanguins et ont la capacité de stimuler la formation de nouveaux vaisseaux vers la tumeur. Les cellules endothéliales, composant les vaisseaux sanguins, possèdent des récepteurs aux facteurs pro-angiogéniques. En se liant, à leurs récepteurs, ces facteurs, provoquent chez les cellules endothéliales, leur multiplication et migration par chimiotactisme² et par haptotactisme³ vers la tumeur. Les modèles présentés dans cette partie couplent une représentation continue des cellules tumorales avec une représentation discrète ou continue des cellules endothéliales.

L'un des premiers modèles à représenter l'angiogénèse tumorale est le modèle d'Anderson et Chaplain [14]. C'est un modèle à deux dimensions spatiales où seule la néoangiogénèse est étudiée. La tumeur n'évolue pas et est la source de production d'un facteur de croissance endothéliale générique qui va générer la croissance de la vascularisation. La densité de cellules endothéliales est décrite par l'équation

$$\partial_t n = D_n \Delta n - \nabla \cdot (\chi(c)n \nabla c) - \nabla \cdot (\rho n \nabla f) \quad (2.5)$$

où n est la densité en cellules endothéliales, $D_n \Delta n$ représente le terme de diffusion aléatoire des cellules endothéliales sur le domaine, $\nabla \cdot (\chi(c)n \nabla c)$ correspond au terme de migration par chimiotactisme dû à la présence du facteur de croissance endothéliale c ; $\nabla \cdot (\rho n \nabla f)$ correspond au terme de migration par haptotactisme dû à la présence de fibronectine f (Figure 2.4). Plus la concentration du facteur de croissance endothéliale et de fibronectine est importante plus la migration des cellules endothéliales s'effectue rapidement selon une direction privilégiée [14]. Le modèle est ensuite discrétisé (Figure 2.5) : l'équation d'évolution des cellules endothéliales sur le domaine devient

$$n_{l,m}^{q+1} = n_{l,m}^q P_0 + n_{l+1,m}^q P_1 + n_{l-1,m}^q P_2 + n_{l,m+1}^q P_3 + n_{l,m-1}^q P_4 \quad (2.6)$$

où les indices l et m représentent la localisation de la maille dans le domaine, l'exposant q représente le temps et les cinq coefficients de P_0 à P_4 représentent la probabilité de déplacement d'une cellule endothéliale sur le domaine. P_0 correspond à la probabilité de rester immobile tandis que P_1 à P_4 correspond à la probabilité de coloniser une case voisine. La probabilité P est calculée par

$$P_n = \text{mouvement aléatoire} + \text{chimioactisme} + \text{haptotactisme}, \quad (2.7)$$

ce qui montre que la probabilité de déplacement est liée à la concentration en un facteur de croissance endothéliale générique, à la concentration en fibronectine et au hasard. Par la suite, le modèle d'Anderson et Chaplain sert de base à de nombreux modèles [10, 11, 15]. Zheng et ses collègues [15] couplent un modèle

2. En fonction de la concentration de facteurs solubles pro-angiogéniques [14].

3. En fonction de la concentration en facteurs non-solubles attachés à la matrice extracellulaire [14].

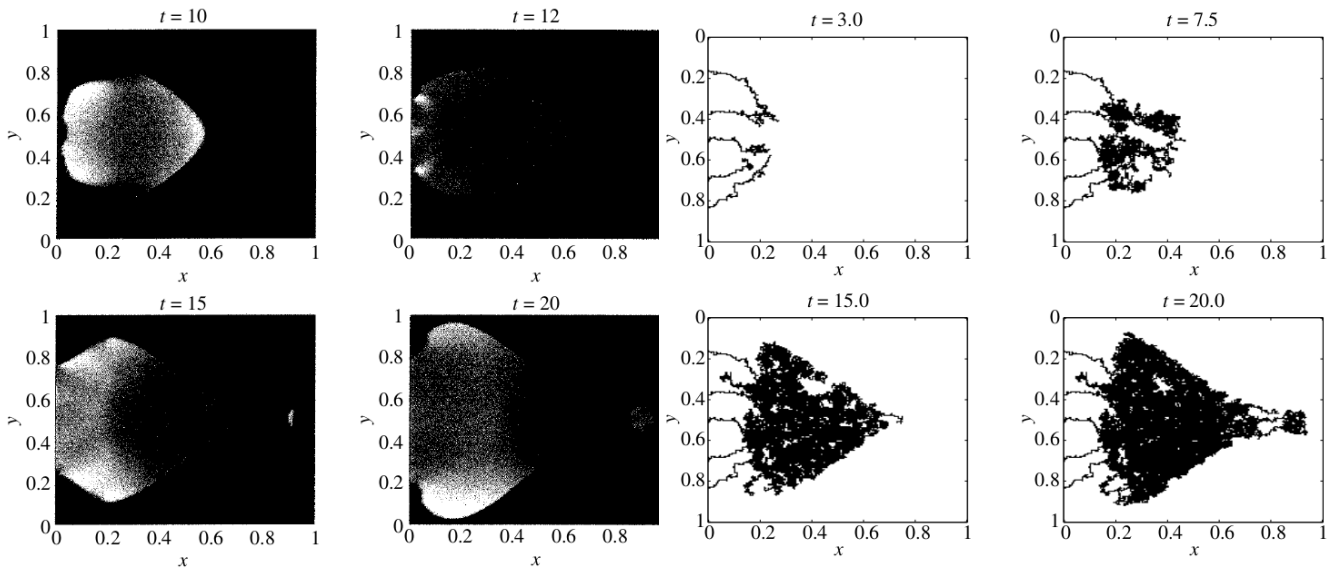


FIGURE 2.4 – Modélisation continue des néovaisseaux.

FIGURE 2.5 – Modélisation discrète des néovaisseaux.

de réaction-advection pour la croissance tumorale au modèle discret d'angiogénèse développé par Anderson et Chaplain. Le modèle de croissance tumorale est dépendant de la concentration en nutriments. Ainsi, le modèle permet d'obtenir des formes de tumeur complexe liées à la présence de vascularisation. De même, dans le modèle de Macklin [11] issu des modèles [8, 9], l'angiogénèse est représentée de manière discrète. Dans ce modèle, l'évolution de la croissance tumorale en fonction de la formation de néovaisseaux est modélisée. En plus de représenter l'évolution des cellules endothéliales et des différentes couches de la tumeur (cellules proliférantes, quiescentes et nécrotiques), le modèle incorpore la densité de la matrice extracellulaire, la production de métalloprotéases matricielles par les cellules tumorales, le diamètre des néovaisseaux et leur hémocrite tenant compte de la circulation des fluides physiologique, ce modèle a pour but d'observer les modifications subies par les capillaires nouvellement formés suite à la croissance tumorale. La pression exercée sur les vaisseaux modifie leur diamètre et contraint le débit sanguin. Partant du modèle de croissance tumorale vascularisée de Macklin [11], Wu et ses collègues [10] développent un modèle se voulant encore plus complet en étudiant l'impact de la pression interstitielle sur la croissance tumorale (Figure 2.6). Ils incorporent au précédent modèle la pression interstitielle, les vaisseaux lymphatiques et le drainage des fluides par ces derniers. La pression interstitielle est normalement régulée par un équilibre entre l'extravasation de fluides des vaisseaux capillaires et leur absorption par le système lymphatique. Dans le cas où le drainage des fluides par les vaisseaux lymphatiques se trouvent perturbé, par exemple par un collapsus des vaisseaux lymphatiques dû à la pression exercée par les cellules tumorales sur leurs parois, une augmentation de la pression interstitielle apparaît. Cette augmentation de pression est donc plus forte au centre de la tumeur et engendre le collapsus des néovaisseaux capillaires créant alors des zones d'hypoxie de certains territoires tumoraux favorisant les propriétés angiogéniques et métastatiques de la tumeur.

Ces modèles [15, 11, 10] couplant un modèle de réaction-advection au modèle discret d'Anderson et Chaplain se montrent très complets sur le plan de la mécanique tumorale, mais ne prennent pas en compte la dynamique entre les cellules tumorales et les cellules du tissu hôte dans lequel le cancer se développe. Or ces modèles très intéressants sur le plan de la mécanique peuvent être insuffisants pour expliquer les différences inter-patients observées en clinique, notamment en négligeant les interactions de la dynamique tumorale avec

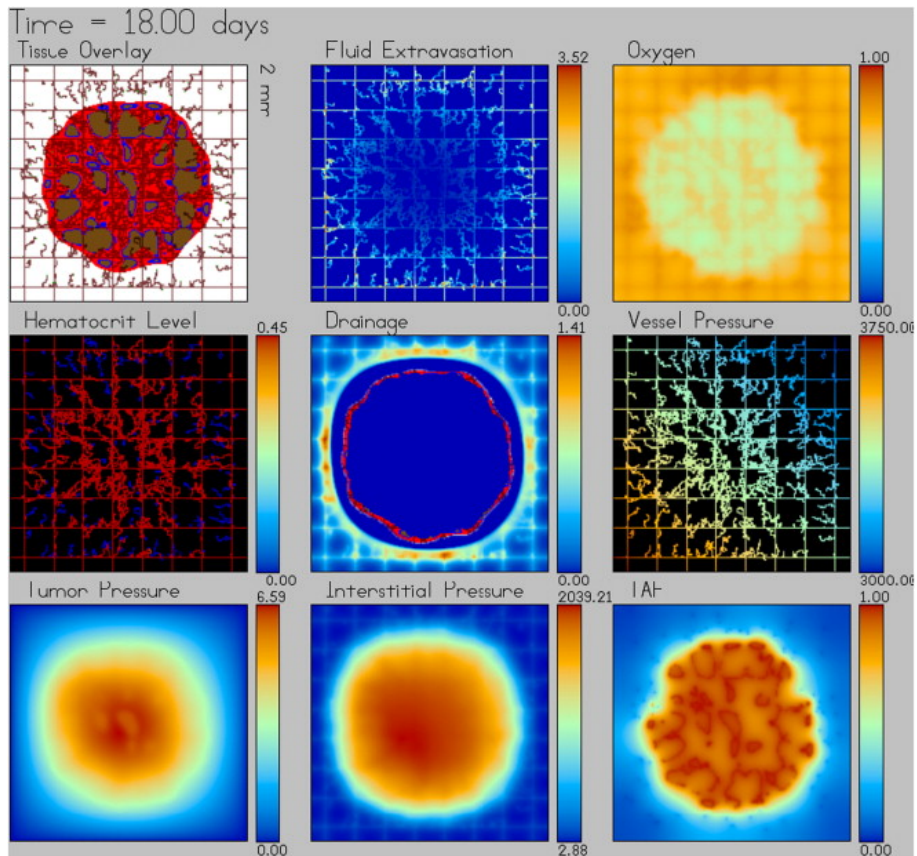


FIGURE 2.6 – Croissance tumorale du modèle de Wu et al. au dix-huitième jours. La tumeur présente des zones nécrosées (marron), quiescentes (bleu) et de prolifération (rouge). La pression interstitielle au centre de la tumeur est plus forte qu'à l'extérieur, ceci résultant de l'absence de drainage. Tissue Overlay = Couche tissulaire. Fluid Extravasation = Fuite de liquide des vaisseaux. Oxygen = Concentration en oxygène. Hematocrit Level = taux d'hématocrite. Drainage : Drainage vasculaire. Vessel Pressure = Pression exercée sur les vaisseaux. Tumor Pressure = Pression tumorale. Interstitial Pressure = Pression interstitielle. TAF = Facteur pro-angiogénique générique. [10]

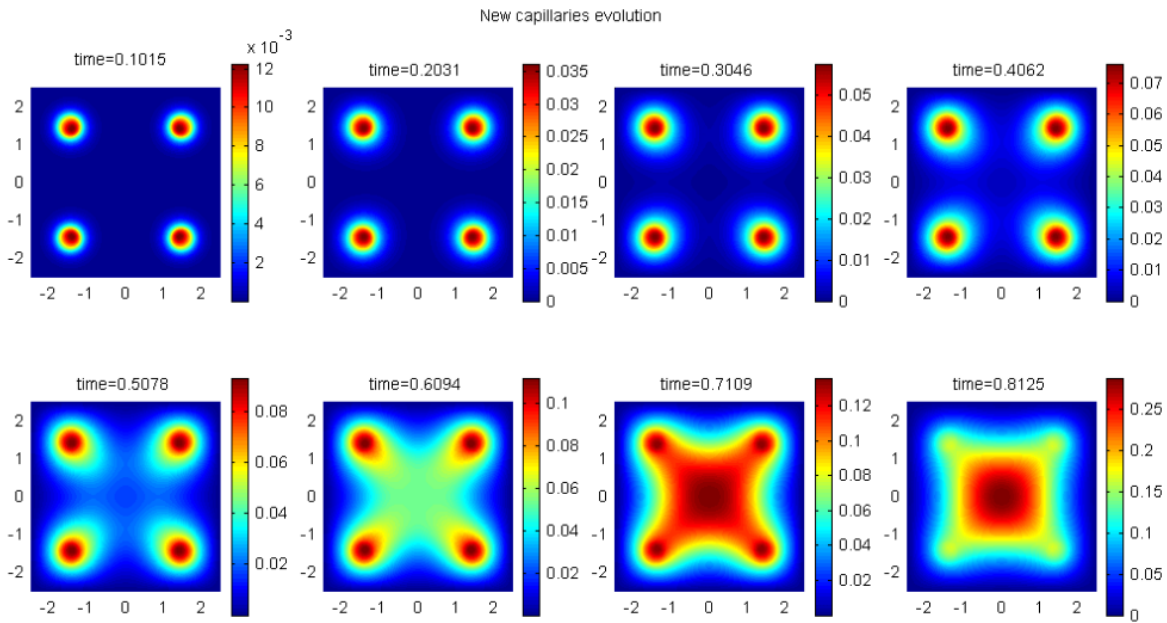


FIGURE 2.7 – Évolution de la densité en cellules endothéliales au cours du temps. La tumeur au centre des images, non représentée ici, produit un facteur de croissance endothéliale générique provoquant la création de néovaisseaux endothéliaux issus de quatre sources situées au coin des images. Images adaptées de [?].

son micro-environnement.

Le modèle d'Hogea [2] couple une modélisation continue des cellules endothéliales avec un modèle de réaction-advection-diffusion des cellules tumorales développé par Angelis et Preziosi [16] (Figure 2.7). Ce modèle étudie la transition de la phase avasculaire à la phase vasculaire. La représentation continue des cellules tumorales présente l'avantage d'utiliser moins de ressources en calcul qu'une représentation discrétisée, surtout lorsque l'on veut modéliser des tumeurs de plusieurs centimètres de diamètre. Ce modèle constitue une première approche, car il ne s'intéresse qu'à cinq populations cellulaires et espèces chimiques (cellules tumorales vivantes et mortes, cellules endothéliales, concentration en nutriments et facteur de croissance angiogénique) qui ne permettent pas encore d'obtenir toutes les caractéristiques de la croissance tumorale.

Les modèles continus de croissance tumorale n'ont cessé d'évoluer et d'incorporer de plus en plus de phénomènes biologiques tels que la diffusion des nutriments ou la néoangiogénèse afin de recréer des tumeurs réalistes. Néanmoins, la plupart de ces modèles présentent une approche basée sur la mécanique des fluides. En effet, certaines tumeurs présentent des caractéristiques de croissance adaptées à une approche purement mécanique. Ces tumeurs, pour la plupart bénignes ou ne concernant que certaines métastases, n'ont pas une dynamique développée avec leur environnement, ainsi les modèles peuvent négliger les interactions avec leur micro-environnement. En revanche, la croissance des tumeurs malignes primitives telles que les carcinomes pulmonaires présente des caractéristiques de croissance nécessitant la prise en compte d'une dynamique élaborée avec l'hôte. Possédant un caractère infiltrant et provoquant de nombreuses réactions avec le micro-environnement, les systèmes dynamiques non-linéaires avec diffusion semblent ainsi plus adaptés à leur modélisation. Néanmoins, afin de rendre la modélisation plus réaliste, l'incorporation de mécanique des fluides dans ce genre de tumeurs est un atout non-négligeable qui reste à développer dans l'avenir.

2.3 Les modèles discrets

Dans une approche discrète de la modélisation des croissances tumorales, les cellules sont représentées individuellement et suivent des règles biologiques. Les modèles discrets peuvent être divisés en deux catégories : les modèles agents dans lesquels les cellules peuvent être placées n'importe où dans l'espace, et les modèles avec maillage (automates cellulaires) où les cellules sont confinées aux nœuds d'un maillage.

2.3.1 Les modèles agents

La modélisation par la méthode des frontières immergées est un exemple intéressant de modèle agent. La méthode des frontières immergées a initialement été développée en mécanique des fluides pour simuler l'écoulement d'un fluide incompressible dans une structure complexe [17]. Cette méthode utilise un maillage régulier carré et non-conforme à l'objet. Les limites de l'objet ou frontières sont directement immergées dans le maillage. À la différence d'une méthode générant un maillage conforme à l'objet (Figure 2.8), le maillage est généré indépendamment de la géométrie de l'objet (Figure 2.9).

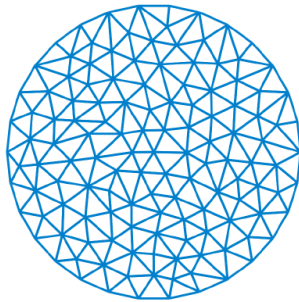


FIGURE 2.8 – Maillage conforme à l'objet

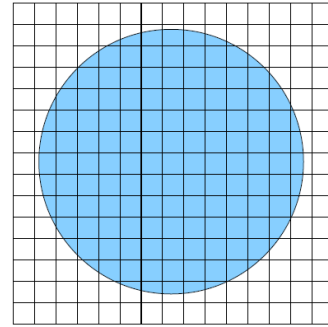


FIGURE 2.9 – Maillage non-conforme à l'objet

L'avantage de la méthode des frontières immergées est que la création d'un maillage qui suit la forme de l'objet lorsque celle-ci est complexe peut être plus longue que la méthode de résolution [17]. Dans les modèles à frontières immergées (par exemple, le modèle de Rejniak [18]), les frontières d'une cellule sont représentées par une membrane élastique. En plus de la force élastique exercée entre les cellules lorsque la tumeur croît, l'adhésion cellulaire est modélisée en utilisant des ressorts linéaires qui attachent les membranes cellulaires entre elles. Ces ressorts correspondent biologiquement à des protéines d'adhésion membranaire (Figure 2.10).

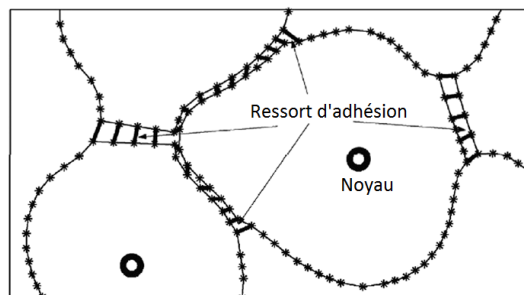


FIGURE 2.10 – Modélisation de plusieurs cellules tumorales adhérant entre elles selon des ressorts [18].

Le liquide intra-cellulaire (cytoplasme) est modélisé comme étant un liquide visqueux et incompressible. L'apport ponctuel de liquide intra-cellulaire permet un accroissement du volume cellulaire ; lorsque ce volume

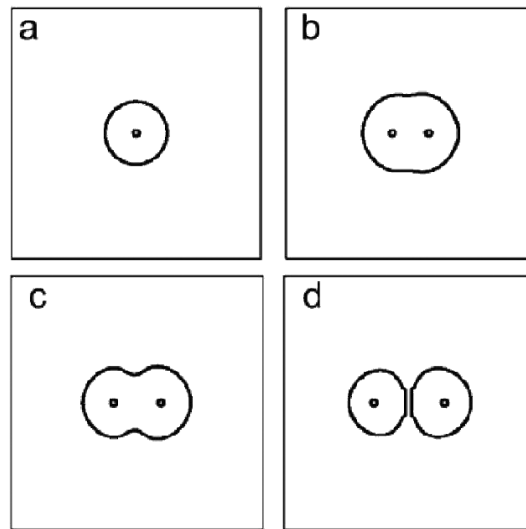


FIGURE 2.11 – Modélisation de la mitose cellulaire par les méthodes de frontières immergées : (a) Une cellule modélisée avec son noyau (b) Ponctuellement la cellule gagne en volume et un deuxième noyau apparaît (c) La cellule continue de gonfler et des forces agissent de chaque côté de la limite élastique (membrane) de la cellule (d). Finalement les forces scindent en deux la cellule mère pour créer deux cellules filles [18].

devenir trop grand et que les forces exercées de chaque côté de la cellule dépassent une certaine valeur, la division cellulaire a lieu (Figure 2.11). Les nutriments sont modélisés de manière continue en utilisant des équations de réaction-diffusion. Ces modèles permettent de représenter la forme de chaque cellule dans une tumeur, mais le temps de calcul reste long, ce qui restreint la représentation à une centaine de cellules environ. Reniak et Dillon [19] ont utilisé ce type de modèle pour étudier l'architecture d'une tumeur cancéreuse intra-ductale⁴ (Figure 2.12). Pour cela, ils ont modélisé chaque cellule composant le canal et initié la tumeur au bord interne de celui-ci. La forme des cellules, extrêmement détaillée avec la méthode des frontières immergées, a permis d'étudier en détails l'évolution de l'architecture de la tumeur dans un canal de sécrétion. En revanche, cette méthode ne peut représenter des tumeurs de plus d'un millimètre de diamètre en raison du coût important que nécessite la modélisation de chacune des cellules.

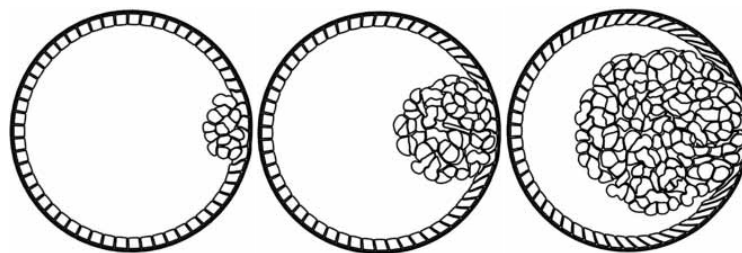


FIGURE 2.12 – Modélisation par la méthode des frontières immergées d'une tumeur qui se développe dans un canal formé par un épithélium, appelée aussi tumeur intra-ductal [19].

2.3.2 Les automates cellulaires

Les modèles Graner-Glazier-Hogeweg (GGH) constituent des exemples d'automate cellulaire [1]. Ils utilisent un maillage régulier pour décrire les cellules. Chaque maille est un sous-domaine d'une cellule ; ainsi,

4. À l'intérieur d'un canal.

il faut plusieurs mailles régulières pour modéliser une cellule. Chaque maille du domaine porte l'indice de la cellule qu'il compose : par exemple, toutes les mailles de la cellule l porteront l'indice l . Ceci permet de différencier les mailles propres à chaque cellule. Chaque maille d'une cellule est traitée individuellement, ce qui permet de modifier les contours de la cellule et permet ainsi de modéliser les effets de déplacement cellulaire, de croissance ou de rétrécissement. En revanche, la forme des cellules est moins détaillée que dans l'approche des frontières immergées. Dans les modèles GGH, la croissance cellulaire est modélisée par l'augmentation du volume d'une cellule. Ceci est réalisé en réaffectant la valeur des indices d'une maille appartenant à la cellule voisine à la cellule en croissance. La division cellulaire est modélisée selon le même principe : une partie d'une cellule en division se voit affecter un nouvel indice. L'une des deux cellules filles hérite des indices de la mère, l'autre cellule fille possède un nouvel indice [20]. C'est un modèle très efficace pour représenter les migrations cellulaires, les cycles cellulaires ou les contours d'une cellule; en revanche, il ne permet pas de modéliser plus de dix mille cellules [21]. Au modèle GGH classique, certains auteurs [22] ont incorporé une mitose et une nécrose dépendantes de la concentration en nutriments pour modéliser une croissance tumorale avasculaire (Figure 2.13). Une équation continue de réaction-diffusion pilote la concentration en nutriments sur l'ensemble de l'espace. Ils ont ainsi pu obtenir un modèle de croissance tumorale réaliste possédant un cœur nécrotique, une couche intermédiaire de cellules quiescentes et enfin une fine couche externe de cellules proliférantes. D'autres modèles se veulent encore plus réalistes et incorporent la matrice extracellulaire et les

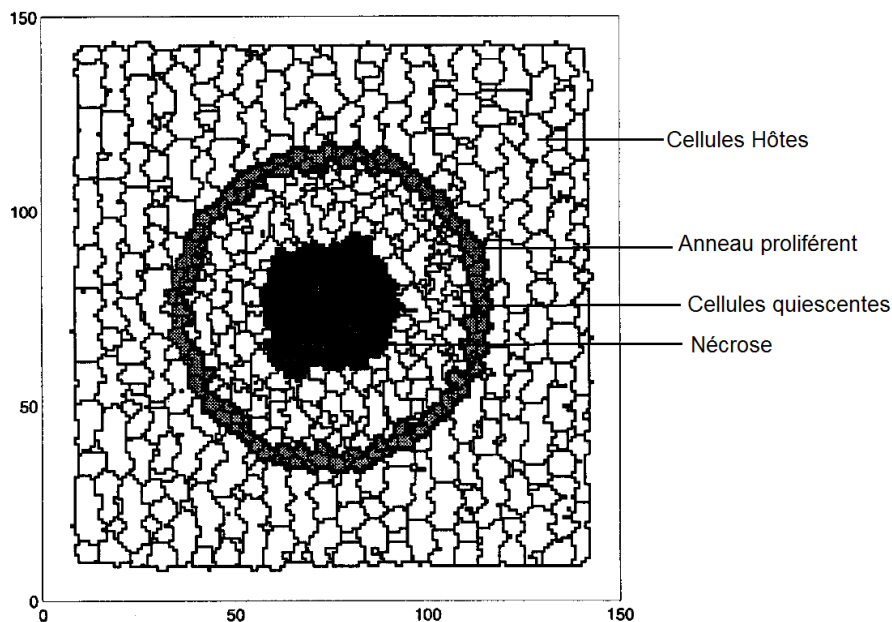


FIGURE 2.13 – Modélisation tumorale par la méthode discrète de Graner-Glazier-Hogeweg. En blanc sont modélisées des cellules hôtes, en noir est représenté le cœur nécrotique de cellules tumorales entouré par une couche de cellules quiescentes (blanc). En gris sont modélisée les cellules tumorales en prolifération [22].

enzymes de dégradation de la matrice [23]. Malgré leur réalisme élevé, tout comme les modèles agents, ces modèles ne sont adaptées qu'à l'étude des tumeurs microscopiques ne dépassant pas le millier de cellules.

Des automates cellulaires dans lesquels les variations de taille ou de forme de la cellule ne sont pas considérées ont été créés. Dans ces modèles, la cellule est assimilée à un point ou une surface de taille fixe. La modification de la forme des cellules n'est pas prise en compte. Les calculs, à la différence des modèles GGH, sont moins longs. Kansal *et al.* ont ainsi développé un automate cellulaire pour reproduire la croissance en

2 dimensions [24], puis en 3 dimensions [25] d'une tumeur cérébrale (gliome⁵). Ils ont utilisé un maillage généré par la méthode des diagrammes de Voronoi correspond à une méthode particulière de découpage de l'espace. Un tel réseau est créé à partir de points distribués aléatoirement dans l'espace considéré. Pour un point donné, le site correspondant est défini comme le domaine de l'espace le plus proche de ce point particulier. La modélisation a été reproduite pour un gliome avasculaire. Par la suite Gevertz et Torquato [26] ont étendu ce modèle à la croissance vasculaire d'un gliome (Figure 2.14). Ce modèle, incorporant treize

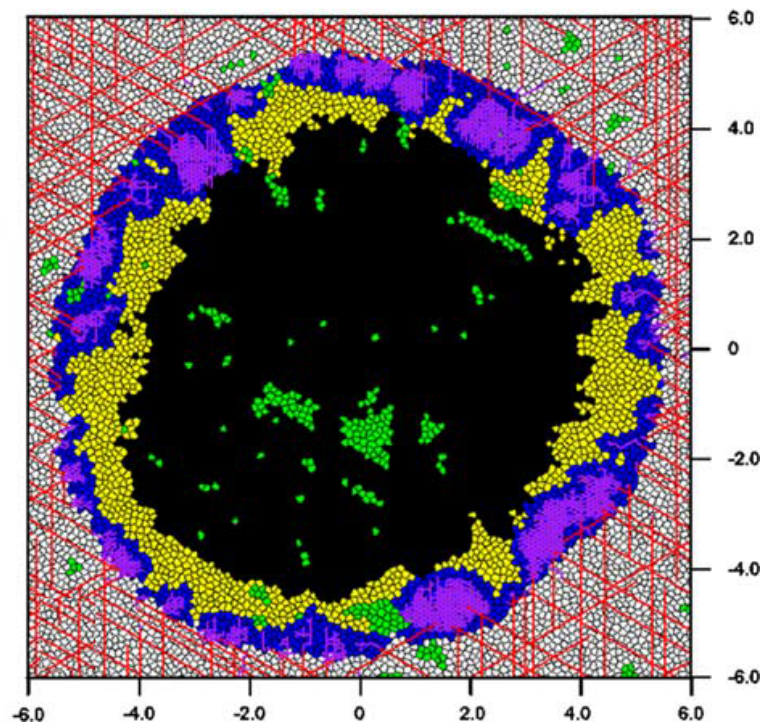


FIGURE 2.14 – Modélisation de la croissance d'une tumeur cérébrale vascularisée. En bleu : cellules proliférantes, en jaune : cellules en hypoxie (quiescentes), en noir : cellules nécrosées et en vert : cellules en apoptose, en rouge sont représentés les capillaires sanguins et en blanc les cellules hôtes. L'échelle est en millimètres [26].

variables, représentant l'angiogénèse et la croissance tumorale de manière discrète est bien adapté à l'étude des gliomes au stades précoces.

Le modèle discret d'Anderson [27] représente la croissance d'un carcinome. Dans ce modèle, Anderson reprend l'équation (2.6) et l'adapte aux cellules tumorales. Ainsi, les cellules tumorales sont assimilées à des points et ont une probabilité de se déplacer ou non selon les quatre directions d'un espace à deux dimensions. Les carcinomes naissent dans les tissus épithéliaux du corps et doivent, pour envahir les tissus sous-jacents, dégrader la matrice extra-cellulaire à l'aide de protéase produite par les cellules tumorales. Ainsi, le modèle est constitué d'un système d'équations différentielles partielles prenant en compte la densité de la matrice extracellulaire, la densité de métallo-protéases et la concentration en oxygène. Ce modèle permet ainsi une représentation en 2D d'une tumeur épithéliale supposée déjà vascularisée avec l'apparition des différentes couches de cellules viables et nécrotiques composant la tumeur. De plus, ce système incorpore une contrainte liée à l'environnement avec la prise en compte de la matrice extra-cellulaire qui s'oppose au développement du cancer. Enfin le modèle d'Anderson incorpore quatre phénotypes différents de cellules

5. Variété de tumeur du système nerveux central (encéphale et moelle épinière) développée au dépens des cellules gliales (cellules assurant la protection et la nutrition des cellules nerveuses.) [5]

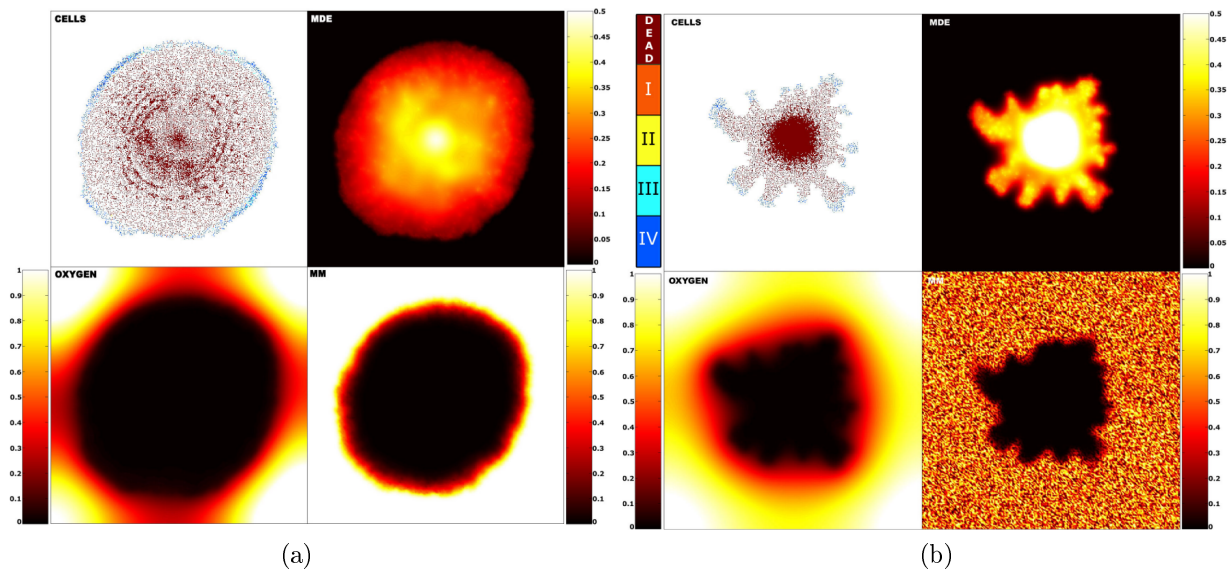


FIGURE 2.15 – Modélisation de la croissance d’un carcinome dans deux environnements différents. (a) densité de la matrice extracellulaire homogène et (b) densité de matrice extracellulaire hétérogène. Cells : représentation cellulaire répartie en quatre phénotypes plus la nécrose. MDE : densité spatiale des enzymes de dégradation de la matrice extracellulaire. Oxygen : densité spatiale de l’oxygène. MM densité spatiale de la matrice extracellulaire. Extrait de [27].

tumorales. Ces phénotypes se différencient par la vitesse du cycle cellulaire et donc, par la durée d’entrée en mitose, la consommation en dioxygène, la production en métallo-protéases, le nombre de liaisons cellule-cellule et la vitesse de migration. Les simulations réalisées sur différentes matrices extra-cellulaires plus ou moins homogènes ont permis, en plus de l’incorporation de phénotypes particuliers dans la tumeur, l’obtention de formes tumorales complexes (Figure 2.15).

Les modèles discrets sont intéressants pour étudier les phénomènes biologiques de la croissance tumorale au niveau cellulaire. Les cellules peuvent être programmées avec certaines caractéristiques telles qu’une taille variable, des paramètres biologiques particuliers créant ainsi différents phénotypes au sein d’une même tumeur. Ils peuvent ainsi reproduire avec précision l’évolution d’une tumeur microscopique, bien avant que celle-ci soit cliniquement visible. En revanche, en raison du coût prohibitif des calculs nécessaires à la modélisation, ils ne sont pas destinés à reproduire des tumeurs de plusieurs centimètres. Pour pallier à ce problème et garder certaines caractéristiques des modèles discrets, les modèles hybrides ont été créés.

2.4 Les modèles hybrides

Une tumeur sphérique d’un diamètre de deux millimètres contient environ deux millions de cellules de quinze micromètres de diamètre. La modélisation d’une telle tumeur en utilisant une méthode représentant chaque cellule individuellement aurait un coût de calcul prohibitif. Pour optimiser ces méthodes de modélisation, les modèles hybrides ont été créés. Ils possèdent l’avantage de garder les principales caractéristiques des modèles discrets tout en ajoutant une représentation continue afin de diminuer le coût de calcul par rapport à une modélisation purement discrète et de pouvoir, à terme, modéliser des tumeurs plus grandes.

Kim et al. [28] ont réalisé un système hybride modélisant la croissance tumorale dans un gel d’agarose en couplant les descriptions continue et discrète des cellules. Leur modèle est constitué de quatre régions distinctes. La couche de cellules en prolifération est modélisée comme un modèle agent classique. Les couches

quiescente et nécrotique sont traitées de façon continue en terme de densité cellulaire, ce qui permet de réduire le temps de calcul. En effet, la couche de cellules proliférantes est la plus fine des couches tumorales, mais c'est elle qui guide la forme de la tumeur en interagissant avec le micro-environnement. Dans leur modèle, la zone de quiescence et le micro-environnement composé de gel apportent une contrainte élastique à la zone de prolifération (Figure 2.16). Malgré l'idée de convertir certaine couche de la tumeur en densité, ce modèle reste coûteux en temps de calcul. De plus, il ne considère pas un micro-environnement humain, mais un milieu artificiel composé de gel d'agarose.

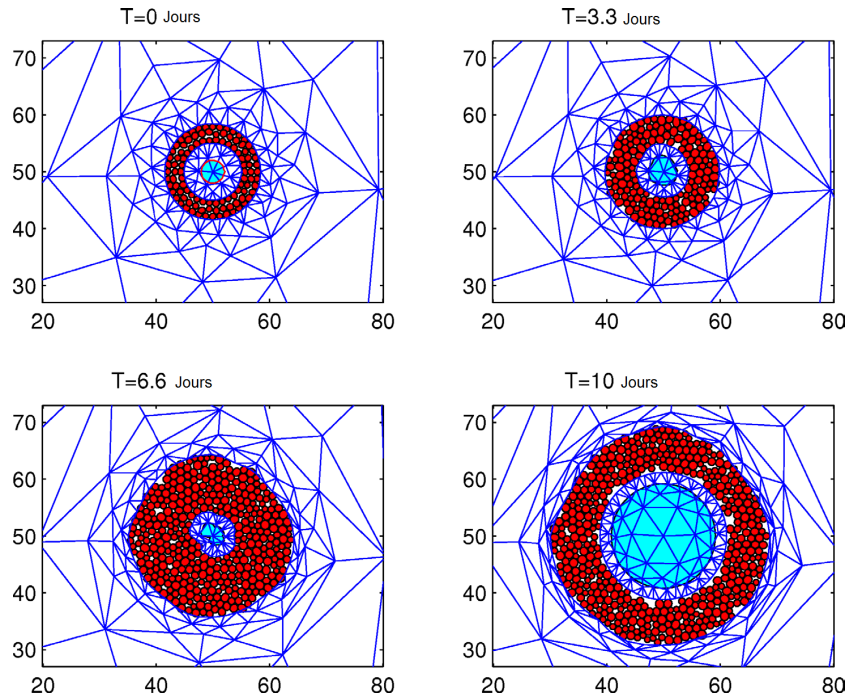


FIGURE 2.16 – Modèle hybride de Kim *et al.* [28]. Les cellules proliférantes sont modélisées de façon discrète sous forme de billes rouges contenant un liquide visqueux. La zone nécrotique est modélisée en bleu ciel sous forme continue. Les mailles bleues présentes entre la couche de prolifération et la zone nécrotique correspond à la zone de quiescence. Les mailles bleues externes représentent le gel d'agarose. Ces mailles, en se déformant, modélisent la contrainte exercée par les cellules proliférantes. On observe ainsi une forte déformation dans la zone du gel d'agarose et pratiquement aucune dans la zone de quiescence.

Un autre modèle couplant une approche continue avec un approche discrète a été développé par Friboes *et al.* [29]. Ce modèle représente la croissance d'une tumeur cérébrale dans un espace à trois dimensions (Figure 2.17). La tumeur est modélisée de manière continue (en gris sur la figure) par des équations de réaction-diffusion comme dans un modèle continu. Des cellules tumorales modélisées individuellement migrent de la tumeur par chimiotactisme vers des zones à forte concentration en oxygène. Ces cellules représentées par des points bleus sur la figure 2.17 se multiplient lorsque les conditions deviennent favorables. Lorsque ces cellules tumorales dépassent une concentration seuil par unité de volume, elles sont alors décrites par une densité. Les régions hypoxiques de la tumeur et des tumeurs satellites déclenchent la néo-angiogénèse. Les nouveaux vaisseaux formés (marron, figure 2.17) et ceux en création (jaune) sont modélisés de manière discrète. Trois nuances de gris sont utilisées pour représenter la tumeur sous forme continue, les zones les plus foncées étant les plus hypoxiques. Ce modèle développé par Friboes *et al.* permet de modéliser l'infiltration des cellules tumorales observée, par exemple, au sein des gliomes.

Les modèles hybrides permettent de modéliser des tumeurs de plus grandes tailles que les modèles discrets, notamment en passant par une modélisation continue des cellules lorsque le coût en calculs devient prohibitif.

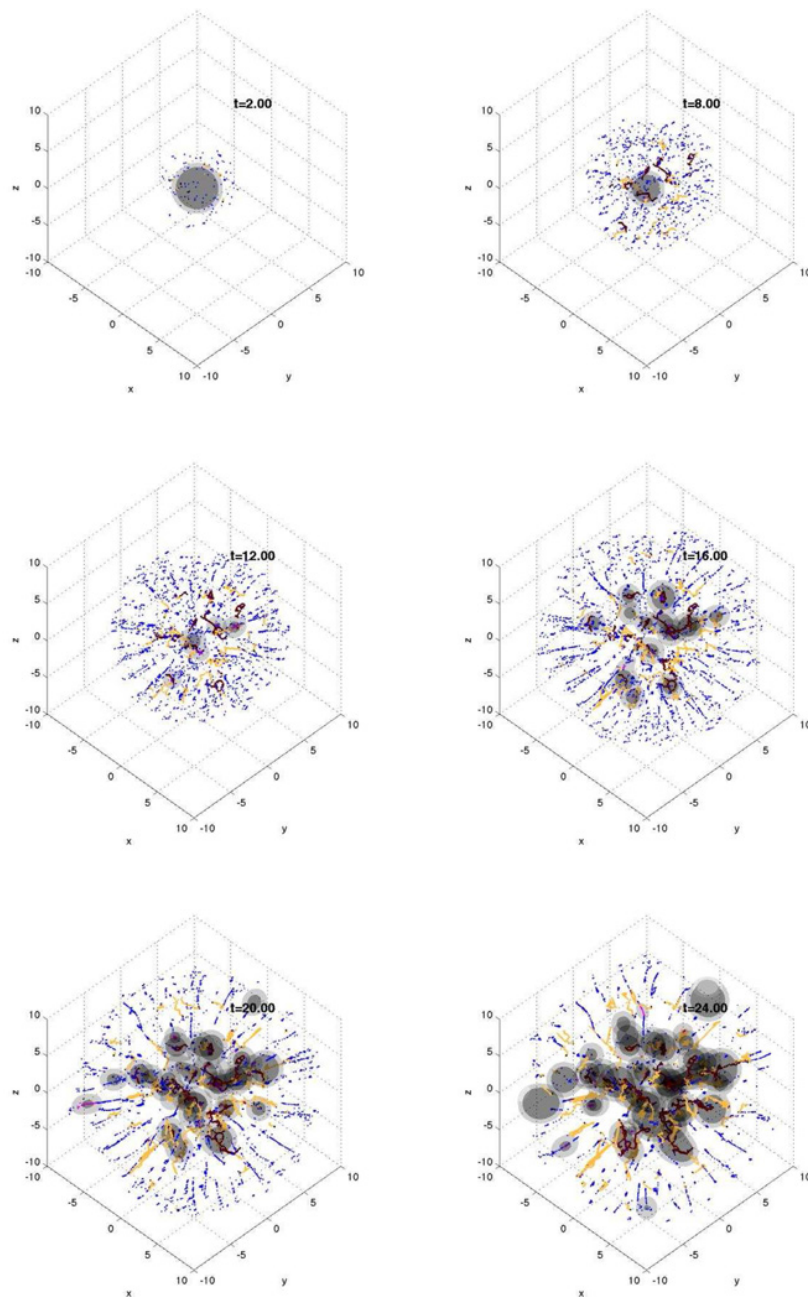


FIGURE 2.17 – Modèle hybride de Friboes et al. [29]. Représentation de l'évolution tumorale de $t=2.00$ UAT à $t=24.00$ UAT. Les cellules tumorales représentées sous forme de densité apparaissent en différents niveaux de gris selon l'importance de l'hypoxie. Plus la concentration en oxygène est faible plus le gris est foncé. Les cellules tumorales représentées individuellement sont coloré en bleu elle migrent de la tumeur vers des zones plus riche en oxygène. Les néovaisseaux sont représentés en marron tandis que ceux en création sont représentés en jaune.

Ceci permet de conserver l'avantage des modèles discrets qui permettent d'étudier l'évolution tumorale au niveau cellulaire. Selon les méthodes, les modèles hybrides ne sont pas équivalents, certains modèles sont, par exemple, très spécifiques à un type de tumeur et permettent de modéliser des tumeurs de plusieurs millimètres et qui sont, par conséquent, vascularisées ; d'autres en revanche sont prohibitifs en temps de calculs. De même qu'avec les modèles discrets, une approche hybride reste assez complexe, notamment, parce que le cancer comporte de nombreuses interactions avec son micro-environnement : ainsi, une approche continue est plus pertinente dans ce contexte.

2.5 Conclusion

Les modèles spatiaux de croissance tumorale peuvent être classés en trois groupes de modèle, les modèles continus, discrets et hybrides. Les modèles discrets et hybrides sont adaptés à reproduire les micro-tumeurs et à l'étude de ces tumeurs à l'échelle cellulaire. Ces modèles vont pouvoir incorporer des processus importants en biologie cellulaire, comme la mitose et l'adhésion cellulaire, des phénotypes différents. Certains de ces modèles peuvent même reproduire la forme des cellules. Tous ces paramètres spécifiques aux modèles discrets et hybrides concourent à rendre la croissance tumorale simulée très réaliste. En revanche, ils sont souvent très complexes et ne se focalisent ainsi que sur les cellules tumorales. Les autres types cellulaires pouvant intervenir dès le début de la croissance tumorale, comme certaines cellules du système immunitaire dans le cadre de l'immunosurveillance des tumeurs, sont négligés. De ce fait, ces modèles ne peuvent être appliqués qu'à certains cas de croissance tumorale. La modélisation continue, plus simple à mettre en œuvre mais moins précise, se présente comme nécessaire pour modéliser les tumeurs dépassant le million de cellules. Ces modèles se placent à l'échelle tissulaire et permettent de reproduire la croissance tumorale à l'échelle macroscopique. Ils sont donc plus pertinents pour permettre de reproduire la croissance tumorale à des échelles observées cliniquement. En revanche, de trop nombreux modèles se sont focalisés sur la dynamique de la mécanique tumorale, négligeant l'environnement tumoral : de telles approches sont intéressantes pour prédire l'évolution de certaines tumeurs, notamment les tumeurs compactes ayant peu d'interactions avec l'hôte. Afin de modéliser et de prédire l'évolution de tumeur à la croissance plus complexe et de prendre en compte les différences inter-patients observées en clinique, les systèmes dynamiques non-linéaires apparaissent comme plus pertinent. Enfin pour avoir une approche holistique de la croissance tumorale, l'incorporation de mécanique des fluides afin de rendre compte de certains phénomènes semble prometteur.

Bibliographie

- [1] J. S. Lowengrub. Nonlinear modelling of cancer : bridging the gap between cells and tumours. *Nonlinearity*, **23**(4), 1–9, 2010.
- [2] C. S. Hogea, B. T. Murray et J. A. Sethian. Simulating complex tumor dynamics from avascular to vascular growth using a general level-set method. *Journal of Mathematical Biology*, **53**(1), 86–134, 2006.
- [3] H. P. Greenspan. Models for the growth of a solid tumor by diffusion. *Studies in applied mathematics*, **51**(4), 317–339, 1972.
- [4] D. L. McElwain et L. E. Morris. Apoptosis as a volume loss mechanism in mathematical models of solid tumor growth. *Mathematical Biosciences*, **39**, 147–157, 1978.
- [5] J. A. Adam et S. A. Maggelakis. Mathematical models of tumor growth. IV Effects of a necrotic core. *Mathematical Biosciences*, **97**(1), 121–136, 1989.
- [6] H. M. Byrne et M. A. J. Chaplain. Growth of necrotic tumors in the presence and absence of inhibitors. *Mathematical Biosciences*, **135**(15), 187–216, 1996.
- [7] R. A. Gatenby, P. K. Maini et E. T. Gawlinski. Analysis of tumor as an inverse problem provides a novel theoretical framework for understanding tumor biology and therapy. *Applied Mathematics Letters*, (15), 339–345, 2002.
- [8] P. Macklin et J. S. Lowengrub. Nonlinear simulation of the effect of microenvironment on tumor growth. *Journal of Theoretical Biology*, **245**, 677–704, 2007.
- [9] P. Macklin et J. S. Lowengrub. A new ghost cell/level set method for moving boundary problems : Application to tumor growth. *Journal of Scientific Computing*, **35**, 266–299, 2008.
- [10] M. Wu, H. B. Frieboes, S. R. McDougall, M. A. J. Chaplain, V. Cristini et J. Lowengrub. The effect of interstitial pressure on tumor growth : coupling with the blood and lymphatic vascular systems. *Journal of Theoretical Biology*, **320**(7), 131–151, 2013.
- [11] P. Macklin, S. McDougall, A. R. A. Anderson, M. A. J. Chaplain et J. Lowengrub. Multiscale modeling and nonlinear simulation of vascular tumour growth. *Journal of Mathematical Biology*, **58**, 768–798, 2009.
- [12] H. P. Greenspan. On the growth and stability of cell cultures and solid tumors. *Journal of Theoretical Biology*, **56**, 229–242, 1976.
- [13] J. Pouysségur, F. Dayan et N. M. Mazure. Hypoxia signalling in cancer and approaches to enforce tumour regression. *Nature*, **441**, 437–443, 2006.
- [14] A. R. A. Anderson et M. A. J. Chaplain. Continuous and discrete mathematical models of tumor-induced angiogenesis. *Bulletin of Mathematical Biology*, **60**, 857–900, 1998.
- [15] X. Zheng, S. M. Wise et V. Cristini. Nonlinear simulation of tumor necrosis, neo-vascularization and tissue invasion via an adaptive finite-element/level-set method. *Bulletin of Mathematical Biology*, **67**, 211–259, 2005.
- [16] E. De Angelis et L. Preziosi. Advection-diffusion models for solid tumour evolution in vivo and related free boundary problem. *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences*, **10**(3), 379–407, 2000.
- [17] C. Peskin. The immersed boundary method. *Acta Numerica*, **11**, 479–517, 2002.
- [18] K. Rejniak. An immersed boundary framework for modeling the growth of individual cells : an application to the early tumour development. *Journal of Theoretical Biology*, **247**, 186–204, 2007.
- [19] K. Rejniak et R. Dillon. A single cell-based model of the ductal tumor microarchitecture. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, **8**, 51–69, 2007.

- [20] F. Graner et J. A. Glazier. Simulation of biological cell sorting using a two-dimensional extended potts. *Physical Review Letters*, **69**, 2013–2016, 1992.
- [21] N. Chen, J. A. Glazier, J. A. Izaguirre et M. S. Alber. A parallel implementation of the cellular potts model for simulation of cell-based morphogenesis. *Computer Physics Communications*, **176**, 670–681, 2007.
- [22] E. L. Stott, N. Britton, J. A. Glazier et M. Zajac. Stochastic simulation of benign avascular tumour growth using the potts model. *Mathematical and Computer Modelling*, **30**, 183–198, 1999.
- [23] S. Turner et J. A. Sherratt. Intercellular adhesion and cancer invasion : A discrete simulation using the extended potts model. *Journal of Theoretical Biology*, **216**, 85–100, 2002.
- [24] A. A. Kansal. Cellular automaton of idealized brain tumor growth dynamics. *BioSystems*, **55**, 119–127, 2000.
- [25] A. A. Kansal. Simulated brain tumor growth dynamics using a 3-D cellular automaton. *Journal of Theoretical Biology*, **203**, 367–382, 2000.
- [26] J. L. Gevertz et S. Torquato. Modeling the effects of vasculature evolution on early brain tumor growth. *Journal of Theoretical Biology*, **243**, 517–531, 2006.
- [27] A. R. A. Anderson. A hybrid mathematical model of solid tumour invasion : the importance of cell adhesion. *Mathematical Medicine and Biology*, **22**, 163–186, 2005.
- [28] Y. Kim, M. A. Stolarska et H. G. Othmer. A hybrid model for tumor spheroid growth in vitro I : Theoretical development and early results. *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences*, **17**, 1773–1798, 2007.
- [29] H. B. Frieboes, F. Jin, Y.-L. Chuang, S. M. Wise, J. S. Lowengrub, et V. Cristini. Three-dimensional multispecies nonlinear tumor growth–II : Tumor invasion and angiogenesis. *Journal of Theoretical Biology*, **264**(4), 1254–1278, 2010.

Chapitre 3

Le cancer de la prostate

3.1 Généralités sur le cancer de la prostate

3.1.1 Anatomie de la prostate

La prostate est une glande sexuelle masculine, exocrine^[1] et impaire située dans la cavité pelvienne et entourée par une capsule fibro-musculaire. Elle a pour fonction la production de liquide séminal à hauteur de 10 à 30% d'un éjaculat (le reste étant produit par les vésicules séminales). Ce liquide alcalin nourrit et protège les spermatozoïdes lors de leur arrivées dans l'appareil génital féminin. La prostate comprend de trente à cinquante glandes prostatiques ou glandules. L'urètre et les canaux éjaculateurs se rejoignent en son centre pour former le carrefour uro-génital. Ses rapports anatomiques comprennent en haut la vessie, en avant la symphyse pubienne^[2] et en arrière le rectum (Figure 3.1). Sa consistance normale est ferme et régulière, plus dure chez le sujet âgé. La prostate a une forme de châtaigne avec un poids variant de vingt à vingt-cinq grammes. Ses dimensions sont de quatre centimètres de haut, deux centimètres de profondeur et trois centimètres de large, soit environ un volume de vingt-cinq centimètres cube [2].

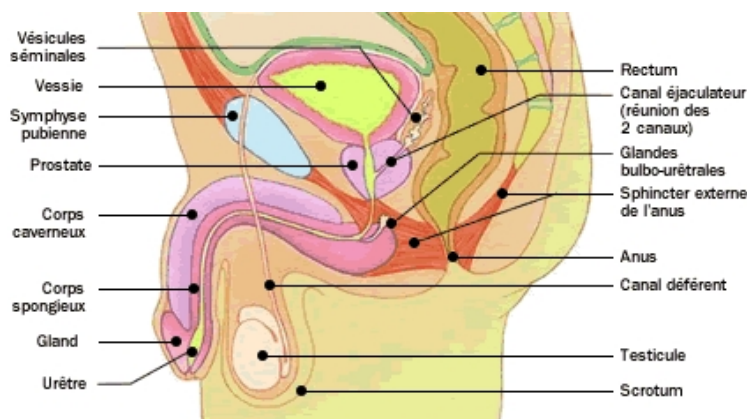


FIGURE 3.1 – Rapport anatomique de la prostate

Mac Neal a introduit une description de la prostate en quatre zones [3], appelée anatomie zonale (Figure 3.2), qui comprend :

1. Se dit d'une glande ou d'une cellule dont les produits de sécrétions sont directement excrétés dans une cavité naturelle (tube digestif, par exemple) ou à l'extérieur (peau) [1].

2. La symphyse est la connexion par une articulation très peu mobile entre deux os, ici, entre les os du pubis [1].

- la zone centrale, postérieure, traversée par les canaux éjaculateurs et au contact des vésicules séminales, et qui serait le siège de 8% des cancers ;
- la zone périphérique englobant la totalité de la glande et donnant naissance à la majorité des cancers (68 %) ;
- la zone de transition, formée de deux lobes, situé de part et d'autre de l'urètre prostatique. Elle est le siège de l'hypertrophie bénigne de la prostate ainsi que d'environ 24 % des cancers ;
- la zone du stroma fibromusculaire antérieur qui est dépourvue de tissu épithélial glandulaire^[3].

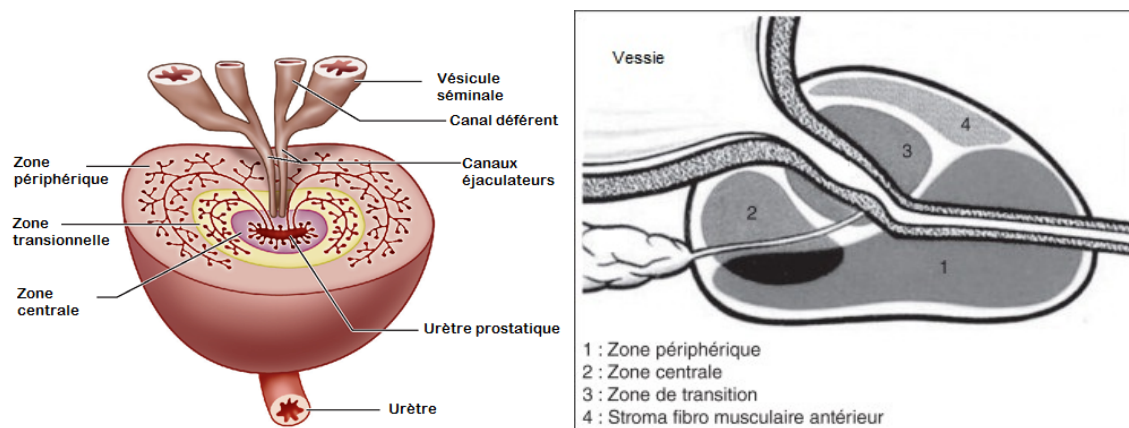


FIGURE 3.2 – Anatomie zonale de la prostate. D'après [2].

Histologiquement, la prostate est constituée par du tissu épithélial glandulaire soutenu par du tissu conjonctif^[4] (Figure 3.3). L'épithélium glandulaire prostatique est composé de trois types cellulaires. Les cellules sécrétrices bien différenciées et possédant des récepteurs aux androgènes^[5]. Les cellules basales, qui servent à renouveler les cellules sécrétrices^[6], reposent sur la membrane basale (située plus en profondeur de la glandule) et les cellules neuro-endocrines, présentes en faible densité, qui sont non sensibles aux androgènes et sécrètent diverses hormones telles que la somatostatine^[7], la calcitonine^[8] ou la sérotonine^[9]. Le tissu conjonctif prostatique est composé de cellules musculaires lisses, de vaisseaux sanguins et de nerfs^[10].

Le carrefour uro-génital possède deux sphincters ; le sphincter interne, qui empêche l'écoulement spontané de l'urine de la vessie vers l'extérieur du corps est constitué de cellules musculaires lisses, et le sphincter externe, responsable de l'acte volontaire de la miction et qui est, quant à lui, composé de cellules musculaires striées. Les glandes prostatiques ont pour fonction de sécréter du liquide séminal à hauteur de 20% d'un éjaculat spermatique normal, le reste étant produit par les vésicules séminales^[11] (60% du volume) et par les épидидymes^[12] (20% du volume). Le liquide séminal crée un milieu idéal à la survie des spermatozoïdes [3].

3. Tissu caractérisé par des jonctions serrées entre des cellules spécialisées dans la sécrétion de substances chimiques [1].

4. Tissu de soutien et de remplissage assurant la nutrition des autres tissus du corps [1].

5. Hormones stéroïdes mâles (hormones dérivées du cholestérol) sécrétées par les glandes endocrines telles que les testicules ou les glandes surrénales, la testostérone étant l'androgène le plus actif [1].

6. <http://anapath.unice.fr/sitelocal/disciplines/niveaudiscipline/anapath/lecon10/leconimprim.pdf>

7. Hormone inhibant la production de diverses hormones dont les hormones de croissance.

8. Hormone hypocalcémiant (diminution du taux de calcium dans le sang) et hypophosphorémiant (diminution du taux de phosphore dans le sang).

9. Hormone régulant certaines fonctions comme le sommeil ou la thermorégulation.

10. <http://anapath.unice.fr/sitelocal/disciplines/niveaudiscipline/anapath/lecon10/leconimprim.pdf>

11. Glandes exocrines situées à l'arrière de la prostate.

12. Organe situé derrière le testicule et se prolongeant par le canal spermatique.

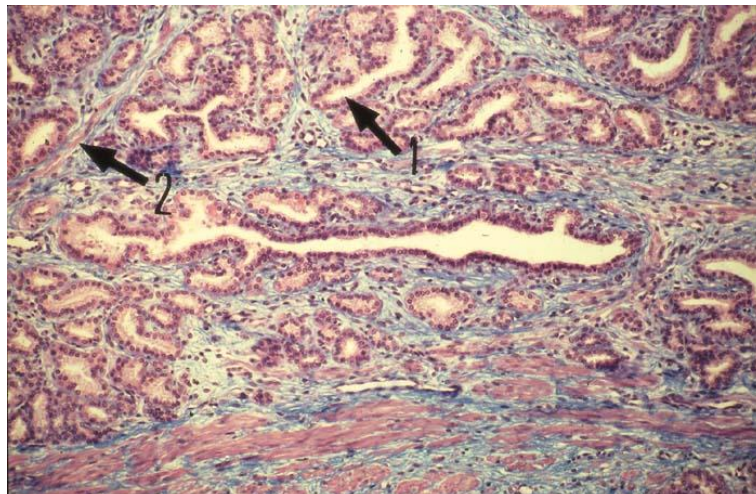


FIGURE 3.3 – Coupe histologique du tissu prostatique. 1. Lumière d'une glande prostatique, bordée de cellules sécrétrices. 2. Tissu conjonctif rempli de cellules musculaires lisses.

3.1.2 Pathologies prostatiques

La prostate est le siège de pathologies dont les plus courantes sont représentées par l'hypertrophie bénigne de la prostate, la prostatite et le cancer.

- L'hypertrophie bénigne de la prostate résulte d'un accroissement volumique de la zone de transition. Sa cause est encore mal comprise. Elle se caractérise par une hyperplasie¹³ du tissu glandulaire, fibreux et musculaire que l'on nomme aussi adénofibromyome de la prostate. Son incidence augmente fortement avec l'âge passant de 8% à la quatrième décennie à plus de 90% à la neuvième décennie. Ses symptômes ne sont pas toujours présents et résultent de la compression de l'urètre conduisant à une irritation et une obstruction des voies urinaires. On y retrouve donc majoritairement des troubles mictionnels comme la pollakiurie caractérisée par l'émission fréquente de petites quantités d'urine, la miction impérieuse et la diminution de la force du jet [4].
- La prostatite est une inflammation de la prostate d'origine bactérienne. Elle peut être aiguë ou chronique. Les prostatites aiguës sont des infections courantes chez les hommes de moins de cinquante ans : aux États-Unis, sa prévalence est estimée entre 5 et 8,8%. Les symptômes sont principalement irritatifs avec des brûlures au moment de la miction, des difficultés à vider la vessie et des envies urgentes de miction. La prostatite aiguë a de plus des symptômes infectieux de survenue brutale tels que la fièvre et des frissons. Lors du toucher rectal, on retrouve une prostate sensible, tendue et augmentée de volume [5]. Une élévation du taux de PSA est observée dans 60 % des cas¹⁴.
- Les cancers de la prostate sont caractérisés par une prolifération non contrôlée de cellules. Tous les types cellulaires sont susceptibles de donner des tumeurs. Une tumeur est composée de cellules tumorales et de stroma¹⁵. Les cellules tumorales et le stroma sont spécifiques à un type de tumeur. Il est important de pouvoir identifier le type de la tumeur car certaines possèdent une évolutivité particulière, des extensions préférentielles et des sensibilités aux traitements qui leur sont propres.

13. Augmentation du volume d'un tissu.

14. <http://www.umfcs.u-bordeaux2.fr/documents/ressources/diaporamas/ragnaud.pdf> et http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/e_cours/module_15/cystites_prostatite_uretrite.pdf

15. Cellules et substances extra-cellulaires qui accompagnent les cellules tumorales mais qui ne sont pas tumorales <http://medidacte.timone.univ-mrs.fr/webcours/umvf/anapath/disciplines/niveaudiscipline/niveaumodule/Chapitre8/leconimprim.pdf>

Dans la prostate et dans près de 90% des cas, il s'agit d'adénocarcinome, une forme de tumeur maligne développée à partir des cellules sécrétrices de la prostate. Il est situé majoritairement dans la zone périphérique, ce qui le rend accessible au dépistage par toucher rectal. Dans 10% des cas, il s'agit de formes rares de cancer de la prostate qui peuvent se développer à partir de n'importe quelle zone de celle-ci et échapper aux dépistages conventionnels. Le choix du traitement est dépendant du type de cancer, du comportement de la tumeur, de l'âge et de l'état général du patient. Ils peuvent aller de la simple surveillance annuelle à la chimiothérapie et à la chirurgie non-conservatrice [6].

3.1.3 Epidémiologie

En France, le nombre de cancers de la prostate nouvellement diagnostiqués s'élevait à 62 245 en 2005 et la Haute Autorité de Santé projetait, pour 2011, le nombre de nouveaux cas à 71 220. Il se situe en France au premier rang, en terme d'incidence, des cancers chez l'homme [7] et au deuxième rang après le cancer du poumon au niveau mondial. Ce cancer est en progression constante ; ainsi on a pu observer une augmentation des nouveaux cas diagnostiqués entre 2000 et 2005 (+8,5%) [8]. Cette hausse s'explique par un effet combiné du vieillissement de la population et de la généralisation des méthodes de dépistage qui sont, par ailleurs, plus efficaces [9]. La survenue observée de ce cancer est tardive avec 0,5% des cas incidents avant l'âge de 50 ans. La plus forte incidence se situe dans la tranche d'âge 65-74 ans avec 41% des nouveaux cas diagnostiqués et un âge moyen au moment du diagnostic qui était de 71 ans en 2005 [10].

En terme de mortalité, en France, le cancer de la prostate arrive au troisième rang des cancers chez l'homme derrière le cancer du poumon et le cancer colorectal, avec en 2011 une projection de 8685 décès pour ce type de cancer [11]. L'âge médian du décès se situe à 80 ans et 75 % des décès surviennent après 75 ans. De plus, on observe une baisse de la mortalité entre 2000 et 2005 pour toutes les tranches d'âges (globalement -2,5% de décès par an) qui devrait encore se poursuivre à l'avenir. La diminution constante du taux de mortalité de ce cancer peut être reliée à une meilleure prise en charge des patients ainsi qu'à un dépistage précoce [12].

3.1.4 Les facteurs de risques et protecteurs

Facteurs de risques

En 2008, l'Inserm conclut que le cancer de la prostate a une origine multifactorielle, en lien essentiellement avec l'âge [13]. Les facteurs suivants ont démontré un lien avec l'augmentation du risque de survenue du cancer de la prostate :

- l'âge est le principal facteur de risque du cancer de la prostate puis qu'avant 50 ans, l'incidence et la mortalité sont rares ;
- les antécédents familiaux sont reconnus comme étant facteurs de risque avec la condition que deux parents collatéraux¹⁶ ou un parent touché avant 50 ans soient diagnostiqués avec un cancer de la prostate. La transmission de gènes susceptibles d'accroître le risque de développer une tumeur cancéreuse pourrait expliquer ce facteur de risque. Le gène nommé *hereditary prostate cancer locus-1* (HCP-1) a été le premier à être identifié [6]. D'autres gènes ont par la suite été évoqués avec un lien plausible avec ce cancer, mais aucun d'entre eux ne peut en revanche expliquer totalement la survenue du cancer de la prostate [6, 14] ;
- l'origine ethnogéographique ; il est établi que les hommes afro-antillais ont un risque accru [13]. De plus, il a été constaté que les hommes d'origine asiatique vivant en Asie ont un risque moindre que ceux

16. Ensemble des parents des lignes collatérales. (On distingue les collatéraux privilégiés [frères et sœurs, neveux et nièces], et les collatéraux ordinaires [oncles, tantes, cousins].)

vivant dans un pays occidental [14]. Par exemple, les japonais des îles Hawaï ont un risque intermédiaire entre les japonais vivant au Japon et les occidentaux des îles Hawaï. Les facteurs étiologiques suspectés pour expliquer cette différence concernent principalement les régimes alimentaires différant entre les pays occidentaux et les pays asiatiques [14];

Nous pouvons également ajouter des facteurs suspectés à risque comme :

- le taux d'androgène dans le sang, bien que le mécanisme ne soit pas totalement compris [8];
- les facteurs alimentaires comme la consommation de graisses monosaturées animales [8];
- les insecticides (chlorpyrifos, coumaphos, fonofos, phorate et permethrine) et les herbicides (butylate) [8];
- les polychlorobiphényles (PCB) [8];
- l'arsenic [8];
- les gaz d'échappement des moteurs diesel [8];
- certains agents infectieux, malgré le manque de conclusions claires, comme les gonorrhées, papillomavirus (HPV33) et autres infections sexuellement transmissibles [8].

Facteurs protecteurs

Certaines observations ou études réalisées sur de petites cohortes montreraient que certains aliments pourraient réduire l'incidence du cancer de la prostate. Parmi ces facteurs protecteurs identifiés, nous pouvons citer :

- les caroténoïdes dont le lycopène (présent naturellement dans les tomates, le pamplemousse et la pastèque) sont suspectés de réduire le risque de cancer de la prostate, mais aucune étude n'a démontré clairement leur efficacité [15, 16];
- certaines études et observations montrent que la consommation de soja quotidienne de par sa teneur en isoflavone (molécule mimant les propriétés des œstrogènes) réduit le risque de cancer de la prostate [17];
- le jus de grenade dont un seul essai de phase II a été publié montre que la durée de doublement de PSA chez des patients en récurrence biologique passe de 15 à 54 mois en moyenne [17, 18];
- la diminution du risque de cancer de la prostate par le thé vert est observé chez les grands consommateurs (40 années de consommations avec 1,5 kg de feuilles de thé par an) en revanche les essais avec supplémentation ne sont pas concluants [17];
- la vitamine D3 (cholécalférol) est connue pour être une molécule anti-prolifératrice, pro-apoptotique et différenciateur des cellules tumorales humaines en culture. Une étude réalisée sur 15 patients montre que neuf d'entre eux ont vu leur taux de PSA baisser ou se stabiliser sur une moyenne de 21 mois. De plus, leur durée de doublement de PSA s'est allongée à 25 mois après traitement contre 14 mois avant [17];
- enfin, l'ail, l'oignon, les crucifères (chou, brocoli, choux de Bruxelles) et les pépins de raisin inhibent la croissance des cellules tumorales prostatiques *in vitro* [17].

En revanche, la vitamine E et le sélénium, deux puissants anti-oxydants suspectés de réduire le risque de cancer de la prostate, n'ont pas montré de réduction significative de l'incidence dans les groupes traités par vitamine E ainsi que dans les groupes traités par sélénium ou avec association des deux dans l'essai randomisé SELECT (Selenium and Vitamine E Cancer Prevention Trial) [19].

3.1.5 Dépistage et diagnostic

Le dépistage du cancer de la prostate repose sur le toucher rectal et la mesure du taux de PSA (Prostate Specific Antigen) sérique qui est actuellement le seul marqueur biologique utilisé. La protéine PSA est produite quasi-exclusivement par les cellules de l'épithélium glandulaire prostatique et en moindre quantité par les glandes péri-urétrales, ce qui en fait un indicateur intéressant pour déceler toute anomalie liée au fonctionnement de la prostate. Le PSA est présent naturellement dans le plasma sanguin en concentration normalement inférieure à 4 ng/mL ; une élévation au-dessus de ce seuil a été retenue comme étant suspecte [20]. Son élévation n'est pas considérée comme spécifique du cancer. En effet, des taux élevés de PSA sont retrouvés dans d'autres pathologies comme la prostatite [21] ; inversement, des taux normaux de PSA ne peuvent exclure un cancer de la prostate [20]. En cas d'élévation du taux de PSA sanguin et d'une anomalie au toucher rectal, une IRM¹⁷ (Imagerie par résonance magnétique) pelvi-prostatique est pratiquée afin d'identifier de possibles lésions. Mais l'examen diagnostique de référence pour le cancer de la prostate reste la biopsie. Cette dernière confirme la présence de cellules cancéreuses et identifie le type histologique. En revanche, une biopsie négative n'écarte pas le cancer. En effet, lors d'une biopsie, dix à douze prélèvements¹⁸ sont réalisés sur une zone assez grande. En raison de la taille et du développement lent de la tumeur, il arrive qu'aucun tissu cancéreux ne soit prélevé. Dans ce cas, la présence de tumeur ne peut pas être affirmée. En cas de biopsie positive, l'évaluation de la taille de la tumeur et son extension locorégionale et à distance sont réalisées par une tomographie abdominopelvienne à la recherche d'extension locorégionale ; une scintigraphie¹⁹ est réalisée principalement pour la recherche de métastases osseuses [22]. Par la suite, une classification de la tumeur selon son étendue et son agressivité est effectuée et un plan de traitement peut être planifié.

3.2 L'adénocarcinome de la prostate

3.2.1 Description et histoire naturelle

L'adénocarcinome (du grec *adeno* pour glande et *karkinôma* tumeur cancéreuse) se caractérise par une prolifération incontrôlée des cellules sécrétrices de la prostate. Il représente plus de 90 % des formes histologiques et se développe dans 75% des cas dans la zone périphérique de la prostate (Figure 3.2) [6]. Du fait de sa localisation, il pourra être détecté au toucher rectal. Dans la majorité des cas, les hommes atteints par cette forme de cancer ne développent pas de symptômes ou de signes cliniques [14]. En 2010, le National Cancer Institute estimait d'ailleurs que le nombre d'adénocarcinomes latents²⁰ de la prostate était plus important que ceux cliniquement observables [16]. Le cancer de la prostate au stade précoce de son évolution ne donne aucun symptôme. C'est seulement à des stades avancés, lorsque la tumeur comprime les organes adjacents ou qu'il y a des métastases, que des symptômes non spécifiques s'expriment : rétention urinaire, insuffisance rénale obstructive ou douleurs osseuses en cas de métastases. En règle générale, sa phase d'évolution au stade précoce est lente, la forme de la tumeur est déterminée par l'anatomie zonale [23]. Ainsi, jusqu'à un volume de 1 cm³, elle s'étend principalement de façon verticale et est confinée localement à un demi-lobe. Puis, vers 2 cm³, la tumeur atteint la capsule prostatique. Le franchissement capsulaire au stade précoce est possible et survient dans 26% des cas. L'extension tumorale intéresse dans un premier temps les vésicules séminales [23]. De plus, le cancer est multi-focal chez 50 à 80% des cas au moment du diagnostic, c'est-à-dire qu'il existe

17. Technique d'imagerie utilisant les propriétés de résonance magnétique nucléaire du noyau d'hydrogène du corps humain.

18. <http://www3.chu-rouen.fr/NR/rdonlyres/1A49EC94-378D-4F0B-8E64-6906112B1713/4749/Biopsieprostatique1.pdf>

19. Technique d'imagerie médicale fondée sur la détection des rayonnements émis par une substance radioactive introduite dans l'organisme et présentant une affinité particulière pour un organe ou un tissu [1].

20. Adénocarcinome histologiquement comparable aux autres adénocarcinomes prostatiques, mais incapables d'avoir un comportement agressif.

plusieurs foyers tumoraux dans la prostate (Figure 3.4). Enfin, dans les stades avancés, la tumeur peut se propager au rectum situé en arrière et/ou à la vessie située au-dessus.

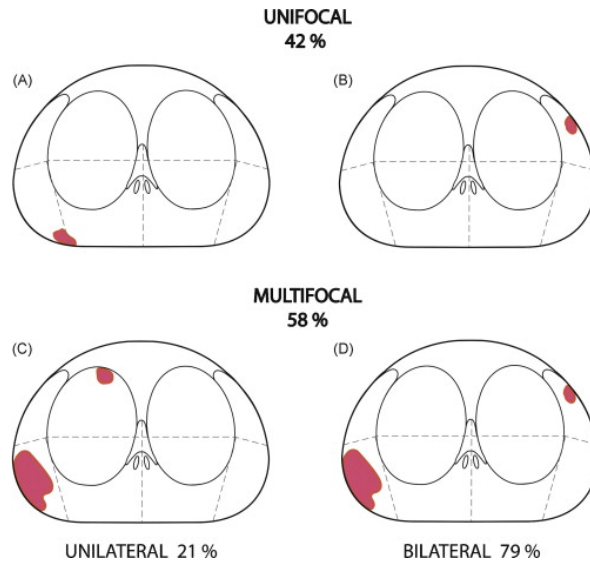


FIGURE 3.4 – Coupe axiale d'une prostate de 45 cm^3 modélisant la répartition statistique des cancers prostatiques. D'après [24].

L'adénocarcinome prostatique est généralement un cancer hormono-dépendant²¹, c'est-à-dire que les androgènes (testostérone et ses métabolites actifs) conditionnent la survie et la prolifération des cellules cancéreuses prostatiques. Les androgènes sont majoritairement produits par les cellules de Leydig du testicule (95% de la production), en moindres quantités par les glandes surrénales (5% de la production) et en quantités infinitésimales par le cerveau. Ces hormones permettent le développement, la fonction et le maintien de la glande prostatique. Ainsi, une orchidectomie bilatérale engendre l'involution de la glande par apoptose des cellules prostatiques, avec environ 90% de perte de cellules endothéliales contre seulement 40% de perte de la composante stromale. Des travaux menés sur la castration démontrent que c'est la composante vasculaire du stroma de la glande prostatique qui est initialement atteinte puis, plus tardivement, la composante épithéliale. La production de testostérone est d'environ 5 à 7,5 mg/jour chez l'homme adulte [25]. Elle atteint des taux sanguins compris entre 300 et 1000 ng/ml. La synthèse d'androgènes nécessite une molécule de cholestérol obtenue soit directement par les lipoprotéines plasmatiques (majoritairement par les LDL²²), soit en utilisant l'acétate comme précurseur à la synthèse du cholestérol ou soit directement de la membrane de la cellule. Le cholestérol est ensuite acheminé vers les mitochondries via un mécanisme dépendant de l'hormone lutéïnisante (LH) régulé par une protéine de transfert de la stéroïdogénèse. Cette étape de transfert intra-mitochondriale est limitante dans la synthèse des stéroïdes. La première étape de synthèse dans la mitochondrie passe par le clivage de la molécule de cholestérol pour donner une molécule de prégnénolone. Puis le prégnénolone subit des transformations enzymatiques dans la mitochondrie et/ou au sein du réticulum endoplasmique, ce qui aboutit à la production de divers androgènes. Les transformations enzymatiques du prégnénolone sont régulées par la LH. Ainsi, la LH régule le taux d'androgènes en agissant à deux niveaux ; d'une part, en agissant sur le transfert du cholestérol dans la mitochondrie et, d'autre part, en régulant la synthèse des enzymes nécessaires à la formation des androgènes. La LH est une hormone produite par l'hypophyse, petite glande neuro-endocrinienne située à la base du cerveau. L'hypothalamus, structure cérébrale

21. Les cellules cancéreuses issues des cellules sécrétrices prostatiques possèdent des récepteurs aux androgènes. Ceux-ci réagissent en déclenchant la division cellulaire et donc en permettant la croissance de la tumeur.

22. Lipoprotéine de faible densité.

proche de l'hypophyse, produit de la gonadolibérine (LHRH) ayant une action positive sur la sécrétion de LH par l'hypophyse. Une boucle de rétrocontrôle négative complexe agit sur l'hypothalamus et/ou directement sur l'hypophyse en cas de concentration trop élevée en androgènes dans le sang. Il en résulte une baisse des taux de LHRH, et donc de LH, avec pour conséquence un ralentissement de la production d'androgènes au niveau des cellules de Leydig. Une stimulation constante en LHRH ou avec un analogue engendre une désensibilisation des récepteurs à la LHRH au niveau hypophysaire, entraînant la baisse de production de LH et, par conséquent, d'androgènes. Les androgènes possèdent une action hormonale impliquée dans différents processus. Ainsi, par exemple, la testostérone est impliquée dans la différenciation sexuelle, l'augmentation et le maintien des masses musculaire et osseuse, la croissance du squelette, la répartition du tissu adipeux, la production d'érythropoïétine et, enfin, possède diverses actions sur la moelle osseuse [26].

Parallèlement à la propagation locale du cancer, des métastases peuvent apparaître. La localisation des métastases est, dans près de 80 % des cas, située au niveau osseux [27]. Ces métastases sont principalement ostéocondensantes²³, ce qui est l'une des particularités de l'adénocarcinome de la prostate [28]. Ainsi plus la tumeur est évoluée, plus les cellules ont des formes et des caractéristiques différentes, jouant un rôle dans le pronostic et la stratégie thérapeutique à appliquer [29, 30]. Ce phénomène est rencontré dans beaucoup de cancers et a une influence péjorative sur le pronostic. En effet, en cas de dédifférenciation, les cellules deviennent plus agressives, augmentant alors leur possibilité de former des métastases et leur résistance aux traitements. De plus, ce phénomène de dédifférenciation peut être accéléré par des traitements antihormonaux couramment utilisés contre l'adénocarcinome prostatique pour bloquer la prolifération et empêcher la survie des cellules cancéreuses.

3.2.2 Variantes morphologiques et histologiques des adénocarcinomes

À la forme histologique classique s'ajoutent des variantes d'adénocarcinomes prostatiques. Ces formes particulières sont issues de cellules épithéliales comme pour la forme classique, mais présentent des caractéristiques inhabituelles en raison de leur différenciation. Elles sont généralement beaucoup plus agressives que la forme classique. Nous nous intéressons à quatre formes particulières d'adénocarcinome :

- L'adénocarcinome à différenciation neuro-endocrinienne : la différenciation neuro-endocrinienne est présente dans moins de 5% des adénocarcinomes classiques de la prostate. La présence de ces cellules atypiques ne produisant ni élévation de PSA, ni signes cliniques particuliers, serait responsable de l'hormonorésistance des adénocarcinomes. La prise en charge thérapeutique dépend du pourcentage de la population de cellules neuro-endocriniennes. Si cette proportion devient trop importante, le cancer ne peut plus être traité par hormonothérapie [31].
- L'adénoarcinome mucineux (ou colloïde) : il représente moins de 0,4% des formes de cancer de la prostate. Cette variante histologique est toujours associée à une forme d'adénocarcinome classique. Elle résulte d'une différenciation des cellules tumorales d'origine épithéliale en cellules sécrétrices de mucus²⁴. La présence de ce carcinome élève le score de Gleason (voir section 1.2.3) à une valeur de huit, au minimum. Cette tumeur est considérée comme plus agressive, moins hormonosensible que la forme classique. La stratégie thérapeutique est toutefois la même que pour une forme classique, mais le pronostic est diminué [31].
- L'adénocarcinome ductal (voir Figure 3.5) est responsable de 0,2 à 0,8 % des cancers de la prostate. Il se développe généralement dans la zone transitionnelle et est associé, dans 50 % des cas, à un

23. La métastase fait fabriquer par l'os du tissu osseux qui se condense sur lui-même.

24. Substance visqueuse, composée de protéines et de glucides appelés mucines, sécrétés par les cellules mucipares des muqueuses [1].

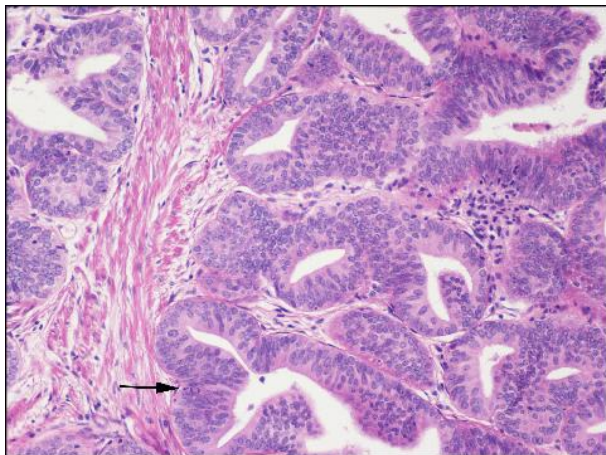


FIGURE 3.5 – Adénocarcinome ductal. La flèche montre l'épaississement de la paroi de la lumière d'une glandule prostatique dû à des cellules cancéreuses. D'après [34].

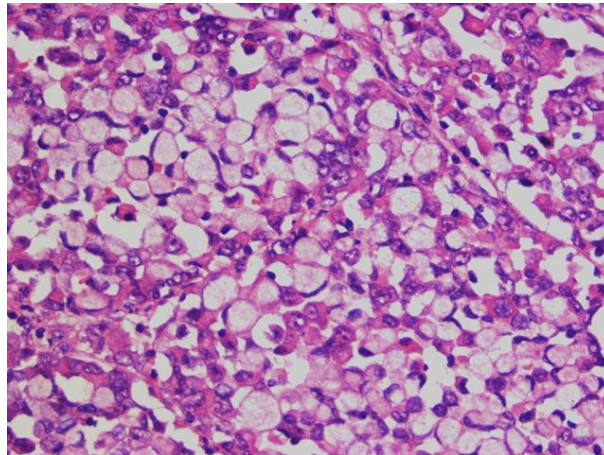


FIGURE 3.6 – Coupe histologie montrant un adénocarcinome à cellules indépendantes²⁶

adénocarcinome classique. Cliniquement, il existe une très légère élévation du taux de PSA et de légers troubles urinaire liés à l'hypertrophie de la prostate. L'hématurie²⁵ est en revanche un symptôme fréquent de ce genre de tumeur. Il est difficilement dépistable par dosage du taux de PSA et toucher rectal : il est donc souvent découvert à un stade avancé. De plus, ces tumeurs possèdent un fort taux de récurrence. Le taux de survie lié à cette forme d'adénocarcinome est faible [31, 32, 33].

- L'adénocarcinome à cellules indépendantes (ou en «bague à chaton») est une tumeur extrêmement rare avec moins d'une vingtaine de cas recensés dans la littérature. Elle est nommée cellules en «bague à chaton» en raison de la forme du noyau étiré et repoussé à la périphérie de la cellule par une vacuole de mucus (Figure 3.6). Les cellules la composant présentent des marqueurs de différenciation épithéliale et des marqueurs d'origine prostatique tels que le taux de PSA. Elles sont souvent associées à un adénocarcinome classique avancé. La présence de ces cellules atypiques au sein d'un adénocarcinome diminue le pronostic, mais n'en change pas le traitement [31].

3.2.3 Classification

Dans le but d'établir une stratégie thérapeutique et un pronostic individuel, il est nécessaire d'évaluer le stade et le comportement de la tumeur. Pour cela, plusieurs outils de classification existent, les trois principaux concernant le cancer de la prostate sont *la classification TNM* (T pour Tumeur, N pour Nœuds lymphatiques régionaux (ganglions lymphatiques) et M pour Métastases), *le score de Gleason* et *la classification de D'Amico* [6]. Ces outils permettent de caractériser au mieux la maladie pour pouvoir établir à terme une stratégie thérapeutique individualisée.

- *La classification TNM* est une classification internationale propre à chaque cancer qui permet de décrire : le site de la tumeur primaire, l'envahissement des ganglions régionaux, la présence de métastases à distance. Elle permet d'établir le stade de développement de la tumeur, ceci dans le but de donner au patient un premier pronostic. *La classification TNM* s'effectue en deux étapes : la première correspond

25. Présence de sang dans les urines.

à la classification clinique (cTNM) et est obtenue grâce à l'examen clinique (imagerie et biopsie). La seconde est la classification pathologique (pTNM), basée sur l'étude anatomopathologique de la tumeur réséquée par prostatectomie. Cette *classification pTNM* est plus fiable que la *classification cTNM*. Dans le cas du cancer de la prostate, la classification TNM se présente selon la table 3.1 [35].

TABLE 3.1 – Classification TNM pour le cancer de la prostate.

T	Tx	Tumeur primitive non évaluée
	T0	Tumeur primitive non retrouvée
	T1	Tumeur non-palpable ou non visible en imagerie
		T1a : ≤ 5 % du tissu réséqué T1b : > 5 % du tissu réséqué T1c : découverte par élévation du PSA
	T2	Tumeur limitée à la prostate (apex et capsule compris)
		T2a : tumeur concernant la moitié d'un lobe ou moins T2b : tumeur concernant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteinte des deux lobes T2c : tumeur concernant les deux lobes
	T3	Extension au-delà de la capsule
		T3a : extension extracapsulaire uni ou bilatérale incluant le col vésical T3b : extension aux vésicules séminales uni ou bilatérale
	T4	Extension aux organes adjacents (sphincter, rectum, muscle releveur de l'anus, paroi pelvienne) ou tumeur fixée
N	Nx	Ganglions régionaux non-évaluables
	N0	Absence de métastase ganglionnaire
	N1	Atteinte ganglionnaire régionale
	N1 mi	Métastase ganglionnaire $< 0,2$ cm (optionnel)
M	Mx	Métastases à distance non-évaluable
	M0	Absence de métastase à distance
	M1	Métastase(s) à distance
		M1a : Ganglions non-régionaux M1b : Os M1c : Autres sites

Cette évaluation représente une première approche mais doit être complétée, dans le cas du cancer de la prostate, par le taux de PSA et le score de Gleason pour optimiser l'évaluation du pronostic via des outils d'évaluation comme le score de d'Amico.

- Le *score de Gleason* introduit en 1966 par Donald Gleason permet de caractériser l'agressivité des tumeurs prostatiques aux comportements très hétérogènes [36]. Il est devenu le principal facteur pronostique pour ce type de cancer. À la différence de la classification TNM qui ne donne qu'un renseignement sur l'état d'avancement du cancer, le score de Gleason s'intéresse en détail à l'architecture tissulaire de la tumeur afin d'évaluer l'agressivité du cancer ; on parle aussi de score histiopronostic de Gleason. La classification architecturale est graduée de 1 à 5. Le grade 1 se caractérise par la présence de cellules différenciées et de très légères modifications structurales par rapport à la glande normale. À l'inverse, le grade 5 est caractérisé par la présence de cellules fortement indifférenciées et d'amas cellulaires tumoraux (Figure 3.7). Le *score de Gleason* est obtenu en faisant la somme de deux grades. Les deux grades

Grade 1	prolifération de glandes régulières bien dessinées dont la taille est sensiblement identique à celles des glandes normales, = un foyer hyperplasique atypique
Grade 2	foyers tumoraux bien limités, constitués de glandes tumorales de taille assez semblables et uniformes
Grade 3	prolifération de glandes tumorales, de taille et de forme irrégulière s'insinuant entre les glandes prostatiques normales. Les glandes tumorales sont tantôt arrondies, tantôt étirées, allongées ou tortueuses.
Grade 4	perte de la structure glandulaire et/ou fusion des glandes.
Grade 5	perte de la différenciation glandulaire. Les cellules tumorales s'organisent en nappes, cordons ou travées, ou restent isolées.

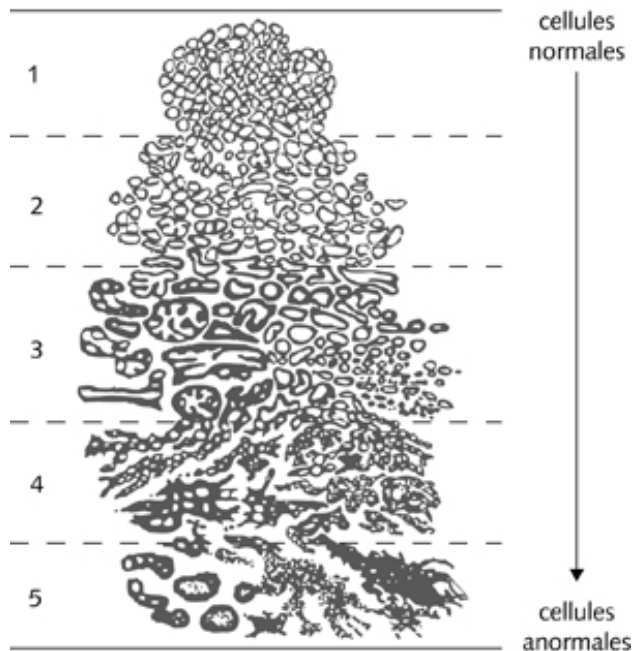


FIGURE 3.7 – Tableau de la description des différents grades à gauche, et architecture tissulaire avec l'aspect des cellules en fonction du grade de Gleason à droite. Plus le grade est élevé, plus l'architecture du tissu prostatique et l'aspect des cellules sont modifiés par rapport à ceux des saines.

correspondent aux deux contingents de cellules tumorales les plus présentes. Si une seule population tumorale (conduisant donc un à seul grade) existe au sein de la tumeur, alors le grade est doublé pour obtenir le score. Si plusieurs populations de cellules tumorales coexistent, seuls les deux contingents les plus représentés sont gardés. Par convention, et pour différencier deux scores égaux mais ayant des pronostics différents, le premier terme de l'addition représente le contingent de cellules tumorales le plus présent. Le *score de Gleason* va alors d'une échelle de 2 ou 1+1 (soit la somme des grades les plus faibles) caractérisée par des tumeurs à développement lent à 10 ou 5+5 (sommées des grades les plus élevés) caractéristiques des tumeurs ayant un comportement très agressif, métastasant facilement. Le premier chiffre représentant la population la plus nombreuse par convention, le score 4+3 a un plus mauvais pronostic que le score de 3+4. Enfin, seul les *scores de Gleason* supérieur ou égale à 3+3 sont considérés comme des cancers infiltrants [35].

- La *classification de D'Amico* est une classification synthétique pour les formes locales de cancer de la prostate qui utilise la classification TNM, le score de Gleason et le taux de PSA sérique. Elle permet de classer la tumeur en trois sous-groupes selon sa gravité et son potentiel évolutif (tableau 2) [37]. En France, la classification de d'Amico est devenue l'un des principaux facteurs de décision dans la réalisation d'une prostatectomie totale après diagnostic de cancer localisé [38].

3.2.4 Les stratégies thérapeutiques

La stratégie thérapeutique est définie en fonction de plusieurs critères qui comprennent le stade TNM, la classification d'Amico, des caractéristiques prostatiques (les volumes notamment) et l'état général du patient (âge, comorbidité, etc.) [39]. Ces stratégies sont de plusieurs types :

TABLE 3.2 – Classification de d’Amico.

Cancer à faible risque évolutif	T1 - T2a PSA < 10ng/ml Score de Gleason ≤ 6
Cancer à risque intermédiaire	T2b PSA entre 10 et 20 ng/ml Score de Gleason = 7
Cancer à haut risque évolutif	T2c - T3 PSA > 20ng/ml Score de Gleason ≥ 8

- La surveillance active : en cas de forme peu évoluée et latente, la stratégie thérapeutique reposera avant tout sur la surveillance active en raison des effets secondaires importants des traitements curatifs [40]. La surveillance active consiste à vérifier le volume prostatique par toucher rectal tous les six mois, le taux de PSA sérique tous les trois mois, réaliser deux biopsies par an et, enfin, à fournir un questionnaire au patient afin d’évaluer son état physique et moral. Ce bilan est essentiel pour pouvoir prédire les changements de comportement de la tumeur d’un état latent à un état agressif qui pourrait rapidement métastaser et devenir difficilement curable [41].
- La chirurgie : traitement de référence des cancers de la prostate localisés et de risque faible à élevé avec atteintes des ganglions lymphatiques ou non. La chirurgie consiste avant tout en une prostatectomie totale. Durant l’intervention, la prostate et les vésicules séminales sont retirées ainsi que les ganglions lymphatiques (curage ganglionnaire) qui pourraient avoir été colonisés par la tumeur. Les bandelettes neurovasculaires, situées en arrière et de chaque côté de la prostate, permettant l’érection sont préservées dans la mesure du possible dans le cas où la tumeur ne les a pas encore atteints. Une fois enlevée, la prostate est analysée en anatomopathologie, ce qui permet d’établir *une classification pTNM*. Cette chirurgie a deux inconvénients majeurs : l’incontinence urinaire et les troubles de l’érection. Ainsi, malgré son efficacité curative, elle n’est pas systématiquement proposée [39, 42].
- La radiothérapie : la tumeur peut être traitée par radiothérapie, et ce, quel que soit le niveau de risque d’après la classification de d’Amico. La radiothérapie pourra être interne, appelée également curiethérapie ou externe avec l’utilisation d’un faisceau de photons de haute énergie émis par un accélérateur de particules. La curiethérapie consiste en l’incorporation de sources radioactives (permanentes avec l’iode 125, plus rarement temporaires avec l’iridium 192) intraprostatiques sous la forme de grains ou de fils. Cette technique permet de limiter la dose aux organes adjacents (vessie et rectum principalement) et est donc réservée aux cancers localisés. La radiothérapie externe est l’un des traitements de référence pour les cancers de la prostate localement avancés. En raison de la situation anatomique de la prostate, la radiothérapie externe peut générer une cystite et/ou une rectite disparaissant généralement en quelques semaines. Les troubles de l’érection de patients traités par radiothérapie sont équivalents à ceux sous surveillance [22, 39, 42, 43].
- L’hormonothérapie :
Deux stratégies peuvent être employées dans le but de limiter l’action des androgènes ; la suppression directe de la production d’androgènes ou l’hormonothérapie compétitive.
La suppression directe de la production d’androgènes testiculaires peut être réalisée grâce à la «cas-

tration physique» (orchidectomie ou pulpectomie²⁷) ou avec des médicaments («castration médicale») agissant sur l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique. Ces derniers sont des analogues de la LHRH mais étant cinquante à cent fois plus puissant, entraînant dans un premier temps une hypersécrétion de LH et donc d'androgènes, puis à long terme, une désensibilisation des récepteurs hypophysaires réduisant ainsi la libération de LH et donc indirectement d'androgènes. L'hormonothérapie compétitive fait appel à l'administration d'anti-androgènes. Ces médicaments agissent soit en se fixant sur les récepteurs androgéniques présents sur les cellules tumorales et bloquant ainsi leurs accès aux androgènes, soit en bloquant les voies enzymatiques qui permettent la production d'androgènes. L'hormonothérapie compétitive est généralement utilisée en début de traitement par médicament analogue de la LHRH pour éviter l'aggravation des symptômes (douleurs osseuses, troubles des mictions, etc.) causée par le phénomène d'hypersécrétion de LH («*flare-up*») [44].

Le traitement anti-androgénique aboutit à l'apoptose des cellules cancéreuses et à la régression de la masse tumorale de manière efficace. Toutefois cette action n'est que temporaire et le cancer finit par échapper au traitement et devient ainsi hormono-indépendant. Cinq mécanismes de résistance au traitement ont été décrits :

- La voie hypersensible : Les cellules cancéreuses augmentent leur nombre de récepteurs aux androgènes. Ainsi, elles finissent par réagir à des taux sanguins extrêmement faibles en androgènes. Ce type de résistance pourrait répondre à des traitements bloquant spécifiquement les récepteurs aux androgènes. Un autre mécanisme lié à l'hypersensibilité consisterait en la production d'androgènes à partir des précurseurs cortico-surréaliens ou même en la synthèse directe des androgènes via le cholestérol, ce qui permettrait dans les deux cas aux cellules et ce, malgré un taux sérique bas en androgènes, d'obtenir des taux intracellulaires élevés d'androgènes. Un blocage des voies de production en androgènes serait également un moyen possible de ralentir la croissance tumorale [45, 46].
- La voie proche : Les récepteurs aux androgènes modifient leur conformation spatiale suite à des mutations génétiques. Ceci leur permet de réagir de manière positive aux anti-androgènes tels que l'acétate de cyprotérone ou l'hydroxyflutamide. Dans ce cas, l'arrêt du traitement engendre un syndrome de retrait des anti-androgènes, c'est-à-dire un arrêt de la croissance voire une diminution de la masse tumorale. Les mutations peuvent aussi créer des récepteurs aux androgènes pouvant réagir avec d'autres stéroïdes tels que la progestérone, l'oestradiol, les androgènes cortico-surréaliens et la cortisone. Des mutations sur les co-facteurs activateurs peuvent aussi faire passer des anti-androgènes comme des puissants agonistes des voies de signalisation des androgènes [46].
- La voie alternative : Les récepteurs aux androgènes sont activés en l'absence de fixation avec leurs ligands. L'IGF-1, le KGF ou l'EGF, seuls, peuvent activer les récepteurs aux androgènes. Cette voie d'activation aberrante peut théoriquement toujours être bloquée par des anti-androgènes [46, 47].
- La voie court-circuit : L'utilisation des récepteurs aux androgènes est abandonnée par la cellule qui utilise d'autres voies métaboliques afin de survivre ou de proliférer en produisant par exemple des molécules anti-apoptotiques telles que BCL-2 et BCL-XL, des protéines retrouvées en excès dans de nombreux autres types de cancer [46, 48].
- Les cellules dissimulées : Des cellules hormono-indépendantes sont présentes dès le début des traitements et celles-ci seraient alors sélectionnées par les différents traitements anti-hormonaux. Ceci a été démontré dans certains modèles animaux qui montrent qu'il existait une cellule hormono-indépendante pour cent-milles à un million de cellules hormo-dépendantes [46, 49].

27. L'orchidectomie est une chirurgie visant à enlever les testicules tandis que la pulpectomie vise à retirer seulement l'intérieur du testicule.

- La chimiothérapie correspond à l'utilisation de substances chimiques visant à stopper la progression du cancer. Elle cible principalement les mécanismes mitotiques des cellules en prolifération, et ce, de façon non spécifique²⁸. En effet des molécules bloquent non seulement la réplication des cellules cancéreuses, mais aussi celle des cellules saines. Ainsi, les effets secondaires résultent d'une atteinte des cellules saines, notamment celles qui comme les cellules cancéreuses possèdent un renouvellement rapide; c'est le cas des cellules sanguines, des cellules de la peau ou des muqueuses. La toxicité de la chimiothérapie peut toucher pratiquement tous les organes selon le type de médicaments employés. La chimiothérapie dans le cas d'un adénocarcinome est indiquée aussi bien en cas de cancer métastatique hormonosensible que de cancer métastatique hormonorésistant [50]. Son utilisation est principalement palliative car elle a pour objectif de soulager la douleur et de maîtriser les symptômes de la maladie [22, 39].
- Les thérapies focales : ce sont des options thérapeutiques en cours d'évaluation par la Haute Autorité de Santé. Ces thérapies sont réservées aux cancers localisés et faiblement agressifs selon le critère de d'Amico [39, 24]. Elles comprennent :
 - Les ultrasons focalisés à haute intensité (Figure 3.8) : cette technique médicale utilise des ondes ultrasonores dans le but de chauffer, puis de détruire des tissus pathologiques. Utilisé dans le cas d'une tumeur prostatique, ce dispositif est introduit dans le rectum où une sonde vient détruire un petit volume de tissu (généralement 2 mm de longueur sur 0,1 mm de largeur), ce qui permet de traiter une tumeur avec une grande précision en endommageant le moins possible les tissus sains [39, 24].

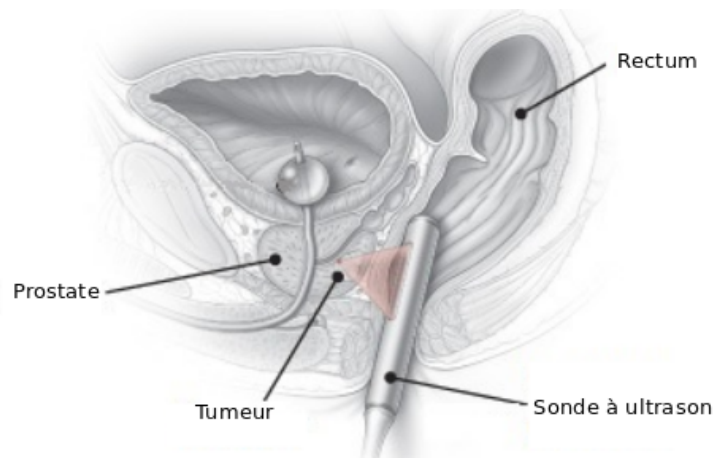


FIGURE 3.8 – Ultrasons à haute intensité focalisés sur une tumeur prostatique.

- La cryoablation dont le but est de détruire la tumeur par le froid en utilisant des sondes refroidies par azote liquide ou neige carbonique. Deux types de phénomènes provoquent la mort des cellules cancéreuses : le premier est la formation de glace intra-cellulaire, ce qui produit l'éclatement de la cellule; le second est le gel des vaisseaux sanguins situés à proximité de la tumeur, ce qui provoque une ischémie [39, 24].

28. http://www.gustaveroussy.fr/fr/page/chimiotherapie_180

3.2.5 Les formes rares de cancer de la prostate

Représentant moins de 10% des cancers de la prostate, les formes rares sont généralement plus agressives, hormono-indépendantes et découvertes à un stade avancé. Le taux de PSA n'est généralement pas modifié et les symptômes peuvent être silencieux jusqu'au stade métastatique. Enfin, selon le type histologique, tous les âges peuvent être concernés. L'identification histologique est essentielle et détermine la stratégie thérapeutique à adopter pour améliorer la survie. Ces formes rares de cancer peuvent être d'origine épithéliale, issues des cellules basales ou d'un autre type de cellules épithéliales présentes dans la prostate. Elles peuvent aussi être d'origine conjonctive ; le cancer se nomme alors sarcome. Les sarcomes prostatiques sont majoritairement issus des deux types de cellules musculaires, lisses et striées, qui sont présentes naturellement dans la prostate. Enfin, la prostate peut exceptionnellement être le siège de lymphomes primitifs²⁹. Nous décrivons certaines de ces formes rares classées par type histologique [31, 33].

Tumeurs d'origine épithéliale

— Tumeurs cancéreuses issues des cellules neuro-endocriniennes :

- Le carcinome à petites cellules se caractérise par la prolifération de cellules neuro-endocriniennes. Dans la moitié des cas, ces carcinomes sont histologiquement identiques aux carcinomes à petites cellules pulmonaires, l'autre moitié est caractérisée par une tumeur mixte composée de foyers adénocarcinomateux et de carcinomes à petites cellules. Ils sont généralement rapidement évolutifs, sans élévation du taux de PSA. Certains ont été décrits avec une production hormonale de minéralo-corticoïdes ou d'hormones antidiurétiques accompagnée d'un syndrome paranéoplasique³⁰. L'apparition de métastases est rapide et la survie moyenne est de 9 mois. Les traitements sont basés sur une polychimiothérapie et une radiothérapie [31, 33, 51].

— Tumeurs cancéreuses issues des cellules basales :

- Les carcinomes à cellules basales sont extrêmement rares, représentant 0,01% des formes de cancers de la prostate. Ils résultent d'un développement des cellules basales et sont caractérisés par une infiltration de la tumeur par des fibres musculaires lisses (Figure 3.9). L'extension péri-prostatique, l'atteinte des bandelettes neurovasculaires, de la graisse péri-prostatique et rectale est courante. Ce cancer métastase préférentiellement dans le poumon. Cette tumeur est hormono-résistante, la chirurgie ne semble pas avoir démontré d'efficacité. La radiothérapie et la chimiothérapie peuvent être utilisées pour ralentir la progression, mais avec une très faible efficacité [31, 33, 52].

— Autres types histologiques :

- Les carcinomes épidermoïdes (ou carcinomes à cellules squameuses) représentent 0,2 à 0,3 % des formes de cancers de la prostate. Le plus souvent, ils apparaissent suite à une radiothérapie ou une hormonothérapie utilisée pour traiter un adénocarcinome prostatique. Ils sont donc couramment associés à une composante adénocarcinomateuse. Toutefois ce type de cancer ne répond pas au traitement hormonal et se développe beaucoup plus vite qu'un adénocarcinome. Les malades atteints ne présentent pas d'élévation du taux de PSA, même en cas de métastases osseuses associées. Le seul traitement à visée curative est la chirurgie avec prostatectomie radicale si le cancer est localisé. Son pronostic est sombre avec une survie de 6 à 15 mois [31, 33, 53].

29. Le lymphome est défini comme étant une prolifération cancéreuse de tissu lymphoïde.

30. Ensemble de manifestations associées à un cancer et évoluant en même temps que lui.

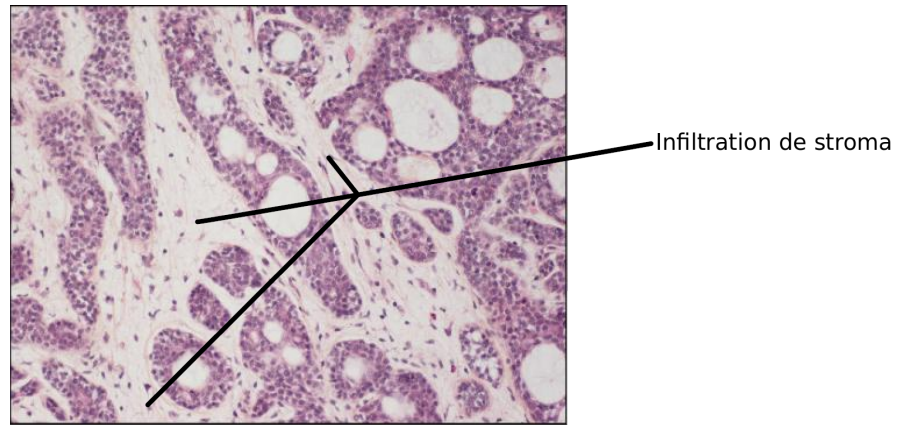


FIGURE 3.9 – Coupe histologique d'un carcinome à cellules basales avec une forte infiltration de stroma dans la tumeur. D'après [34].

- Les carcinomes sarcomatoïdes (ou à cellules fusiformes) se présentent comme une tumeur très particulière et très rare qui possède une composante épithéliale correspondant à un adénocarcinome très peu différencié et une composante conjonctive correspondant à des cellules fusiformes peu différenciées. La découverte est souvent tardive et liée à des symptômes non spécifiques d'obstructions des voies urinaires, le taux de PSA étant normal. Le traitement repose sur une cystoprostatectomie^[31] ou exentération pelvienne large^[32], une chimiothérapie et une radiothérapie. Son pronostic est sombre en raison du nombre important de récidives locales et de son fort potentiel invasif. De plus ce cancer est caractérisé par son hormonorésistance, sa radiorésistance et sa chimiorésistance [31, 33, 54].
- Les carcinomes à cellules transitionnelles sont formés de cellules issus de l'urothélium, un épithélium recouvrant les voies urinaires. Ces cellules sont naturellement présentes dans l'urètre prostatique et peuvent devenir cancéreuses. Ils touchent plus fréquemment les hommes âgés de plus de 70 ans et leur fréquence est inférieure à 1%. Ils ne sont pas hormono-sensibles. Pour les formes locales, le traitement consiste en l'instillation^[33] intra-vésicale du vaccin bilingue de Calmette et Guérin^[34] qui a pour conséquence de stimuler le système immunitaire. Pour les formes avancées, le traitement est chirurgical avec une cystoprostatectomie précédant une irradiation pelvienne. Son pronostic est médiocre avec une survie à 5 ans de 40% [31, 33, 55].
- Le carcinome lympho-épithélial un type de carcinome à cellules indifférenciées avec une infiltration de cellules lymphoïdes. L'infiltration forme un stroma constitué majoritairement de cellules issues du système immunitaire. Ce type de carcinome est fréquemment localisé dans le nasopharynx et dans les glandes salivaires et est lié à la présence du virus d'Ebstein-Barr. Il est beaucoup plus rare dans la prostate où la présence du virus n'est pas retrouvé [31].

31. Opération chirurgicale visant à enlever la vessie et la prostate.

32. Opération chirurgicale visant à enlever la vessie, la prostate et le rectum.

33. Méthode thérapeutique consistant à introduire goutte à goutte une solution médicamenteuse dans un conduit naturel (oreille, nez, trachée, urètre) ou dans une cavité de l'organisme (vessie) pour laver, désinfecter et traiter ce conduit ou cette cavité [1].

34. Vaccin créé à l'origine pour lutter contre la tuberculose.

Tumeurs d'origine conjonctive

Les tumeurs malignes d'origine conjonctive, appelées sarcomes, sont rares et représentent moins de 0,1% des tumeurs primitives de la prostate. Les sarcomes sont représentés majoritairement par deux types histologiques différents, les léiomyosarcomes issus des cellules musculaires lisses et les rhabdomyosarcomes issus des cellules musculaires striées [33].

- Le léiomyosarcome prostatique (Figure 10) se caractérise par une prolifération de cellules musculaires lisses et représente 25% des sarcomes prostatiques. Ce type de tumeur touche essentiellement le sujet adulte beaucoup plus précocement que l'adénocarcinome. D'évolution rapide sans élévation du taux de PSA, il récidive localement et métastase préférentiellement dans les poumons et le foie. Le traitement consiste en une chirurgie large complétée par une radiothérapie. La chimiothérapie n'a pas montré son efficacité [31, 56, 57].

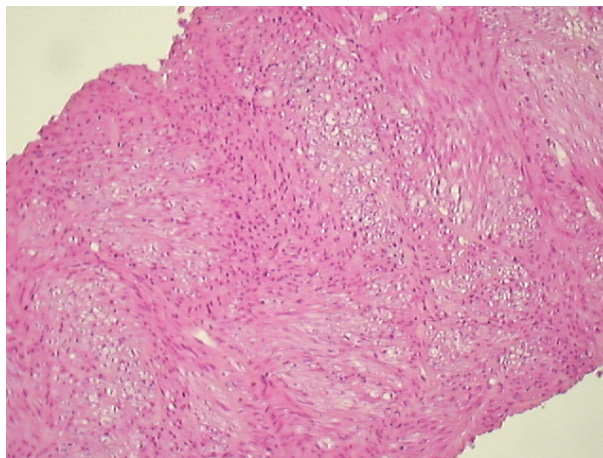


FIGURE 3.10 – Coupe histologique d'un léiomyosarcome prostatique. Aucune structure glandulaire n'est individualisable³⁵

- Les rhabdomyosarcomes prostatiques correspondent à des tumeurs agressives composées de cellules musculaires striées. Ils sont principalement observés chez les enfants et les jeunes adultes avec deux pics d'occurrences, le premier autour de 3 ans et le second entre 15 et 20 ans. Deux types de rhabdomyosarcome sont à distinguer de par leurs pronostics et leurs traitements ; le rhabdomyosarcome embryonnaire et le rhabdomyosarcome alvéolaire. Les rhabdomyosarcomes prostatiques sont majoritairement de type embryonnaire et sont de meilleur pronostic que le type alvéolaire où un envahissement médullaire n'est pas rare. Il métastase généralement dans le foie et les poumons. La stratégie thérapeutique repose sur une polychimiothérapie agressive et une cystoprostatectomie complétée d'une radiothérapie [31, 57].

D'autres tumeurs rares d'origine conjonctive ont été décrites comme :

- Le sarcome phyllode à la malignité incertaine, d'origine inconnue, la moyenne d'âge des sujets touchés est de 54 ans. Le traitement de référence est la chirurgie et la récurrence locale est courante. Lorsque cette tumeur est maligne, elle métastase préférentiellement dans le foie, les poumons et les os [58].
- Les angiosarcomes sont des cancers issus des cellules endothéliales et apparaissent souvent après un traitement d'un adénocarcinome prostatique classique par radiothérapie. L'angiosarcome métastase

35. <http://www.epathologies.com/sem/uro2002/pf/0102%20P%2023.htm>

dans les ganglions lymphatiques, les poumons, la rate et le foie. Généralement le décès survient un à six mois après le diagnostic [59].

Lymphomes prostatiques

Le terme de lymphome regroupe toutes les proliférations malignes de cellules d'origine lymphoïde, telles que les lymphocytes ou leurs précurseurs. Histologiquement, on distingue deux groupes de lymphomes ; les lymphomes hodgkiniens caractérisés par la prolifération de cellules atypiques, nommées cellules de Reed-Steinberg^[36] et les lymphomes non-hodgkiniens qui regroupent toutes les autres formes de lymphomes^[37]. Tous les lymphomes primitifs de la prostate, c'est-à-dire ayant comme foyer primaire la prostate, sont des lymphomes non-hodgkiniens. Parmi ces lymphomes prostatiques, le type le plus représenté est le lymphome non-hodgkinien à cellules B. Ce type de tumeur est caractérisé par la prolifération de lymphocytes de type B dans la prostate. Il représente 0,09% des types de cancers de la prostate et touche préférentiellement les sujets âgés ; il est très rare avant 40 ans. La symptomatologie est non-spécifique avec des signes d'obstruction des voies urinaires basses comme la rétention urinaire ou la pollakiurie. Il n'y a pas d'élévation du taux de PSA. Le traitement consiste en une chimiothérapie adaptée pour les lymphomes et une radiothérapie. La chirurgie n'a pas montré d'amélioration de la survie. La survie à un an est de 62% [31, 60, 61].

3.3 Cas cliniques

3.3.1 Introduction

Souvent asymptomatique dans 60 % des cas, l'adénocarcinome prostatique est découvert lors d'examen de prévention par une élévation du taux de PSA sanguin ou par un touché rectal retrouvant une glande prostatique indurée. Lorsqu'il est symptomatique, il peut provoquer des troubles mictionnels, une hématurie^[38], une hématospermie^[39] et des douleurs non caractéristiques. La biopsie vient confirmer et évaluer le type histologique de cancer de la prostate en donnant le score de Gleason qui détermine le niveau d'agressivité du cancer (un score de Gleason inférieur à 6 est de bon pronostic, égale à 7, il est de pronostic intermédiaire et, entre 8 à 10, il est de pronostic sombre). Les choix thérapeutiques dépendent de nombreux facteurs et doivent être adaptés en prenant en compte l'âge du patient, les comorbidités éventuelles, la taille de la tumeur, la présence ou non de métastases et les préférences personnelles après une compréhension par le patient des effets secondaires engendrés par les différentes thérapies. Généralement, la surveillance active, la chirurgie, la radiothérapie et la privation androgénique sont les traitements les plus utilisés en cas de cancers localisés à la prostate. Les patients traités par radiothérapie ou prostatectomie peuvent récidiver, ce qui se traduit par une augmentation de leur taux de PSA. Les traitements par hormonothérapie correspondent à des analogues de la LHRH comme la leuproréline administrée par injection sous une forme prolongée, active pendant 3 ou 6 mois. Les analogues de la LHRH peuvent être administrés de manière régulière ou bien de manière intermittente afin, entre autres, d'alléger les effets secondaires. Au début d'une cure par un analogue de la LHRH, des anti-androgènes tels que le bicalutamide, molécule venant bloquer les récepteurs aux androgènes à la surface des cellules cancéreuses sont administrés durant une courte période allant de 1 à 6 mois afin d'éviter le phénomène d'hypersécrétion d'androgène (*flare up*)^[40]. La durée de doublement du taux de PSA est un

36. La cellule de Reed-Steinberg a pour origine un précurseur des lymphocytes B, <http://pedro.weiss.free.fr/telechargement/3emeANNEE/fichiers-IFSI/MmeGeorges/hodgkin.pdf>

37. http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_2/MIB/Ressources_locales/Hemato/MIB_hemato_164_lymphomes.pdf

38. présence de sang dans les urines

39. présence de sang dans le sperme

40. Les analogues de la LHRH en se fixant sur leur récepteurs activent ses derniers avant de les insensibiliser. Ainsi survenant en début de cure par analogue de LHRH se produit une élévation importante du taux d'androgènes (*flare up*).

indicateur prédictif de la maladie métastatique ; ainsi des durées de doublement courtes (inférieures à 6 mois), sont plutôt en faveur d'une maladie systémique avec la présence probable de micro-métastases ; à l'inverse, des durées de doublement supérieures à 6 mois sont plutôt en faveur d'une récurrence locale, c'est-à-dire au niveau de la loge prostatique [62]. Quatre cas cliniques ayant chacun un adénocarcinome prostatique et une évolution particulière vont maintenant être présentés.

3.3.2 Présentation des cas cliniques

Patient P1

La patient P1 est né en 1930. Il est sans antécédent particulier et fut diagnostiqué en 2002 avec un adénocarcinome prostatique de Gleason 6 (3+3). Le patient est traité de Mai à Décembre 2004 par radiothérapie et hormonothérapie concomitantes à base de leuproréline, faisant passer le taux de PSA de $14,4 \text{ ng.ml}^{-1}$ à un niveau inférieur à $0,1 \text{ ng.ml}^{-1}$. La surveillance débute en Mars 2005. L'évolution du taux de PSA du patient P1 entre Mars 2005 et Février 2017 est reportée dans le tableau 3.3. Durant cette période, le patient est traité uniquement par hormonothérapie en quatre cures de leuproréline. À chaque début de cure, un mois de bicalutamide est administré.

TABLE 3.3 – Évolution du taux de PSA du Patient P1 entre Mars 2005 et Février 2017.

Mois	1	7	13	19	25	31	33	37	43	49
ρ_{PSA} (ng.ml^{-1})	0.1	0.5	0.8	0.7	1.2	1.9	2	2.1	3.4	4.8
Mois	55	58	61	64	68	72	75	81	87	93
ρ_{PSA} (ng.ml^{-1})	0.1	0.1	0.73	0.18	0.34	0.12	0.16	0.17	0.12	0.6
Mois	100	103	112	118	125	131	137	142	145	
ρ_{PSA} (ng.ml^{-1})	1.5	3.2	0.34	0.59	0.7	0.8	0.87	1.33	1.8	

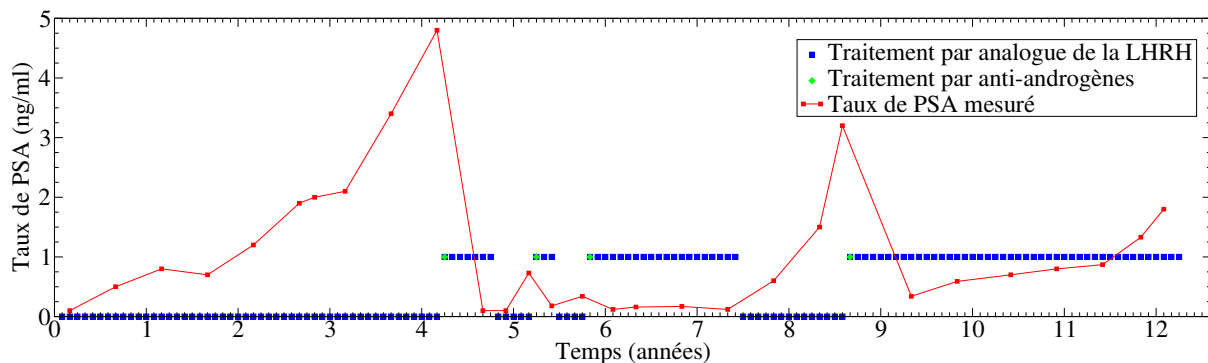


FIGURE 3.11 – Évolution du taux de PSA ρ_{PSA} du patient P1 (en rouge). En bleu et en vert sont représentés respectivement le traitement par un analogue de la LHRH et le traitement par anti-androgènes : lorsque le traitement vaut 1, il est actif ; à l'inverse lorsqu'il vaut 0, le traitement est interrompu.

La durée de doublement du taux de PSA lors de la première récurrence est d'environ 9,6 mois (figure 3.11), ce qui suggère une récurrence locale. Une fois la cure de leuproréline mise en place, le taux PSA chute rapidement. Au cours de la septième année, à l'arrêt du traitement, nous observons une élévation du taux de PSA avec une durée de doublement de 3,8 mois, ce qui est plus court que la précédente : ceci indique une maladie plus agressive. Le traitement mis en place ne permet plus de faire chuter le taux de PSA à une valeur inférieure à $0,1 \text{ ng/ml}$. De plus, nous remarquons, au cours des années suivantes, une augmentation du taux de PSA,

malgré la cure de leuproréline dans la neuvième année du suivi : nous pouvons conclure à l'apparition d'une résistance à ce traitement particulier. En extrapolant les effets de cette stratégie thérapeutique, nous estimons que le taux de PSA de ce patient dépassera 10 ng.ml^{-1} à environ 15,5 ans après le début du suivi. Ainsi, en raison d'une résistance au traitement, une hormonothérapie de 2^{ème} ligne ou un traitement d'une autre nature devra être proposé.

Patient 2

Le patient P2 est né en 1942. Sans antécédent particulier, il a un taux de PSA à $14,5 \text{ ng.ml}^{-1}$ en 2006. En Avril de la même année, il subit une prostatectomie radicale pour un adénocarcinome prostatique de Gleason 6 (3+3). Le PSA chute à $0,1 \text{ ng.ml}^{-1}$ peu après l'opération. Une récurrence biologique est détectée en Novembre 2008 avec un taux de PSA à 2 ng.ml^{-1} . Le patient P2 est traité par radiothérapie avec une dose totale délivrée de 70 Gy jusqu'en Février 2009. Le suivi du taux PSA du patient P2 est réalisé de Juin 2009 à Février 2017 (voir table 3.4). Durant cette période, le patient est traité par trois cures de leuproréline. À chaque début de cure, un mois de bicalutamide est administré.

TABLE 3.4 – Évolution du taux de PSA du Patient P2 entre Juin 2009 et Février 2017.

Mois	1	6	10	13	16	21	45	48
ρ_{PSA} (ng.ml^{-1})	4.22	0.1	0.23	0.24	0.4	2.54	5.9	0.64
Mois	52	57	66	71	78	88	93	
ρ_{PSA} (ng.ml^{-1})	0.17	0.3	0.3	2.75	0.2	0.67	2.33	

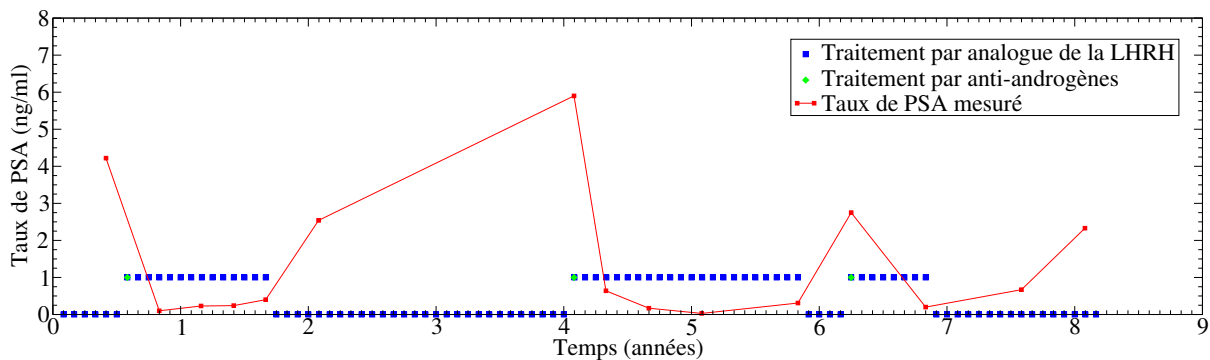


FIGURE 3.12 – Évolution du taux de PSA ρ_{PSA} du patient P2 (en rouge). En bleu et en vert sont représentés respectivement le traitement par un analogue de la LHRH et le traitement par anti-androgènes : lorsque le traitement vaut 1, il est actif ; à l'inverse lorsqu'il vaut 0, le traitement est interrompu.

Lors de la première augmentation du taux de PSA au 21^{ème} mois du suivi la durée de doublement est de 9,3 mois, ce qui suggère une récurrence locale. Le traitement mis en place permet de maintenir un faible de taux de PSA. Lors de la seconde interruption du traitement, au 66^{ème} mois, nous constatons une ascension fulgurante du PSA avec une durée de doublement de 1,6 mois. Le traitement est repris lors du 71^{ème} mois avec une efficacité moins marquée que lors des deux premières prises du traitement, c'est-à-dire au 1^{er} et 45^{ème} mois du suivi où nous avons constaté une chute plus rapide du taux de PSA. La troisième interruption du traitement a lieu le 78^{ème} mois : la durée de doublement du PSA est alors de 2,8 mois.

Patient 3

Le patient P3 est né en 1956. Il a des antécédents d'alcoolisme et d'hypertension artérielle. Il possède un taux de PSA à 23 ng.ml^{-1} en Septembre 2009. Le patient P3 est diagnostiqué avec un adénocarcinome de Gleason 6 (3+3). Il subit une radiothérapie de 74 Gy de dose totale en 37 séances de Décembre 2009 à Mars 2010. Puis une première injection d'hormonothérapie est effectuée en Septembre 2010. L'évolution entre Février 2010 et Mai 2017 de son taux de PSA est reportée tableau 3.5. Durant cette période, le patient est traité par deux cures de leuproréline. À chaque début de cure, un mois de bicalutamide est administré.

TABLE 3.5 – Évolution du taux de PSA du Patient P3 entre Février 2010 et Mai 2017.

Mois	1	8	14	20	25	32	38	43
ρ_{PSA} (ng.ml^{-1})	0.35	0.1	0.05	0.03	0.07	0.03	0.12	0.78
Mois	50	56	61	62	67	73	75	76
ρ_{PSA} (ng.ml^{-1})	0.95	1.58	2.04	1.88	2.21	3.75	4.73	4.81
Mois	77	77	79	80	81	83	84	88
ρ_{PSA} (ng.ml^{-1})	4.12	6.19	5.69	4.69	5.12	7.51	10.9	0.72

En plus de sept années de suivi, le patient montre une élévation du taux de PSA avec une durée de doublement de 8,8 mois (voir figure 3.13), ce qui laisse penser à une récurrence locale. Le dernier traitement administré fait chuter le taux de PSA à $0,72 \text{ ng.ml}^{-1}$. Avec le dernier dosage du taux de PSA, il est encore impossible de dire si le PSA descendra sous le seuil des $0,1 \text{ ng.ml}^{-1}$. Par conséquent, à ce stade, il n'est pas encore possible de conclure à une efficacité totale du traitement ou à la présence de cellules hormono-résistantes.

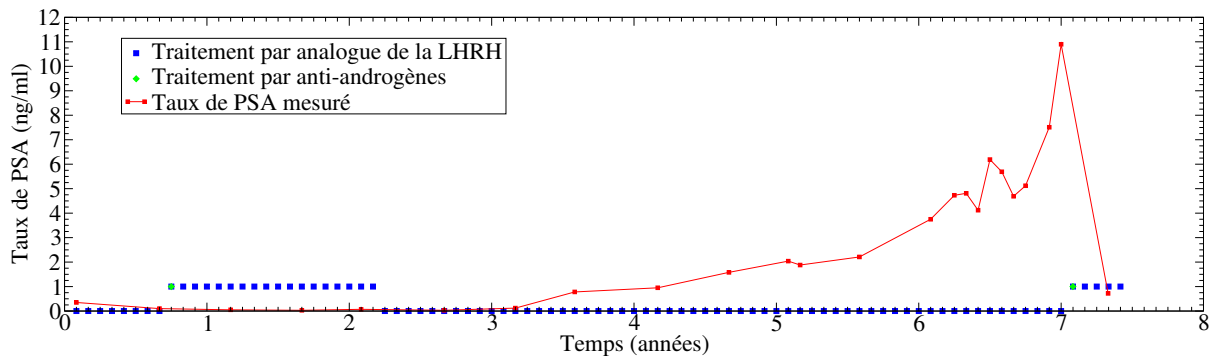


FIGURE 3.13 – Évolution du taux de PSA ρ_{PSA} du patient P3 (en rouge). En bleu et en vert sont représentés respectivement le traitement par un analogue de la LHRH et le traitement par anti-androgènes : lorsque le traitement vaut 1, il est actif ; à l'inverse lorsqu'il vaut 0, le traitement est interrompu.

Patient 4

Le patient P4 est né en 1946 et n'a pas d'antécédent particulier. En Décembre 2005, il présente un PSA à $5,7 \text{ ng.ml}^{-1}$. Le diagnostic histologique est celui d'un adénocarcinome prostatique de Gleason 7 (3+4). Il subit une prostatectomie radicale en Janvier 2006 faisant chuter en Mars 2006 le taux PSA à $0,09 \text{ ng.ml}^{-1}$. Une récurrence biologique est apparue en Novembre 2006. Une radiothérapie est prescrite entre Janvier et Mars 2007. Le PSA chute à $0,18 \text{ ng.ml}^{-1}$ en Juin 2007. Le taux de PSA du patient est suivi de Juin 2007 à Mai 2017. Les valeurs sont reportées tableau 3.6. Durant cette période, le patient est traité par 3 cures de leuproréline.

La première cure est accompagnée pendant les 6 premiers mois de bicalutamide tandis que la seconde cure l'est avec un seul mois de bicalutamide.

TABLE 3.6 – Évolution du taux de PSA du patient P4 entre Juin 2007 et Mai 2017.

Mois	1	3	9	15	16	24	25	28	29
ρ_{PSA} (ng.ml ⁻¹)	0.18	0.17	0.71	1.9	2.45	3.15	0.92	0.19	0.13
Mois	32	35	39	44	45	61	68	74	79
ρ_{PSA} (ng.ml ⁻¹)	0.13	0.15	0.11	0.22	0.14	0.07	0.06	0.17	3.26
Mois	86	90	95	99	103	108	115	121	
ρ_{PSA} (ng.ml ⁻¹)	1.24	0.75	0.56	0.75	0.14	0.59	0.29	0.22	

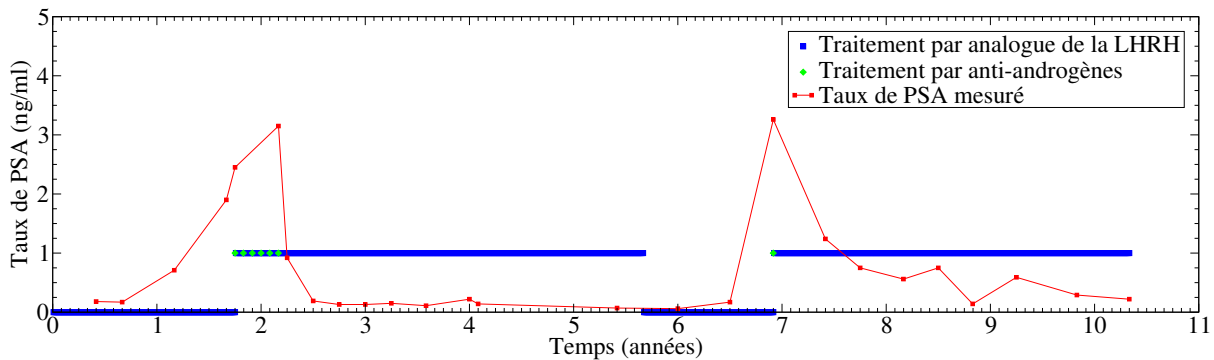


FIGURE 3.14 – Évolution du taux de PSA ρ_{PSA} du patient P4 (en rouge). En bleu et en vert sont représentés respectivement le traitement par un analogue de la LHRH et le traitement par anti-androgènes : lorsque le traitement vaut 1, il est actif ; à l'inverse lorsqu'il vaut 0, le traitement est interrompu.

Le patient P4 rechute rapidement après la radiothérapie avec une durée de doublement du taux de PSA de 4,1 mois, ce qui est caractéristique d'une maladie métastatique. Le traitement à base de leuproréline et de 6 mois de bicalutamide permet une maîtrise de la croissance des tumeurs : en 4 mois le taux de PSA passe de 3,15 ng.ml⁻¹ à 0,19 ng.ml⁻¹, puis se stabilise. À l'interruption du traitement au 68^{ème} mois du suivi, le taux de PSA augmente fortement avec une durée de doublement de 1,6 mois. La leuproréline est à nouveau administrée à partir du 79^{ème} mois et montre une efficacité relative en faisant chuter le taux de PSA de 3,26 ng.ml⁻¹ à 0,22 ng.ml⁻¹ en 42 mois.

3.4 Modèle d'hormonothérapie intermittente

3.4.1 Introduction

Le cancer de la prostate est dans la majorité des cas un cancer hormono-dépendant accessible à des traitements bloquant la production ou l'action des hormones masculines telles que la testostérone. Ces traitements, moins lourds qu'une chimiothérapie conventionnelle telle que, par exemple, le docétaxel utilisé dans le cas du cancer de la prostate métastatique et hormono-indépendant, comportent toutefois certains effets secondaires. Ceux-ci sont liés à la baisse du niveau de testostérone dans le sang et peuvent être précoces ou de survenue plus tardive. On identifie parmi ces effets secondaires précoces :

- Des bouffées de chaleur qui surviennent chez 50 à 80 % des patients. Affectant la qualité de vie, ils peuvent survenir de 20 à 30 fois par jour dans les cas les plus sévères [63].

- Les troubles de la sexualité qui peuvent être de deux types : les troubles de la libido et les troubles de l'érection [63].
- L'anémie qui est fréquente chez les patients ayant une déplétion androgénique ; elle entraîne une fatigue influençant la qualité de vie.
- La gynécomastie affecte de 3 à 5 % des patients. Au delà de l'aspect visuel gênant pour le patient, des douleurs y sont fréquemment associées [63].

Parmi les troubles survenant de manière tardive suite à un traitement prolongé :

- L'ostéopénie : les androgènes sont fortement impliqués dans le maintien de la masse osseuse. Une baisse des androgènes sanguins entraîne alors une diminution de la densité minérale osseuse avec un risque de fracture augmenté de 45%. Cette perte est de cinq à dix fois plus important chez une personne traitée pour un cancer de la prostate par anti-androgènes que chez une personne traitée sans suppression androgénique [63].
- Le syndrome métabolique est défini par la présence d'au moins trois des cinq critères suivants : obésité abdominale, hypertension artérielle, triglycérides supérieurs à 150 mg/dl, un taux d'HDL-cholestérol inférieur à 140 mg/dl et glycémie à jeun supérieure à 1 g/l. La déplétion androgénique sous traitement engendre une résistance à l'insuline, une diminution de la masse maigre et une augmentation de la masse grasse. En moyenne, on observe un gain de poids de 8%. On observe de plus une augmentation du taux de cholestérol total (LDL, HDL et tryglycérides). Il y a donc pour ces patients une augmentation possible des risques cardiovasculaires [63].
- Les troubles psychologiques : des études ont démontré que le taux de dépression est plus élevé chez les patients traités par hormonothérapie ; cette dernière augmente également la survenue des troubles cognitifs avec des modifications de l'attention, de la mémoire et des processus mentaux complexes [63].
- Les risques cardio-vasculaires : différentes études cliniques rapportent que la suppression androgénique augmente les facteurs de risque cardiovasculaire (désordre métabolique avec dyslipidémie et augmentation de la masse grasse) la morbidité cardio-vasculaires de 20% sur un suivi de 5 ans ainsi que la mortalité. Les études notent l'augmentation des pathologies coronariennes, notamment de l'infarctus du myocarde mais également une augmentation des morts subites et des arythmies ventriculaires létales [64].

Afin d'induire moins d'effets secondaires liés à l'utilisation constante de l'hormonothérapie, il est intéressant d'administrer le traitement de manière intermittente dans les cas où cela est possible. Ainsi l'hormonothérapie intermittente a théoriquement de multiples avantages en diminuant les risques sur le long terme provoqués par une déplétion androgénique. Elle va laisser le temps au patient de récupérer entre les phases de traitement. Mais l'hormonothérapie intermittente peut être contrôlée de nombreuses manières, soit en utilisant un seuil de PSA, soit en utilisant des durées de traitement et des phases d'arrêt plus ou moins longues. Toutes n'auront pas le même impact sur le devenir du patient : certaines pourront être plus délétères et raccourcir considérablement l'espérance de vie. De nombreux modèles ont été développés dans le but d'obtenir un traitement intermittent optimal. Le modèle de Jackson [65, 66] est l'un des premier modèles à prendre en compte l'interaction entre les cellules androgéno-dépendantes et androgéno-indépendantes. C'est un modèle à deux équations aux dérivés partielles prenant en compte la propagation spatiale de la tumeur. La prolifération et l'apoptose des cellules androgéno-dépendantes est conditionnée par une fonction dépendante de la concentration en androgène dans le sang. Ce modèle est calibré sur des cellules d'adénocarcinome prostatique humaine (Lignées cellulaires LNCAP⁴¹ et LuCAP) greffées chez des souris athymiques, c'est-à-dire immunodéficientes. Ce modèle ne suit pas le taux de PSA mais l'évolution du volume tumoral. Il s'agit d'un

41. Lignée cellulaire immortalisée issu d'une métastase ganglionnaire d'adénocarcinome prostatique chez un homme de 50 ans en 1977 [67].

premier modèle qui pose les bases d'un certain nombre de modèles d'adénocarcinome prostatique actuels. La calibration du modèle effectuée sur des souris ne peut servir en pratique clinique, et ce modèle reste donc un modèle spécifique au xénogreffe de tumeur chez la souris.

Le modèle d'Ideta et ses collègues [68] modifie le modèle de Jackson, dont il reprend les hypothèses, afin d'étudier l'impact d'une thérapie intermittente sur le taux de PSA. Ce modèle est un système de trois équations différentielles ordinaires décrivant l'évolution temporelle des cellules androgéno-dépendantes x_1 , androgéno-indépendantes x_2 et du taux d'androgènes a pouvant être affecté par un traitement $u(t)$ tel que

$$\begin{cases} \frac{da(t)}{dt} &= -\gamma(a(t) - a_0) - \gamma a_0 u(t) \\ \frac{dx_1(t)}{dt} &= [\alpha_1 p_1(a(t)) - \beta_1 q_1(a(t)) - m(a(t))]x_1(t) \\ \frac{dx_2(t)}{dt} &= m(a(t))x_1(t) + [\alpha_2 p_2(a(t)) - \beta_2 q_2(a(t))]x_2(t) \end{cases} \quad (3.1)$$

où

- a_0 est la quantité maximale d'androgènes ;
- γ est le paramètre pilotant la vitesse de croissance et de décroissance de la concentration en androgènes ;
- $\alpha_1 p_1$ est le taux de croissance des cellules androgéno-dépendantes ;
- $\beta_1 q_1$ est le taux d'apoptose des cellules androgéno-dépendantes ;
- m est le taux de mutation des cellules androgéno-dépendantes en cellules androgéno-indépendantes ;
- $\alpha_2 p_2$ est le taux de croissance des cellules androgéno-indépendantes ;
- $\beta_2 q_2$ est le taux d'apoptose des cellules androgéno-indépendantes ;
- et où $\alpha_1, \beta_1, \alpha_2$ et β_2 dépendent des sites métastatiques.

À la différence du modèle de Jackson qui suit l'évolution du volume tumoral, Ideta et ses collègues suivent l'évolution du taux de PSA $y(t)$ donné par

$$y(t) = c_1 x_1(t) + c_2 x_2(t) \quad (3.2)$$

qui est une fonction dépendant de la fraction c_1 de cellules androgéno-dépendantes produisant du PSA et de la fraction c_2 de cellules androgéno-indépendantes produisant du PSA. De plus, ils ajoutent un terme qui prend en compte la mutation des cellules androgéno-dépendantes en cellules androgéno-indépendantes lors de la carence en androgènes. Le modèle est calibré avec des données cliniques de métastases osseuses et ganglionnaires issues de patients non-traités. Ils incorporent au système un traitement générique qui abaisse le taux d'androgène. Puis ils étudient les effets d'un traitement continu et de traitements intermittents sur la survie d'un cancer en échappement hormonal. Les traitements intermittents étudiés se déclenchent au delà d'un certain seuil de PSA et sont arrêtés en dessous d'un seuil minimal de PSA. Ce modèle, reprenant les hypothèses de Jackson en y ajoutant un terme de mutation sur les cellules androgéno-dépendantes, est calibré sur des données d'adénocarcinomes prostatiques humains provenant de métastases. La calibration est d'une part moyennée sur différents cas, ne pouvant pas, par définition, correspondre à tous les patients rencontrés en clinique et, d'autre part, obtenue à partir de métastases où les cellules cancéreuses ont probablement acquis des caractéristiques les rendant plus agressives.

Le modèle de Jain et ses collègues [69] décrit l'évolution d'un adénocarcinome prostatique avancé chez un patient type. C'est un modèle à cinq équations différentielles ordinaires qui suit l'évolution temporelle des cellules prostatiques saine E , des cellules androgéno-dépendantes N , des cellules androgéno-indépendantes

M , de la concentration prostatique P en PSA et enfin la concentration sanguine P_s en PSA, soit

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dE}{dt} = \mu_E(A_E, A_{Et})E \left(1 - \frac{E + \epsilon(N + M)}{\eta^E(t)}\right) - \delta_E(A_E, A_{Et})E \\ \frac{dN}{dt} = (1 - \alpha_{\text{mut}})\text{prolif}_N - \delta_N(A_N, A_{Nt})N \\ \frac{dM}{dt} = \text{prolif}_M - \delta_M(A_M, A_{Mt})M - \alpha_{\text{mut}}\text{prolif}_N \\ \frac{dP}{dt} = -\alpha_P P E_{\text{frac}} - \gamma_P P \frac{(N + M)^2}{K_P + N + M} - \lambda_P P + \text{prod}P \\ \frac{dP_S}{dt} = \alpha_P P E_{\text{frac}} + \gamma_P P \frac{(N + M)^2}{K_P + N + M} - \lambda_{P_S} P_S \end{array} \right. \quad (3.3)$$

où

- A_X et A_{Xt} sont respectivement les récepteurs au DHT et à la testostérone d'une population X ;
- μ_e et η^E sont respectivement le taux de prolifération et la capacité biotique des cellules saines ;
- ϵ est la fraction des cellules N et M non métastatiques ;
- δ_X le taux de mortalité d'une population X de cellule ;
- α_{mut} est le taux de mutation des cellules N androgéno-dépendantes en androgéno-indépendantes M ;
- prolif_X le terme de prolifération d'une population X similaire à celui des cellules E ;
- α_P et γ_P sont les paramètres pilotant le passage du PSA dans la circulation sanguine dû respectivement aux cellules saines et aux cellules cancéreuses ;
- prod_p est le taux de production du PSA par les trois types de cellules E , N et M .
- λ_P et λ_{P_S} sont respectivement le taux de décroissance naturelle du taux de PSA prostatique et sanguin.

En plus de considérer les cellules androgéno-dépendantes, androgéno-indépendantes et le taux de PSA, c'est le premier modèle à incorporer les cellules épithéliales prostatiques saines. Ce modèle complexe, étudie les effets d'un traitement intermittent sur le taux de PSA pour deux cas cliniques. En revanche, la majorité des paramètres sont calculés à partir de données expérimentales. Ce modèle reproduisant fidèlement la biochimie de la production de PSA se concentre sur l'évolution de son taux sanguin en cas d'adénocarcinome, mais ne prend pas en compte les interactions entre les cellules saines et les cellules tumorales. Ainsi, l'obtention de résultats par ce modèle permettent une explication biochimique de l'élévation du taux de PSA dans certains cas mais ne permet pas, en l'état, une individualisation de l'évolution tumorale.

Hirata et ses collègue [70] ont proposée un modèle linéaire par morceaux composé de deux systèmes de trois équations différentielles ordinaires chacun, soit

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Traitement actif} \\ \frac{dx}{dt} = w_{x,x}^1 x \\ \frac{dy}{dt} = w_{y,x}^1 x + w_{y,y}^1 y \\ \frac{dz}{dt} = w_{z,x}^1 x + w_{z,y}^1 y + w_{z,z}^1 z \end{array} \right. \quad \left\{ \begin{array}{l} \text{Traitement inactif} \\ \frac{dx}{dt} = w_{x,x}^0 x + w_{x,y}^0 y \\ \frac{dx}{dt} = w_{y,y}^0 y \\ \frac{dz}{dt} = w_{z,z}^0 z \end{array} \right. \quad (3.4)$$

où les paramètres $w_{i,j}^1$ représente combien la population j contribue à la croissance de la population i sous traitement. De manière similaire $w_{i,j}^0$ représente combien la population j contribue à la croissance de la population i hors traitement. Un premier système d'équations décrit l'évolution des trois types cellulaires sans

traitement anti-androgénique tandis qu'un second système correspond à un traitement anti-androgénique. Les auteurs étudient l'évolution temporelle de trois types de cellules comprenant les cellules androgéno-dépendantes, les cellules androgéno-indépendantes et un nouveau phénotype de cellules cancéreuses : les cellules androgéno-indépendantes réversibles. Ces dernières sont capables de changer leur phénotype. Ainsi, lorsque le taux d'androgène augmente, ces cellules se changent en cellules androgéno-dépendantes ; lorsque le taux d'androgène est bas, elles se changent en cellules androgéno-indépendantes. Avec ce modèle, Hirata et ses collègues étudient l'influence de thérapies continues et intermittentes sur l'évolution du taux de PSA. Le modèle est ensuite calibré *a posteriori* sur différents cas cliniques. Le modèle ne prend pas en compte les tissus hôtes et se propose ainsi de prédire l'évolution d'un cancer en ayant uniquement recours aux paramètres régissant la croissance et la mortalité des cellules cancéreuses sous des concentrations différentes en androgènes. Bien que performant dans la reproduction de certaines données, il ne permet pas encore la prédiction de l'évolution des adénocarcinomes prostatiques chez l'homme.

Afin d'étudier les différentes dynamiques d'un traitement sous hormonothérapie intermittente et de pouvoir individualiser la thérapie optimale pour chaque patient, nous allons proposer un système de quatre équations différentielles ordinaires comprenant les cellules androgéno-dépendantes, androgéno-indépendantes, le taux d'androgènes et enfin les cellules du micro-environnement tumoral.

3.4.2 Notre modèle

Notre modèle est un système dynamique décrivant les interactions entre trois populations de cellules et une "population" d'hormones, les androgènes a . Les trois types de cellules sont respectivement les cellules hôtes h du micro-environnement tumoral comprenant toutes cellules ou molécules ayant des effet anti-tumoraux, les cellules tumorales hormono-dépendantes t_d et les cellules tumorales hormono-indépendantes t_i . Enfin, un traitement θ ayant une action sur le taux d'androgène peut être ajouté. Le modèle est décrit par

$$\begin{cases} \dot{h} &= \rho_h h(1-h) - \alpha_{ah}(1-a)h \\ \dot{a} &= \rho_a a(1-a) - \delta_a a \theta(t) \\ \dot{t}_d &= \rho_d t_d - (\delta_{dA}(a) + \delta_{dB})t_d - \alpha_{dh} t_d h - \epsilon(1-a)t_d \\ \dot{t}_i &= \rho_i t_i - \alpha_{ih} t_i h - \epsilon a t_i. \end{cases} \quad (3.5)$$

Les cellules du micro-environnement tumoral h possèdent une multiplication contrôlée et limitée par une fonction logistique. Le micro-environnement peut être vu comme des barrières faisant obstacle à la croissance tumorale [71]. Il regroupe les cellules immunitaires aux actions anti-tumorales mais aussi d'autres types cellulaires ou d'autres types de molécules empêchant également la tumeur de croître. Nous supposons que ces barrières sont influencées, d'une part par la génétique de la personne et, d'autre part, fortement par les habitudes de vie, notamment l'alimentation [72, 73], la robustesse physique ou le bien-être [74]. Elles agissent de manière négative sur les deux sous-populations de cellules cancéreuses. Bien qu'il existe une évidente destruction lors de la croissance tumorale des tissus hôtes périphériques, ceci ne présage en rien d'une détérioration des capacités défensives de l'organisme qui sont assurées entre autre par le système immunitaire, extérieur à la prostate. Ainsi, dans ce modèle, les deux types de cellules tumorales n'ont pas d'impact négatif sur les cellules du micro-environnement. En revanche, le taux d'androgènes affecte les cellules du micro-environnement par le terme $-\alpha_{ah}(1-a)h$: les traitements prolongés auront donc un impact négatif sur l'hôte. La concentration en androgènes a dans le sang est considérée comme constante et saturante en l'absence de traitement [26]. La valeur du taux d'androgènes est normalisée sur l'intervalle $[0; 1]$ par la fonction logistique $\rho_a a(1-a)$. Le paramètre δ_a caractérise la qualité du traitement par analogue de la LHRH. Plus la qualité δ_a est élevée et plus la baisse du taux sanguins d'androgènes est rapide. Une qualité δ_a égale à zéro signifie l'absence totale d'efficacité du traitement. Enfin θ correspond à l'administration du traitement

TABLE 3.7 – Tableau récapitulatif des paramètres du modèle (3.5)

Symboles	Significations
ρ_h	Taux de régénération du micro-environnement
α_{ah}	Taux de dégradation du micro-environnement lié à la suppression androgénique
ρ_a	Taux d'ascension de la testostéronémie
δ_a	Taux de décroissance de la testostéronémie
ρ_d	Taux de croissance des cellules hormono-dépendantes
δ_{dA}	Taux de mortalité par carence en androgènes
δ_{dB}	Taux de mortalité due aux anti-androgènes
α_{dh}	Taux de mortalité due au micro-environnement
ρ_i	Taux de croissance des cellules hormono-indépendantes
α_{ih}	Taux de mortalité due au micro-environnement
ϵ	Taux de mutation des cellules hormono-dépendantes en cellules hormono-indépendantes

par analogue de la LHRH. Il possède les valeurs suivantes : $\theta(t) = 0$ en l'absence de traitement ou $\theta(t) = 1$ lorsqu'il y a un traitement.

Les cellules androgéno-dépendantes une croissance dépendante d'un taux de croissance ρ_d fixe et d'un taux de mortalité dépendant des paramètres δ_{dA} et δ_{dB} selon le type de traitement considéré. $\delta_{dA}(a)$ est une fonction discontinue dépendant de la concentration en androgènes dans le sang qui vaut

$$\left\| \begin{array}{l} \delta_{dA}(a) = \delta_{dA} \quad \text{si } a < 0,05 \\ \delta_{dA}(a) = 0 \quad \text{sinon} \end{array} \right. \quad (3.6)$$

où $\delta_{dA}(a)$, dépendant du taux d'androgènes, caractérise la mortalité due à un traitement par un analogue de la LHRH qui abaisse le taux de PSA dans le sang. Les cellules androgéno-dépendantes meurent donc par apoptose car il y a une absence d'androgènes. Le paramètre δ_{dB} caractérise une mortalité due aux antagonistes des récepteurs aux androgènes, bloquant ainsi l'accès des androgènes à ces récepteurs. Il n'est donc positif que s'il y a présence de ce type de traitement, autrement ce terme est nul. Sous traitement par un antagoniste aux récepteurs androgéniques, il n'y a pas de diminution d'androgènes, en revanche, malgré des taux normaux en androgènes, les molécules d'androgènes ne peuvent se fixer à leur récepteur, ce qui induit la mort des cellules hormono-dépendantes. Les cellules tumorales subissent une pression venant du micro-environnement, ce qui est caractérisé par le terme $-\alpha_{dh}t_d h$ où le paramètre α_{dh} modélise la force de la barrière à la progression tumorale opposée par le micro-environnement. Enfin le terme $\epsilon(1-a)t_d$ caractérise l'apparition des voies de résistance en cas de carence longue en androgènes. Le paramètre ϵ quantifie ainsi le taux de mutations des cellules tumorales hormono-dépendantes : plus ϵ est élevé, plus les cellules tumorales hormono-dépendantes changent leur phénotype en celui de cellules tumorales hormono-indépendantes. Un récapitulatif des paramètres et de leur signification est donné tableau 3.7

De manière similaire à ce que nous avons développé pour les cellules tumorales hormono-dépendantes, les cellules hormono-indépendantes évoluent selon une loi exponentielle mais, évidemment, elles ne sont pas dépendantes des androgènes. Seul le paramètre ρ_i pilote leur croissance. Elles ne sont pas soumises à une mortalité due à une carence en androgènes mais subissent toutefois la pression exercée par le micro-environnement, ce qui est représenté par le terme $\alpha_{ih}t_i h$ où le paramètre α_{ih} conditionne la résistance du micro-environnement à la prolifération de ces cellules. Enfin le paramètre $\epsilon a t_d$ est le pendant du terme quantifiant l'action des androgènes sur les cellules hormono-dépendantes : il caractérise l'augmentation des cellules hormono-indépendantes sous privation d'androgènes. Dans notre modèle, le taux de PSA est une fonction dépendante du taux des

cellules hormono-dépendantes et du taux des cellules hormono-indépendantes : il est donc égal à

$$\rho_{\text{PSA}} = \omega_d t_d + \omega_i t_i, \quad (3.7)$$

où ρ_{PSA} est le taux sanguins de PSA, ω_d la fraction des cellules hormono-dépendantes produisant du PSA et ω_i la fraction des cellules hormono-indépendantes produisant du PSA. En pratique, le taux de PSA n'est pas totalement proportionnel à la masse tumorale mais reste un excellent indicateur de celle-ci. En revanche, au fil du temps, des cellules ne produisant pas de PSA peuvent apparaître [75]. Afin de simplifier notre modèle, nous prenons $\omega_d = \omega_i = 1$ et nous considérons ainsi que le taux de PSA est proportionnel à la densité de cellules tumorales quelles qu'elles soient. Enfin, dans notre modèle, nous considérons qu'il existe des cellules hormono-dépendantes résiduelles qui ne peuvent pas être éliminées par les traitements anti-androgéniques (t_d ne peut être inférieur à 0,1) ainsi qu'un taux résiduel d'androgènes (a ne peut être inférieur à 0,05) [76]. L'initialisation à t_0 des variables du système pour chacun des patient est telles que le taux de PSA initial nous donne la valeur de t_d . Le taux d'androgène a et le micro-environnement h sont à leur maximum. Les cellules androgéno-indépendantes sont absentes. Nous avons donc $h_0 = 1$, $a_0 = 1$, $t_{d0} = \rho_{\text{PSA}0}$ et $t_{i0} = 0$.

3.4.3 Identification des paramètres

Afin de simplifier notre modèle, le paramètre δ_{dB} , correspondant au taux de mortalité sous anti-androgènes des cellules androgéno-dépendantes, est fixé pour tous les patients à la même valeur. Le système comporte donc dix paramètres à identifier. Pour reproduire l'évolution mesurée du taux de PSA de chacun des patients, il existe un ou plusieurs jeux de paramètres associés. Nous utilisons un algorithme génétique (voir figure 3.15) pour identifier relativement rapidement les différents jeux de paramètres associés.

Les algorithmes génétiques appartiennent à la classe des algorithmes évolutionnistes. Leur principe a été élaboré par analogie avec la théorie de l'évolution en biologie qui stipule que seuls les individus les plus adaptés au milieu survivent, les autres disparaissent. En informatique, les algorithmes génétiques servent à obtenir une solution à un problème donné. Ils sont particulièrement efficaces pour la recherche de paramètres d'une fonction ou encore les extrema de cette fonction. Nous pouvons résumer l'algorithme à un processus de sélection de la meilleure des solutions à un problème donné. Schématiquement les algorithmes débutent la recherche d'une solution à partir d'une population de solutions potentielles créée aléatoirement. Les solutions potentielles sont ensuite évaluées par rapport aux critères que doivent respecter la solution. Certaines sont sélectionnées d'autres écartées. Il existe plusieurs processus de sélection :

- La loterie biaisée : Selon cette méthode, chaque solution a une probabilité d'être sélectionnée mais cette probabilité est biaisée. En effet, une solution a d'autant plus de chances d'être sélectionnée qu'elle respecte les critères de sélection. Avec cette méthode, certaines solutions performantes peuvent être écartées et d'autres moins performantes retenues mais avec une probabilité moindre dans les deux cas.
- L'élitisme est une méthode de sélection selon laquelle les n meilleures solutions sont classées d'après le critère d'évaluation, puis sélectionnés ou non pour passer à l'étape suivante.
- La sélection par tournois consiste à prendre deux solutions de la population, tirées au hasard, afin de les évaluer. Celle de la paire qui a le meilleur score d'adaptation selon le critère d'évaluation est sélectionnée. On réitère ce tirage avec remise n fois afin d'obtenir les n sélectionnés pour la prochaine génération.
- La sélection uniforme est équivalente à la sélection par loterie mais sans biais. Chaque solution de la population initiale a une chance égale d'être sélectionnée indépendamment de sa valeur selon le critère d'évaluation.

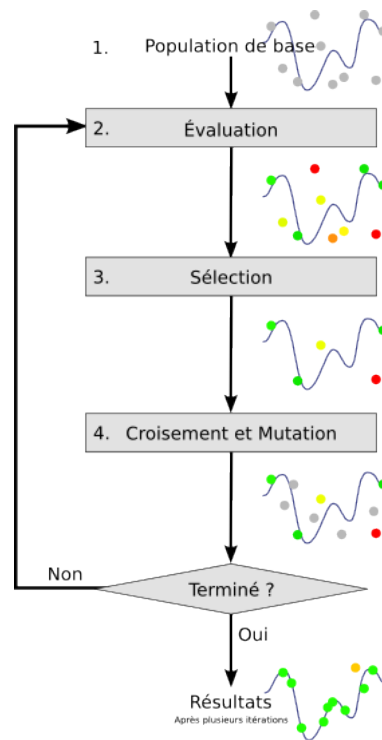


FIGURE 3.15 – Schéma générique d'un algorithme génétique. Des solutions sont créées aléatoirement formant une population. Puis celle-ci sont évaluées selon un critère permettant de déterminer leur qualité. Ensuite certaines sont sélectionnées grâce à différentes méthodes puis passent par des processus d'enjambement et de mutation afin de créer de nouvelles solutions espérées plus performantes.

Une fois les solutions sélectionnés, celles-ci peuvent être soumises aux processus d'enjambement et de mutations.

L'enjambement (ou « *crossing-over* ») en biologie est un processus survenant pendant la méiose et participant au brassage génétique. Il s'agit d'un échange d'une partie du matériel génétique de chromosomes homologues. Par analogie, deux solutions sélectionnées vont s'échanger une partie de leurs caractéristiques afin de donner une solution héritant des caractéristiques des deux parentes. Cette étape a pour but de créer de nouvelles solutions pouvant être plus performantes que les solutions parentes correspondantes au problème à résoudre. Comme en biologie, les mutations génèrent des modifications aléatoires au sein des solutions. Elles ont une très faible probabilité de survenir. Elles ont pour but de créer de nouvelles solutions pouvant être plus performantes.

Pour résoudre notre problème, nous utilisons un algorithme génétique (figure 3.15) avec un processus de sélection de type élitiste qui sélectionne la meilleure solution (le meilleur jeu de paramètres) sur une population N (un ensemble de jeux de paramètres) suffisamment grande ($N = 10^9$) générée aléatoirement. Afin de classer nos solutions, nous les évaluons grâce à l'erreur relative. En chaque instant t_i , nous calculons une erreur relative entre les mesures du taux de PSA d'un patient donné et la valeur du taux de PSA prédite par le modèle. L'erreur relative globale Er est donnée par la somme de ces erreurs relatives calculées à chaque instant t_i . Les données n'étant pas obtenues selon une chronologie régulière, il est parfois nécessaire de pondérer l'erreur relative à certains instants t_i , notamment au niveau des extrema locaux des courbes de

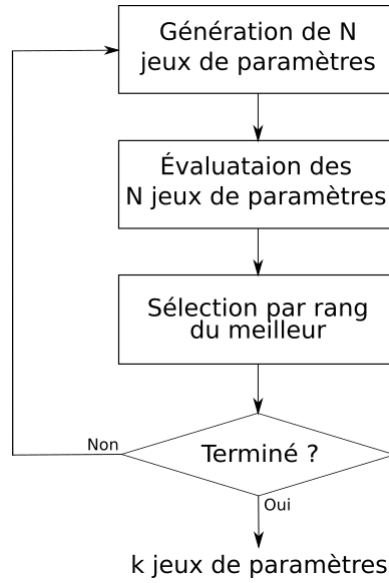


FIGURE 3.16 – Schéma de l’algorithme génétique utilisé. Nous générons N jeux de paramètres qui sont évalués par une fonction erreur. Puis nous sélectionnons le jeux de paramètres minimisant cette erreur. Nous répétons le processus k fois afin d’obtenir k jeux de paramètres permettant de reproduire les évolutions mesurées du taux de PSA.

taux de PSA. L’erreur relative globale est donnée par

$$\text{Er} = \sum_{i=0}^n \omega_i \left| \frac{y_i - \tilde{y}_i}{y_i} \right|, \quad (3.8)$$

où ω_i est la pondération de l’erreur au temps t_i , y_i est la valeur de taux de PSA mesurée au temps t_i et \tilde{y}_i la valeur du taux de PSA prédite par le modèle au même instant. Parmi les N jeux de paramètres, celui qui minimise l’erreur relative globale est sélectionné comme correspondant à la meilleure solution, c’est-à-dire au jeu de paramètres qui produit une évolution du taux de PSA équivalente à celle mesurée chez un patient. Le processus de génération aléatoire des jeux de paramètres, puis de sélection, est répété autant de fois qu’il est nécessaire. Dans notre cas, cette méthode a l’avantage d’être rapide à mettre en œuvre et peu coûteuse en temps de calcul.

3.4.4 Résultats

Notre algorithme génétique a sélectionné cinq jeux de paramètres par patient.

Patient P1

Les valeurs de nos cinq jeux de paramètres extraits pour le patient P1 par notre algorithme génétique sont données tableau 3.8. Les cinq solutions offrent des taux similaires de décroissance du taux d’androgènes sous traitement par analogue de la LHRH, $\delta_a \in [179;181]$. Le traitement est donc efficace dans tous les cas. De plus, le taux de croissance des cellules androgéno-dépendantes ($\rho_d \in [25;26]$) et androgéno-indépendantes ($\rho_i \in [4;5]$) sont également équivalents pour les cinq jeux de paramètres. Il en est de même pour le paramètre pilotant le taux de mortalité α_{dh} des cellules androgéno-dépendantes par le micro-environnement, $\alpha_{dh} \in [17;18]$.

TABLE 3.8 – Valeurs correspondantes aux cinq jeux de paramètres estimés pour le patient P1.

Jeux	ρ_h	α_{ah}	ρ_a	δ_a	ρ_d	δ_{dA}	α_{dh}	ρ_i	α_{ih}	ϵ	Er
J1	25	77	81	179	26	132	18	4	44	0,3239	6,76
J2	15	47	85	171	26	145	18	4	34	0,3160	6,83
J3	15	84	91	181	25	121	17	5	33	0,12	6,88
J4	25	43	90	179	25	126	17	4	12	0,3791	6,95
J5	36	54	83	179	26	125	18	4	8	0,3020	6,73

Comparativement aux cinq autres jeux de paramètres, le jeu J1 est caractérisé par une plus forte résistance du micro-environnement face aux cellules hormono-indépendantes ($\alpha_{ih} = 44$). Le jeu J2 est caractérisé par une forte mortalité des cellules androgéno-dépendantes sous traitement par analogue de la LHRH ($\delta_{dA} = 121$) et une mauvaise récupération du micro-environnement ($\rho_h = 15$). Le jeu J3 est caractérisé par une mauvaise régénération et une forte sensibilité du micro-environnement face au traitement ($\rho_h = 15$ et $\alpha_{ah} = 84$), une bonne récupération du taux d'androgènes après une carence ($\rho_a = 91$) et un faible taux de mutations des cellules androgéno-dépendantes en cellules androgéno-indépendantes ($\epsilon = 0,12$). Le jeu J4 est caractérisé par une faible sensibilité du micro-environnement face au traitement ($\alpha_{ah} = 43$) et une bonne récupération du taux d'androgènes après une carence ($\rho_a = 90$). Le jeu J5 est caractérisé par une très faible résistance du micro-environnement face aux cellules androgéno-indépendantes ($\alpha_{ih} = 8$). On en conclut que l'évolution du taux de PSA du patient P1 peut-être correctement reproduite avec au moins cinq jeux de paramètres distincts. Il n'y a donc pas unicité de la solution. D'ores et déjà, l'utilisation de modèles individualisés nécessitera de sélectionner le modèle adéquat dans le cas où les modèles fourniraient des traitements optimaux différents. Notons que dans ce premier cas, certaines caractéristiques de la dynamique tumorale sont mises en évidence pour les paramètres dont les valeurs sont peu différentes, d'un jeu à l'autre.

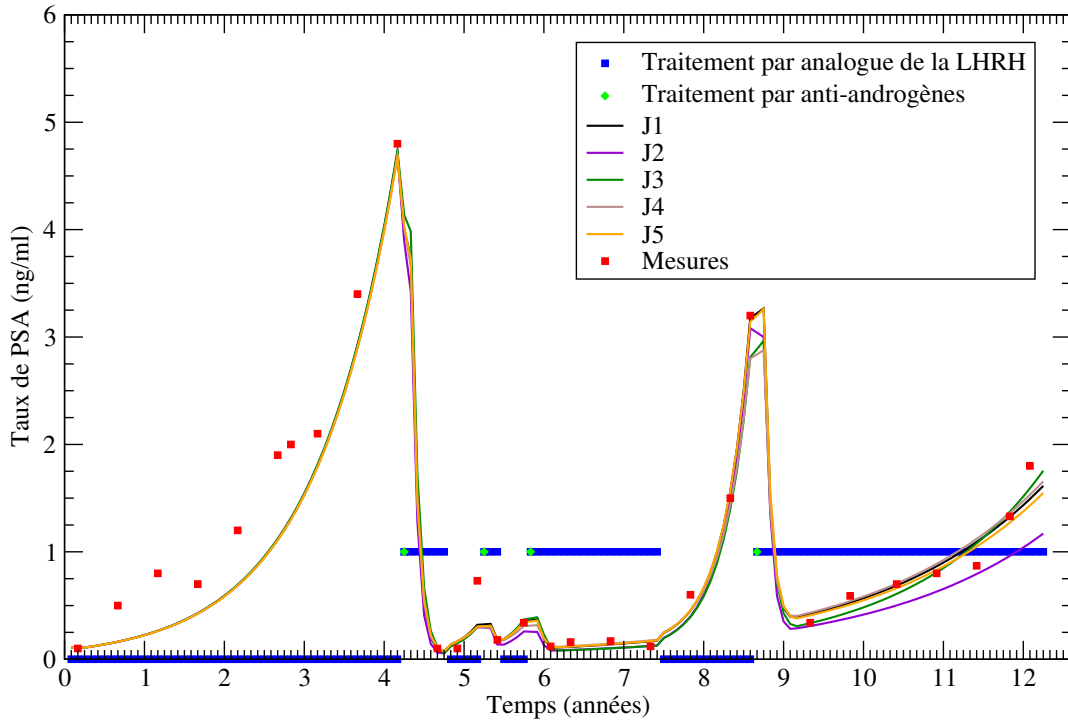


FIGURE 3.17 – Évolution du taux de PSA du patient P1 ρ_{PSA} (en rouge) et prédits selon les cinq jeux de paramètres. En bleu est représenté le traitement par analogue de la LHRH et en vert celui par anti-androgènes, lorsque le traitement vaut 1, le patient est sous traitement, à l'inverse lorsque le traitement vaut 0, le traitement est interrompu.

Patient P2

Les cinq jeux extraits pour le patient P2 tableau 3.9 ont en commun un taux de régénération du micro-environnement équivalent ($\rho_h \in [90; 97]$) et un fort taux de décroissance du taux d'androgènes sous traitement par analogue de la LHRH ($\delta_a \in [192; 198]$).

TABLE 3.9 – Valeurs correspondantes aux cinq jeux de paramètres estimés pour le patient P2.

Jeux	ρ_h	α_{ah}	ρ_a	δ_a	ρ_d	δ_{dA}	α_{dh}	ρ_i	α_{ih}	ϵ	Er
J1	95	94	195	192	97	149	95	14	89	0,78	16,67
J2	96	93	125	194	87	135	86	13	70	0,77	14,76
J3	97	98	158	192	85	138	83	19	60	0,22	10,90
J4	90	83	154	198	96	124	94	25	42	0,021	14,14
J5	96	92	165	192	96	147	94	16	25	0,095	15,62

Le jeu J1 est caractérisé par un fort taux de récupération d'androgènes après une carence ($\rho_a = 195$) et une forte résistance du micro-environnement face au cellules hormono-indépendantes ($\alpha_{ih} = 89$). De plus, il possède un taux de croissance des cellules androgéno-dépendantes ($\rho_d = 97$) et une résistance élevée face à ces cellules ($\alpha_{dh} = 89$). Enfin le jeu J1 est caractérisé par une forte mortalité des cellules androgéno-dépendantes en cas de carence en androgènes ($\delta_d = 149$). Le jeu J2 est caractérisé par un faible taux de récupération d'androgènes après une carence ($\rho_a = 125$). Le jeu J3 est caractérisé par une sensibilité du micro-environnement vis-à-vis des traitements et un taux de croissance des cellules androgéno-dépendantes

plus faibles que les autres jeux. Le jeu J4 est caractérisé par une bonne résistance du micro-environnement vis-à-vis des traitements et une forte croissance des cellules hormono-indépendantes. Le jeu J5 est caractérisé par un faible taux de croissance des cellules hormono-indépendantes. Chacun de ces jeux de paramètres possèdent des caractéristiques spécifiques ainsi, il existe là encore, au moins 5 jeux de paramètres correspondant à ce patient.

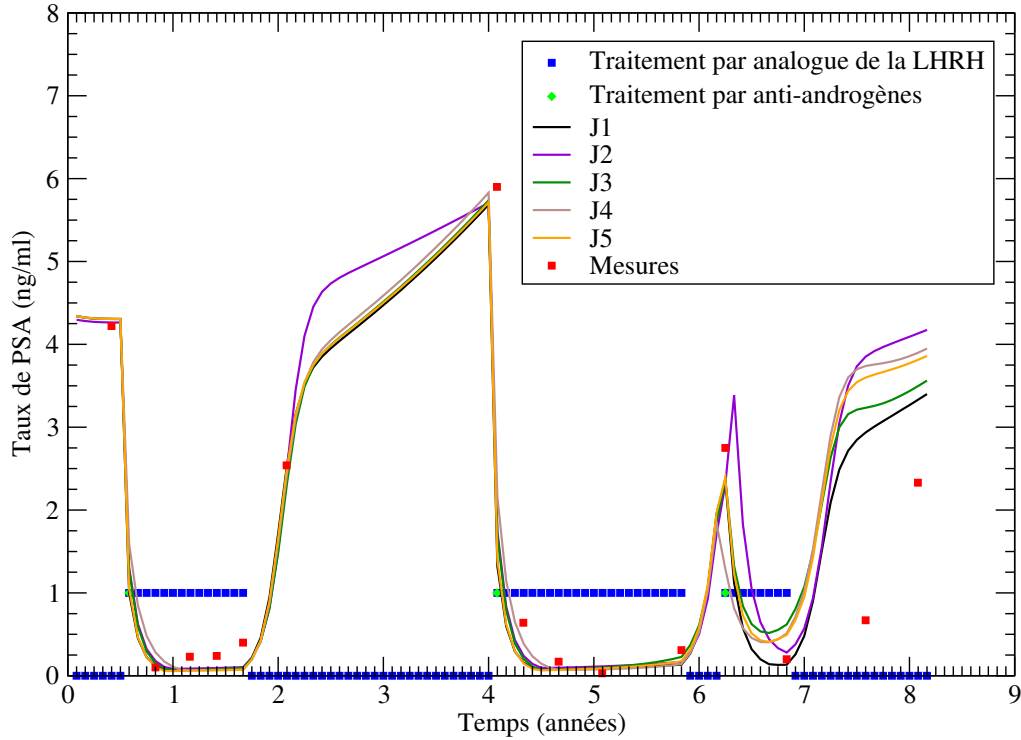


FIGURE 3.18 – Évolution du taux de PSA du patient P2 ρ_{PSA} (en rouge) et prédits selon les cinq jeux de paramètres. En bleu est représenté le traitement par analogue de la LHRH et en vert celui par anti-androgènes, lorsque le traitement vaut 1, le patient est sous traitement ; à l'inverse lorsque le traitement vaut 0, le traitement est interrompu.

Patient P3

Les cinq jeux extraits pour le patient P3 (tableau 3.10) possèdent des taux de décroissance d'androgènes sous traitement et des taux de croissance des cellules hormono-dépendantes similaires. Le traitement pour faire baisser le taux d'androgènes a donc été efficace. Avec le dernier relevé du taux de PSA, il n'est pas possible de conclure quant à l'apparition de cellules cancéreuses androgéno-indépendantes puisque tous les paramètres concernant l'évolution de ses cellules androgéno-indépendantes sont nuls.

TABLE 3.10 – Valeurs correspondantes aux cinq jeux de paramètres estimés pour le patient P3.

Jeux	ρ_h	α_{ah}	ρ_a	δ_a	ρ_d	δ_{dA}	α_{dh}	ρ_i	α_{ih}	ϵ	Er
J1	14	98	83	175	8	135	92	0	0	0,0	14,24
J2	10	87	125	179	8	124	85	0	0	0,0	14,35
J3	15	92	85	181	8	128	92	0	0	0,0	14,29
J4	10	92	126	175	8	143	96	0	0	0,0	14,38
J5	12	98	124	177	8	132	96	0	0	0,0	14,45

Comparativement aux trois autres jeux de paramètres, les jeux J1 et J5 possèdent les plus grandes sensibilités au traitement ($\alpha_{ah} = 98$). Le jeu J2 possède le plus faible taux de régénération du micro-environnement ($\rho_h=10$) mais la moins grande sensibilité au traitement. Ces cellules tumorales androgéno-dépendantes sont aussi les plus résistantes à une carence en androgènes ($\delta_{dA} = 124$) et les moins sensibles au micro-environnement ($\alpha_{dh}=85$). Le jeu J3 se caractérise par le plus fort taux de régénération du micro-environnement ($\rho_h=15$). Ce jeu de paramètre est équivalent au jeu J1, ces deux jeux présentent des écarts minimales entre leurs valeurs de paramètres. Le jeu J4 présente un faible taux de régénération du micro-environnement ($\rho_h=10$), une forte récupération du taux d'androgènes, un fort taux de mortalité des cellules androgéno-dépendantes sous traitement ainsi qu'une grande sensibilité de ces dernières au micro-environnement. Le jeu J5 se caractérise par une sensibilité marquée au traitement, comme le jeu J1, et une sensibilité des cellules androgéno-dépendantes équivalente à celle du jeu J5. On dégage ainsi plutôt 4 jeux différents de paramètres, J1 et J3 pouvant représenter un seul et même jeu. Globalement, chez ce patient, la valeur des jeux de paramètres ont des écarts peu importants entre eux.

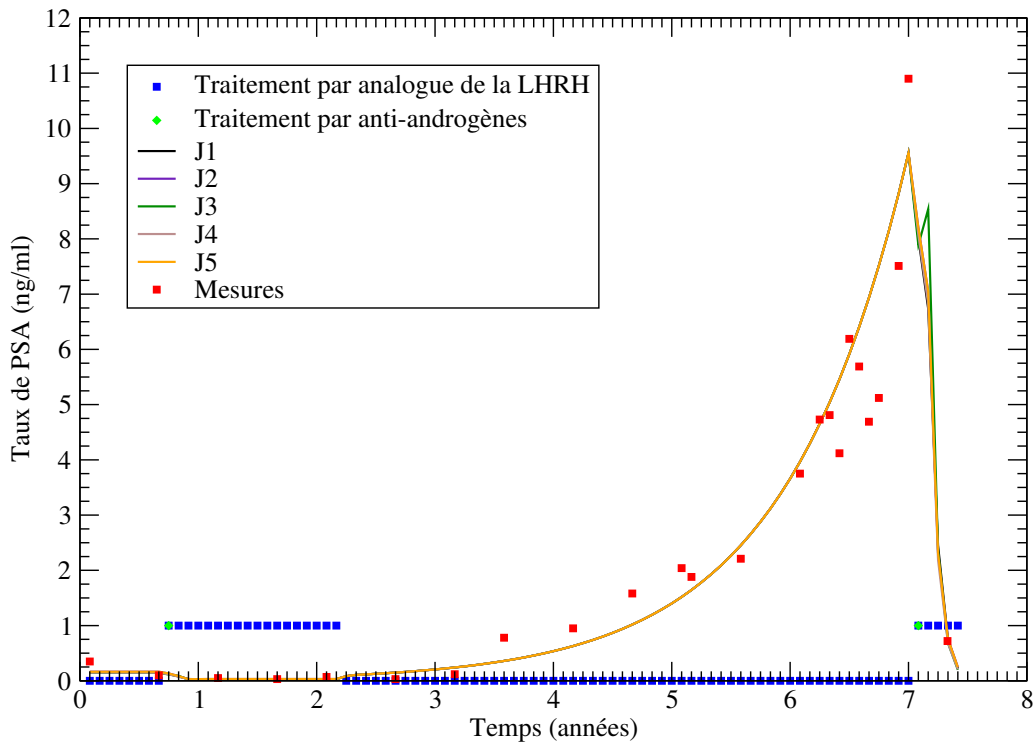


FIGURE 3.19 – Évolution du taux de PSA du patient P3 ρ_{PSA} (en rouge) et dans les autres couleurs ceux des cinq jeux de paramètres extraits. En bleu est représenté le traitement par analogue de la LHRH et en vert celui par anti-androgène, lorsque le traitement vaut 1 le patient est sous traitement ; à l'inverse lorsque le traitement vaut 0, le traitement est interrompu.

Patient P4

Les cinq jeux extraits pour le patient P4 (tableau 3.11) ont des taux équivalents de décroissance d'androgènes sous traitement par analogue de la LH-RH ($\delta_a \in [182; 195]$). Le jeu J1 se caractérise par une forte récupération du micro-environnement et une plus forte sensibilité aux traitements. Le taux de mutations est le plus élevé pour les jeux J1 et J2. Le jeu J2 se caractérise par une forte sensibilité des cellules androgéno-indépendantes et le plus faible taux de régénération du taux d'androgènes. Le jeu J3 présente des faibles

valeurs du taux de croissance, de mortalité sous traitement et de sensibilité au micro-environnement des cellules androgéno-dépendantes et androgéno-indépendantes. Le jeu J4 présente des valeurs équivalentes à celle du jeu J3, en ce qui concerne les cellules androgéno-dépendantes, mais une plus forte valeur du taux de croissance des cellules androgéno-indépendantes associée à une valeur extrêmement faible du taux de mutations. Le jeu J5 se caractérise par les plus fortes valeurs de paramètre de croissance, de mortalité sous traitement et de sensibilité au micro-environnement des cellules androgéno-dépendantes, ainsi que les plus faibles valeurs de régénération et de sensibilité au traitements du micro-environnement. Nous pouvons donc identifier 5 jeux de paramètres différents pour ce patient. De plus, et à la différence du patient P3, les valeurs des jeux de paramètres extraites présentent des écarts importants entre eux.

TABLE 3.11 – Valeurs correspondantes aux cinq jeux de paramètres estimés pour le patient P4.

Jeux	ρ_h	α_{ah}	ρ_a	δ_a	ρ_d	δ_{dA}	α_{dh}	ρ_i	α_{ih}	ϵ	Er
J1	120	94	120	182	33	50	17	8.0	55	0,25	237,35
J2	75	75	115	185	28	48	12	9	65	0,25	191,83
J3	65	65	125	195	25	45	8	5	20	0,01	212,08
J4	105	65	117	182	25	45	8	30	40	1.10^{-8}	213,65
J5	48	28	130	192	35	60	20	20	30	1.10^{-5}	197,22

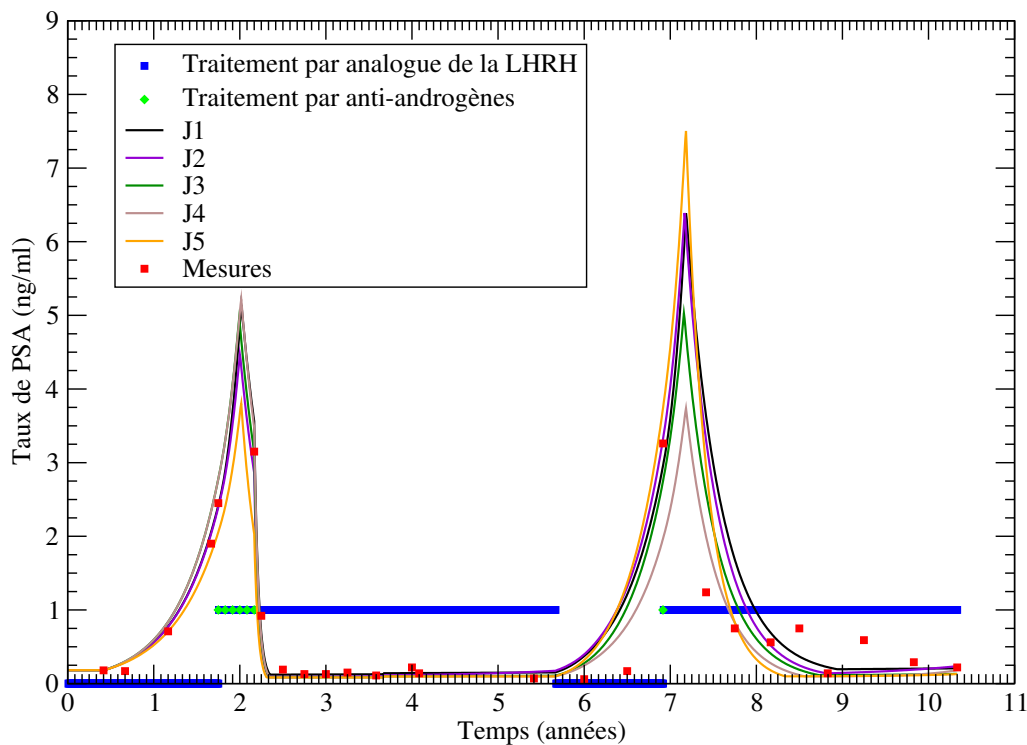


FIGURE 3.20 – Évolution du taux de PSA du patient P4 ρ_{PSA} (en rouge) et dans les autres couleurs ceux des cinq jeux de paramètres extraits. En bleu est représenté le traitement par analogue de la LHRH et en vert celui par anti-androgène, lorsque le traitement vaut 1 le patient est sous traitement ; à l'inverse lorsque le traitement vaut 0, le traitement est interrompu.

Analyse des différents patients

Chacun de ces patients présentent une évolution particulière de la croissance tumorale. L'âge, la robustesse physique définit par la présence ou non de fragilité (sarcopénie, réserve fonctionnelle, etc.), les antécédents et les traitements antérieurs ne sont pas équivalents et peuvent expliquer ces différentes évolutions. Les jeux de paramètres sélectionnés pour les différents patients présentent certaines caractéristiques communes au sein d'un même patient et sont assez différents d'un patient à un autre. Il est donc possible de comparer les différents patients entre eux.

Les patients P1 et P3 possèdent des taux de régénération du micro-environnement et un taux de récupération d'androgènes équivalents et bas par rapport aux patients P2 et P4. Ceci peut s'expliquer par l'âge élevé du patient P1 (87 ans) et par les antécédents du patient P3 qui présente une réserve fonctionnelle et d'autres fragilités pouvant interagir négativement avec le micro-environnement. Avec l'âge, le système immunitaire s'affaiblit [77], ce qui peut expliquer en partie les mauvaises régénérations du micro-environnement. Pour le patient P3, les antécédents d'alcoolisme peuvent expliquer le micro-environnement affaibli.

Le patient P1 semble relativement moins sensible aux traitements que les autres patients pour des raisons qui peuvent être liées à sa génétique ou à son épigénétique modulée par ses habitudes de vie. La récupération du taux d'androgènes est aussi plus faible en moyenne chez le patient P1 et pour certains jeux du patient P3. De même, l'âge et les antécédents peuvent expliquer ce phénomène. Le taux de décroissance du taux d'androgènes sous traitement par analogue de la LHRH est en moyenne similaire pour les 4 cas cliniques. Ce paramètre dénote l'efficacité du traitement, qui a diminué efficacement le taux d'androgènes dans le sang.

En ce qui concerne le taux de croissance des cellules androgéno-dépendantes, celui-ci ne semble ni être lié au score de Gleason, ni à l'âge des patients. En effet, les quatre patients affichent des taux de croissance très différents. De plus, le patient P4 possédant un score de Gleason de 7, donc un cancer réputé plus agressif que chez les trois autres patients, n'a pas le cancer au plus fort taux de croissance. Cette observation confirme certaines études montrant non seulement des taux de proliférations élevés chez les patients au score de Gleason élevé [78] mais aussi des taux de mortalité par nécrose et autophagie d'autant plus important que le score de Gleason est élevé (la nécrose étant l'une des caractéristiques du grade 5 du score de Gleason)[79, 80]. Enfin une étude réalisée sur des pièces de prostatectomie radicale humaine démontre que les taux de croissance (addition des taux de prolifération et de mortalité) des cellules cancéreuses prostatiques androgéno-dépendantes localisés à la prostate étaient indépendants du score de Gleason et de l'âge du patient. Les taux de prolifération et de mortalité formant le taux de croissance se compensent ainsi, même si le taux de prolifération est de 6 fois supérieur au tissu sain prostatique, le taux de mortalité est quant à lui de 6 à 7 fois plus élevé que dans le tissu sain [81]. Le taux de croissance ρ_d additionnant les taux de prolifération et de mortalité des cellules cancéreuses est difficilement comparable à ces études. Le taux de mortalité pris en compte dans ces études fait référence à l'apoptose, la nécrose ou l'autophagie dues à plusieurs facteurs dont l'impact du micro-environnement. Le taux de croissance cité dans ces études est donc équivalent, dans notre modèle, d'une part au paramètre ρ_d et d'autre part, au paramètre α_{dh} qui est responsable d'une partie de la mortalité due au micro-environnement.

En revanche, la mortalité α_{dh} des cellules androgéno-dépendantes par le micro-environnement est en moyenne plus bas chez les patients P4 et P1, comparativement à celles des deux autres patients. Les faibles valeurs de α_{dh} chez ces deux patients peuvent avoir des origines différentes. D'une part, le patient P4 possède un score de Gleason initial plus élevé (Gleason 7 (3+4)) mais en plus, une suspicion de micro-métastases (durée de doublement initiale inférieure à 6 mois). Or, plus le score de Gleason augmente et plus les cellules prostatiques sont indifférenciées formant des amas de cellules disposées de manière de plus en plus anarchique. Toutefois, la forme architecturale n'est pas la seule caractéristique des scores de Gleason élevés. Ces cellules indifférenciées sont aussi liées à deux phénomènes : d'une part, des mécanismes d'échappement aux systèmes

immunitaires tels que l'expression de PD-L1 [82], plus fréquente, et d'autre part, à une plus grande résistance aux carences en androgènes, sans doute par la production autocrine ou paracrine d'androgènes. De plus, il a été observé qu'indépendamment du score de Gleason, les cellules prostatiques métastasées possédaient un taux de mortalité plus faible que celles qui étaient restées dans la prostate. Or, le patient P4 possède comparativement aux quatre autres patients, un faible taux de mortalité par carence en androgènes ($\delta_{dA}=[50;60]$ contre $\delta_{dA}=[121;149]$ chez les autres patients) pouvant caractériser un début de résistance. Nous constatons aussi que la combinaison leuproréline et bicalutamide fait baisser le taux de PSA plus rapidement que la leuproréline seule. Le bicalutamide empêche la fixation du ligand aux récepteurs aux androgènes; ainsi, même s'il existe une production autocrine ou paracrine d'androgènes, ceux-ci deviennent inefficaces. Puis, cette production permet de lutter un certain temps contre une carence en androgènes mais elle n'est pas suffisante pour maintenir les cellules androgéno-dépendantes en vie comme dans un cancer en échappement hormonal. Le patient P1 quant à lui répond de manière efficace aux traitements, son δ_{dA} est compris entre 121 et 145. En conclusion, la faiblesse du micro-environnement chez le patient P1 est probablement due à l'âge [77] et/ou à un terrain plus fragile car les cellules gardent la propriété d'être sensibles à une carence en androgènes. Pour le patient P4, la perte de sensibilité aux androgènes des cellules androgéno-dépendantes peut être un signe d'une indifférenciation qui a conduit ces mêmes cellules à échapper aux mécanismes de défense malgré un terrain probablement moins dégradé que chez le patient P1. Nous pouvons extrapoler cette analyse en supposant qu'à ce stade, une thérapie par immunothérapie serait plutôt adaptée au patient P4 tandis qu'une évaluation de la fragilité physique et cognitive du patient P1 afin de rechercher des signes éventuels de sarcopénie ou d'une réduction de sa réserve fonctionnelle, pourraient être pratiquée pour évaluer sa robustesse et la corriger si nécessaire. En effet, des données récentes suggèrent une immunomodulation possible par l'activité physique adaptée, mais des études cliniques randomisées doivent confirmer que la correction des pré/fragilités améliorent le pronostic ou la réponse au thérapie [83, 84, 85, 86].

3.4.5 Optimisation des traitements

Une fois les listes des jeux de paramètres permettant la prédiction de l'évolution du taux de PSA chez chacun des patients, nous recherchons tous les traitements optimaux. Nous nous intéressons à l'optimisation des traitements par agoniste de la LH-RH telle que la leuproréline. Ces traitements agissent directement au niveau de l'hypophyse et sont donnés afin d'abaisser le taux d'androgènes dans le sang. Nous étudions uniquement les deux formes à action prolongée de la leuproréline, celle qui dure 3 mois et celle de 6 mois. Ainsi, toutes nos durées de traitements intermittents sont données en mois et sont obligatoirement des multiples de trois. Ils existent plusieurs manières d'administrer les traitements par agoniste de la LH-RH, nous en sélectionnons trois :

- le traitement continu durant lequel le traitement est administré de manière régulière et à vie;
- le traitement intermittent par durée de traitement qui est administré de manière séquentielle avec des séquences temporelles de traitements (phase T) et de pauses (phase P);
- le traitement intermittent à seuil de déclenchement qui est administré lorsque le taux de PSA du patient dépasse un seuil prédéfini (S_{max}).

Nous recherchons maintenant si certains paramètres de traitement peuvent avoir une influence sur l'évolution du taux de PSA. Nous retenons pour chacun des modes de traitements, les paramètres décrivant chacun des trois traitements :

- pour les traitements continus, la date de début de traitement t_0 ;
- pour les traitements intermittents à séquence temporelle, la date de début de traitement t_0 , la durée d'une séquence de traitement et la durée d'une phase de pause. Nous étudions 8 durées différentes de

traitements de 0 (c'est-à-dire sans traitement) à 24 mois de traitements en continu et 18 durées de pauses de 3 mois à 20 mois.

- pour le traitements intermittents à seuil de déclenchement, la date de début de traitement t_0 , le seuil max (S_{\max}) du taux de PSA pour administration du traitement et la durée du traitement.

Le suivi des évolutions du taux de PSA est interrompu lorsque le taux dépasse 15 ng.ml^{-1} ou que la durée de la simulation dépasse 50 ans. Ce taux de PSA choisi arbitrairement nous permet de différencier les différents modes de traitements. Ainsi les modes de traitements sont considérés comme efficaces s'ils maintiennent un taux de PSA inférieur à 15 ng.ml^{-1} le plus longtemps possible.

La lecture des résultats est effectuée sur une carte comportant des pixels colorisés. L'attribution des couleurs dépend de la durée au bout de laquelle le taux de PSA dépasse la valeur seuil de 15 ng.ml^{-1} (Figure 3.21) : nous appellerons cette durée l'espérance. L'espérance ne reflète pas la survie et notre système ne prend pas en compte certains paramètres qui peuvent évoluer et être associés au vieillissement naturel du corps telle que l'apparition de fragilité réduisant la robustesse du patient et le déstabiliser vis-à-vis de sa pathologie. Toutefois pour un même patient, le vieillissement évolue de manière équivalente pour des jeux de paramètre différents. L'espérance n'est donc qu'un outil permettant de classifier une dynamique du taux de PSA et de prendre en compte le traitement le plus optimal. L'indigo correspond à la maintenance du taux de PSA inférieur à 15 ng.ml^{-1} le plus longtemps possible. Pour chaque jeux de paramètres, nous créons deux types de carte : les cartes à séquence temporelle de pause et les cartes à seuil de traitement. Le traitement continu est incorporé aux cartes à seuil de traitement et correspond au seuil de 0 ng.ml^{-1} . L'absence de traitement est représentée sur les deux types de carte et correspond à une durée de traitement de 0 mois. Les deux types de carte sont construits de la manière suivante

- cartes à séquence temporelle de pause : en ordonnée est indiqué le début en année de l'administration de la première dose du traitement après le début du suivi de chacun des patients. En abscisse est indiquée la durée des traitements de 0 mois correspondant à l'absence de traitement jusqu'à 24 mois de traitement. Sur chaque intervalle, des durées de traitements sont indiquées, les durées de pause allant de 3 mois à 20 mois (Figure 3.21).
- cartes à seuil de traitement : le principe reste le même sauf que sur les intervalles des durées de traitements, sont indiqués les seuil du taux de PSA pour la reprise du traitement allant de 0 ng.ml^{-1} correspondant au traitement continu jusqu'à 10 ng.ml^{-1} .

Le traitement intermittent considéré comme optimal est celui dont la durée de traitement la plus courte est associé à la durée de pause la plus longue ou le seuil du taux de PSA le plus élevé. De plus, le choix du traitement tient compte des incertitudes du modèle et est donc favorisé par la zone à la couleur homogène la plus grande. Ainsi, par exemple, pour la Figure 3.21, pour une durée de traitement intermittent de 3 mois, les meilleurs résultats sont obtenus pour des pauses de 3 à 4 mois (zone indigo) et pour un début de traitement entre 1 à environ 4 ans après le début du suivi. Les plus mauvais résultats pour cette durée de traitements sont obtenus pour des pauses très longues, de 16 à 20 mois, démarrant dans les premier mois du suivi. Si l'on considère la carte avec toutes les durées de traitement, le traitement optimal pour ce patient virtuel se situe pour une durée de traitement de 6 mois associé à des pauses longues supérieur à 1 an et pour un traitement débuté après la 3^{ème} année.

3.4.6 Résultats

Patient P1

Le jeu J1 du patient P1 a, quel que soit le mode de traitement, une espérance d'environ 18 ans (bleu-vert) avant que le taux de PSA ne dépasse le seuil des 15 ng.ml^{-1} . En l'absence de traitement, le délai est

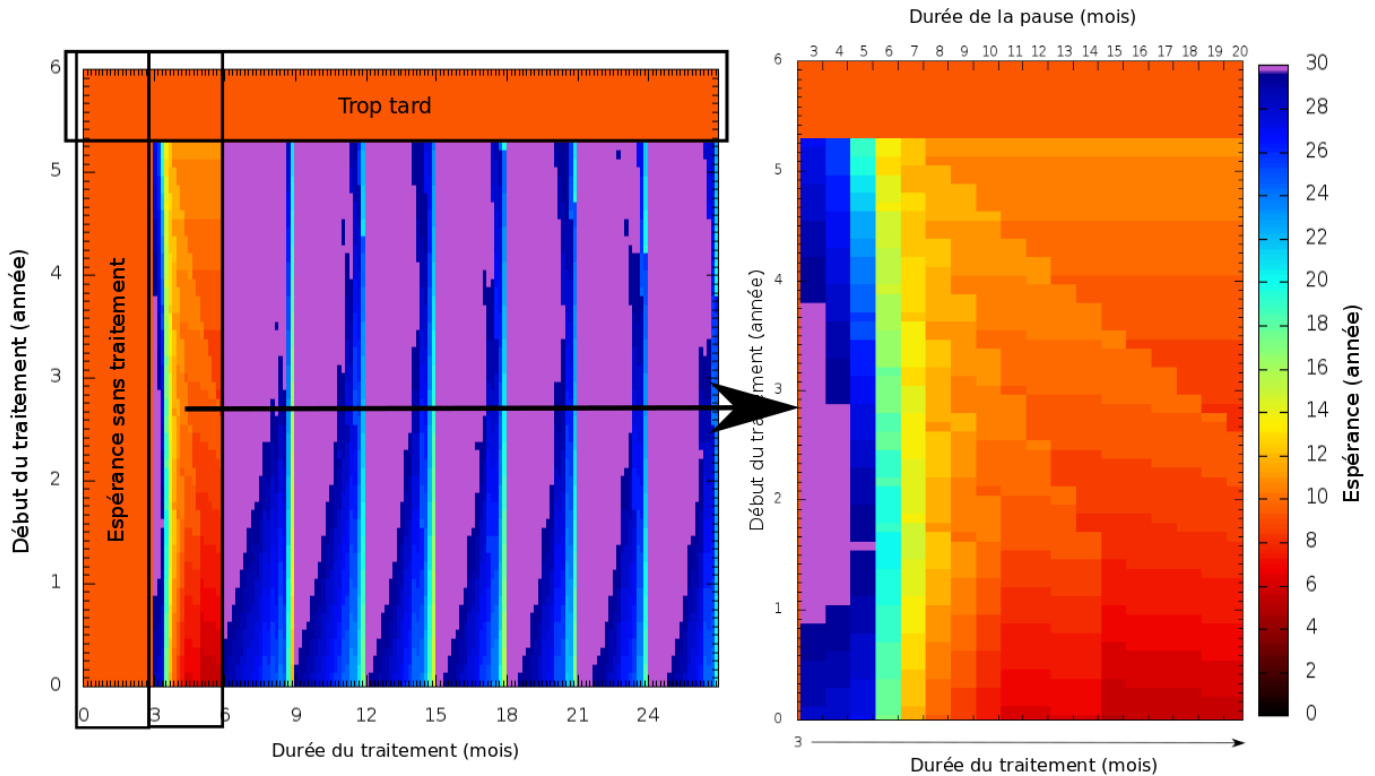


FIGURE 3.21 – Exemple de carte de traitement avec séquence de pause temporelle d'un patient virtuel. Chaque pixel correspond à un traitement intermittent différent prenant en compte trois variables : le début du traitement, la durée du traitement et la durée des pauses. L'échelle de couleur représente l'espérance avant que le taux de PSA du patient ne dépasse les 15 ng.ml^{-1} . La couleur noire étant associée à une espérance courte et donc à un pronostic sombre; au contraire, la couleur indigo est associée à une espérance longue, ici plus de 17 ans : elle est signe d'une maladie maîtrisée. En ordonnée est représentée l'année à laquelle débute le traitement après le début du suivi du taux de PSA. De 0 an qui correspond à l'administration d'emblée du traitement jusqu'à 6 ans. Ici, la bande orange supérieure correspond à un traitement démarré beaucoup trop tard. En abscisse, est reportée la durée d'un traitement de 0 mois correspondant à l'absence de traitement jusqu'à une durée de 24 mois (la durée du traitement ne peuvent être que des multiples de 3). Dans chaque intervalle entre ses valeurs multiples de 3, sont reportées les durées des pauses s'étalant de 3 mois à 20 mois. Le zoom effectué montre les différentes espérances (code couleur) pour une durée de traitement ici de 3 mois et des durées de pauses de 3 à 20 mois. La couleur indigo nous indique la zone de traitement maintenant le taux de PSA inférieur à 15 ng.ml^{-1} le plus longtemps possible. Ainsi on identifie 3 bandes : 3 mois de traitements et 3 mois de pause, 3 mois de traitements et 4 mois de pause et une case dans la bande des 3 mois de traitements et 5 mois de pauses. Au delà, des pauses plus longues associées à une durée de traitement de 3 mois dégradent le pronostic (couleur virant du bleu au rouge) abaissant l'espérance. Sur cette carte et en tenant compte des incertitudes de mesures, le traitement intermittent optimal, celui qui combine la durée de traitement la plus courte avec les durées de pauses les plus longues, est obtenu pour une durée de traitement de 6 mois associée à des pauses supérieur à 1 an lorsque le traitement est débuté après la 3^{ème} année.

d'environ 5,5 ans. Pour chaque mode de traitement, on observe que des durées longues de traitement sont plutôt en faveur d'une espérance plus longue. Ainsi si l'on considère le mode de traitement par durée de traitement/pause et si l'on veut favoriser des durées de traitement courtes (6 mois étant ici le minimum), il est nécessaire, afin d'obtenir une espérance correcte, de ne pas faire de pauses trop longues. Ainsi une durée de traitement de 6 mois combinée avec des pauses de 3 et 4 mois peuvent conduire à une espérance d'environ une quinzaine d'années. Au delà, des pauses longues dégradent fortement l'espérance. Plus la durée de traitement est courte, plus le traitement doit être débuté tard. Ainsi, les deuxième et troisième années seraient plus propices à débiter un traitement intermittent. Concernant le mode de traitement à seuil de déclenchement, nous remarquons qu'il est nécessaire, afin de garder un délai correct, d'enclencher le traitement avec de faibles taux de PSA. Ce mode de traitement est, pour ce jeu de paramètres, globalement beaucoup moins intéressant (moins de pixels bleus) car ne pouvant offrir des traitements de courte durée conduisant à une espérance longue. Le jeu J2 a comme le jeu de paramètre J1, et ce, quel que soit le mode de traitement, une espérance d'environ 18 ans. Tout comme le jeu J1, le délai sans traitement est de 5,5 ans et un traitement continu offre une espérance maximale d'environ 18 ans. En revanche, les traitements intermittents sont mieux adaptés à ce jeu de paramètres qu'au jeu J1. Des durées de traitement de 6 mois peuvent s'accompagner de pause de 3 à 14 mois pour une espérance supérieure à 16,5 ans. Concernant le traitement par seuil, l'espérance atteint 18 ans, pour une reprise de traitement de 6 mois lorsque le seuil est compris entre 6 et 10 $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$. Le jeu J3 se caractérise par l'espérance la plus courte inférieure à 16 ans, quel que soit le mode de traitement. De même que les jeux J1 et J2, des durées de traitements longues sont à privilégier ainsi que des pause courtes. La meilleure espérance est atteinte pour des traitements continus. Les jeux J4 et J5 offrent les plus longues espérances puisque dépassant 30 années. Afin d'obtenir une espérance aussi longue les deux jeux doivent être traités de manière intermittente avec des durées de traitements courtes (6 mois ou 9 mois) et des pauses longues ou des seuils élevés avant l'élévation du taux de PSA. Un traitement continu n'est pas adapté pour ces deux jeux de paramètres.

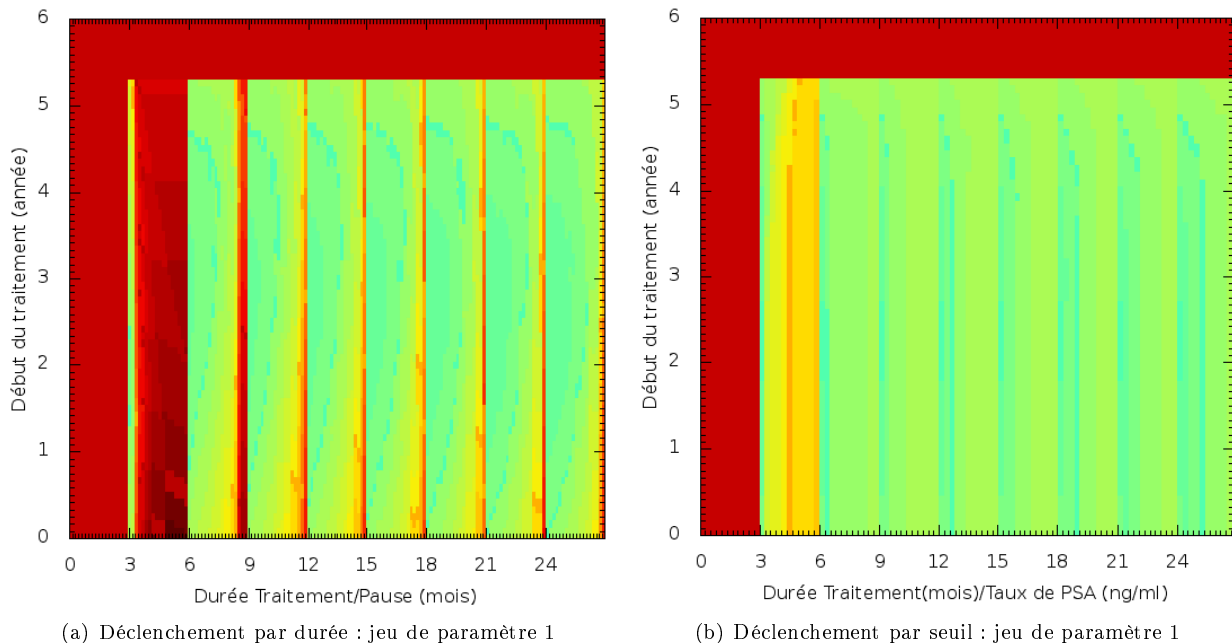


FIGURE 3.22 – Cartes du patient P1 pour le jeu de paramètres J1. Espérance maximale : 17 ans. Traitement optimal recommandé : 9 mois de traitement / 6 mois de pause avec un début avant la 5^{ème} année.

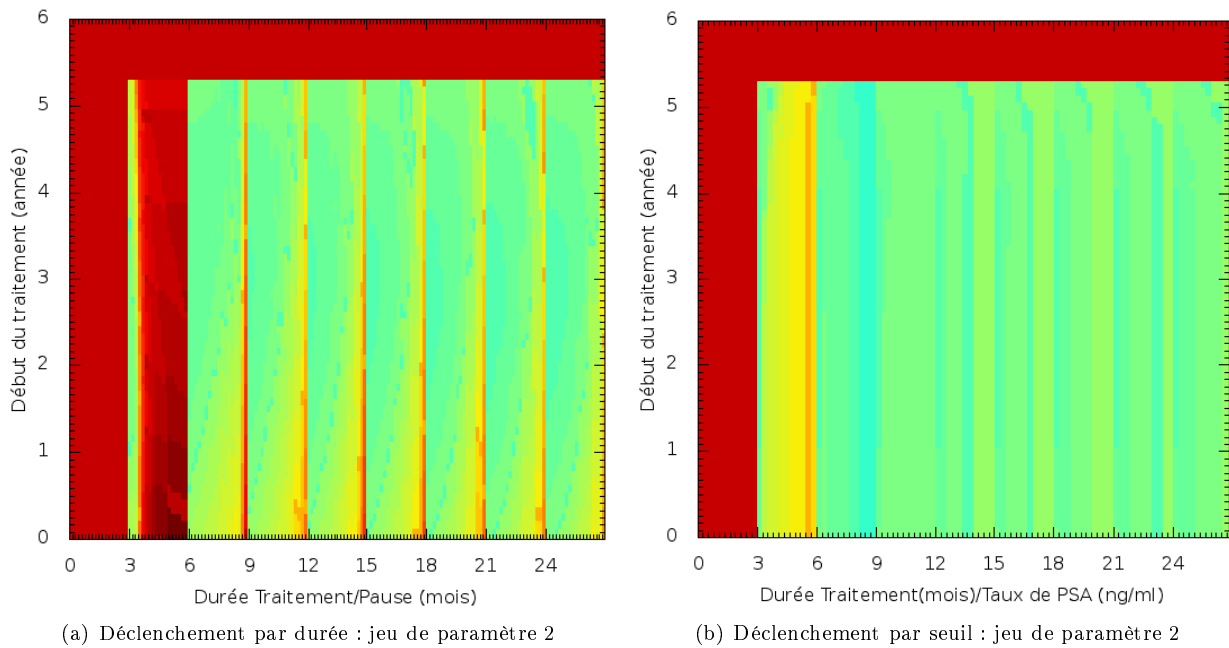


FIGURE 3.23 – Cartes du patient P1 pour le jeu de paramètres J2. Espérance maximale : 17 ans. Traitement optimal recommandé : 6 mois de traitement / seuil de PSA à $8 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ avec un début entre la 2^{ème} et 4^{ème} année.

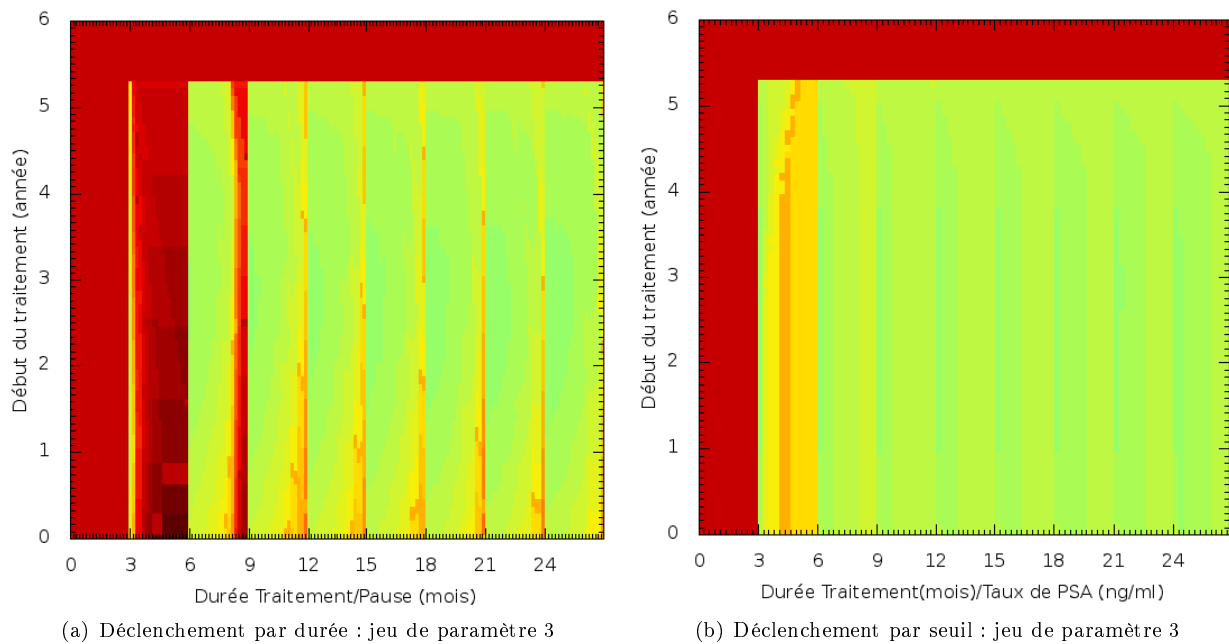
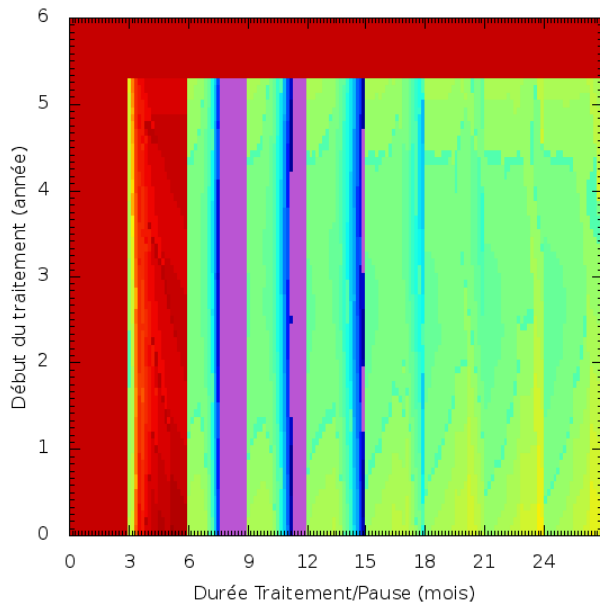
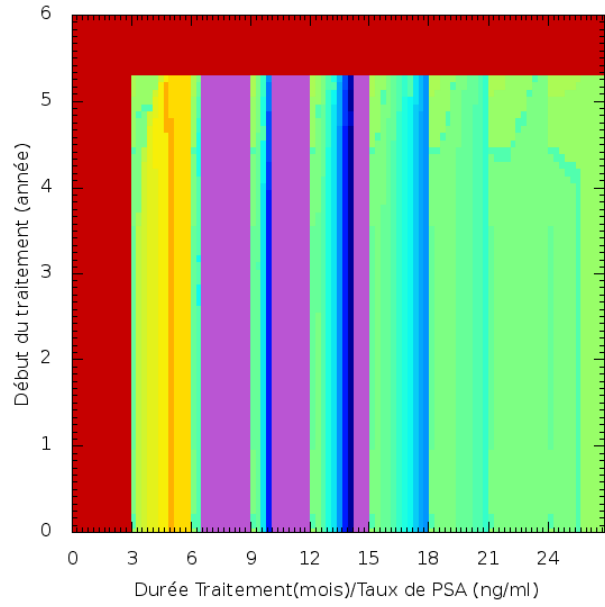


FIGURE 3.24 – Cartes du patient P1 pour le jeu de paramètres J3. Espérance maximale : 15 ans. Traitement optimal recommandé : 21 mois de traitement / 6 mois de pauses avec un début dans la 2^{ème} année du suivi.

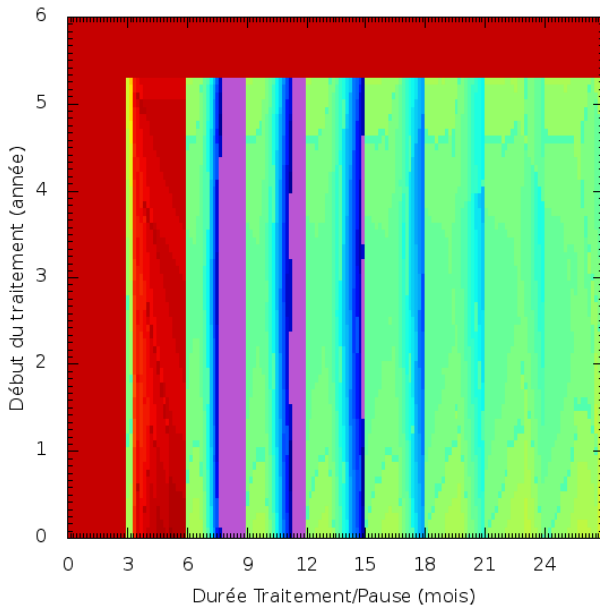


(a) Déclenchement par durée : jeu de paramètre 4

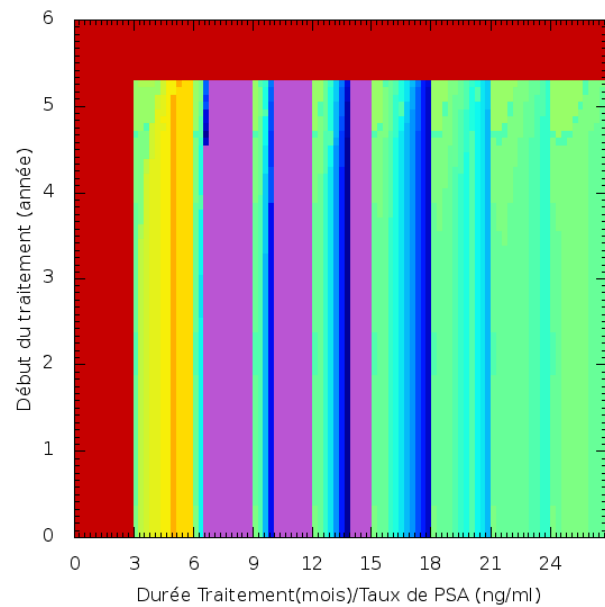


(b) Déclenchement par seuil : jeu de paramètre 4

FIGURE 3.25 – Cartes du patient P1 pour le jeu de paramètres J4. Espérance maximale : +30 ans. Traitement optimal recommandé : 6 mois de traitement / 16 mois de pauses ou seuil de PSA supérieur à 2 ng ml^{-1} avec un début avant la 5^{ème} année du suivi.



(a) Déclenchement par durée : jeu de paramètre 5



(b) Déclenchement par seuil : jeu de paramètre 5

FIGURE 3.26 – Cartes du patient P1 pour le jeu de paramètres J5. Espérance maximale : +30 ans. Traitement optimal recommandé : 6 mois de traitement / 16 mois de pauses ou seuil de PSA supérieur à 2 ng ml^{-1} avec un début avant la 5^{ème} année du suivi.

Patient P2

Les jeux J1, J2 et J3 (Figures 3.27, 3.28 et 3.29) du patient P2 présentent des cartes aux pronostiques très optimistes (couleur indigo) pour des modes de traitements intermittents par seuil ou par durées de pauses, ce qui autorise une très grande flexibilité dans les traitements. Les jeux J4 et J5 (Figures 3.30, 3.31) possèdent aussi un pronostique optimiste mais avec moins de flexibilité dans les traitements pour lesquels il faut favoriser des durées de traitement courtes avec des durées de pauses longues ou des seuils élevés de taux de PSA pour la reprise du traitement. Les 5 jeux de paramètres du patient P2 ont en commun d'avoir un pronostique sombre lors de l'administration d'un traitement en continu.

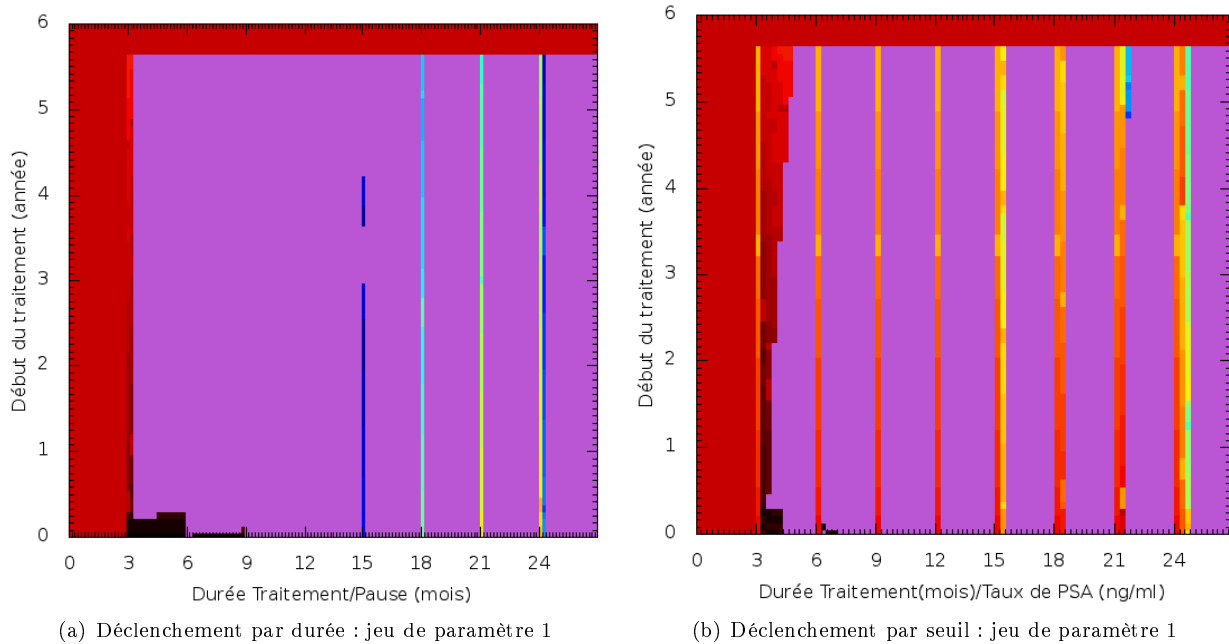


FIGURE 3.27 – Cartes du patient P2 pour le jeu de paramètres J1. Espérance maximale : +30 ans. Traitement optimal recommandé : 3 mois de traitement / 20 mois de pauses avec un début avant la 5^{ème} année du suivi.

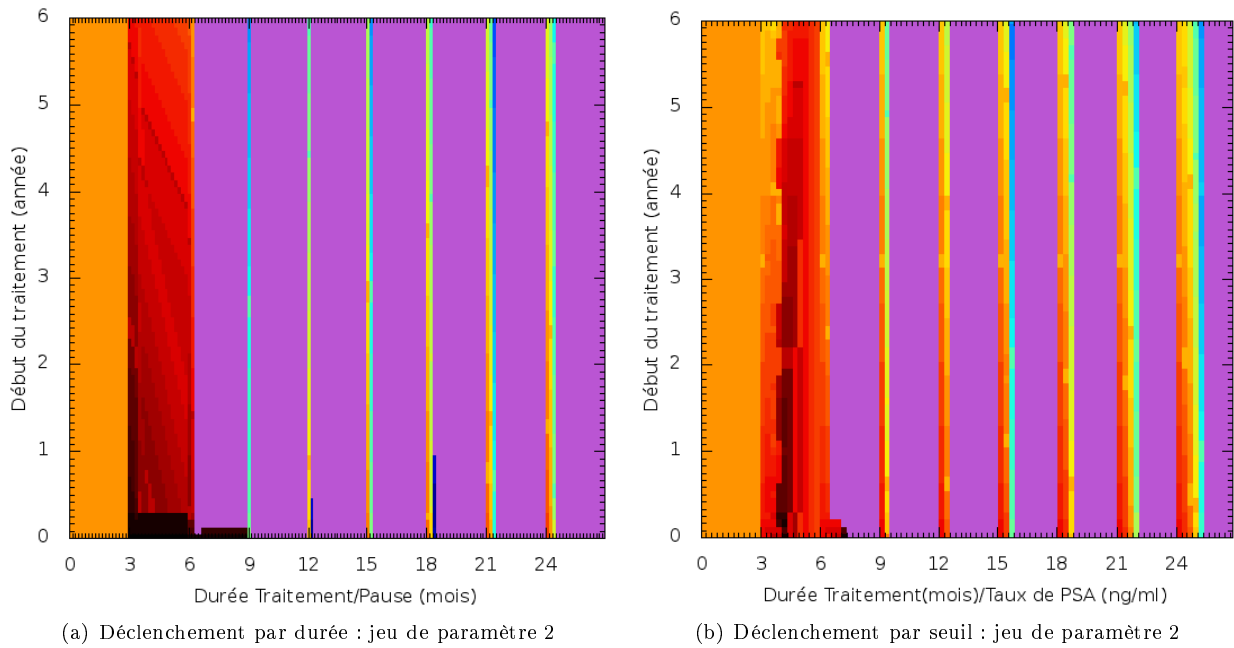


FIGURE 3.28 – Cartes du patient P2 pour le jeu de paramètres J2. Espérance maximale : +30 ans. Traitement optimal recommandé : 6 mois de traitement / 20 mois de pauses avec un début avant la 5^{ème} année du suivi.

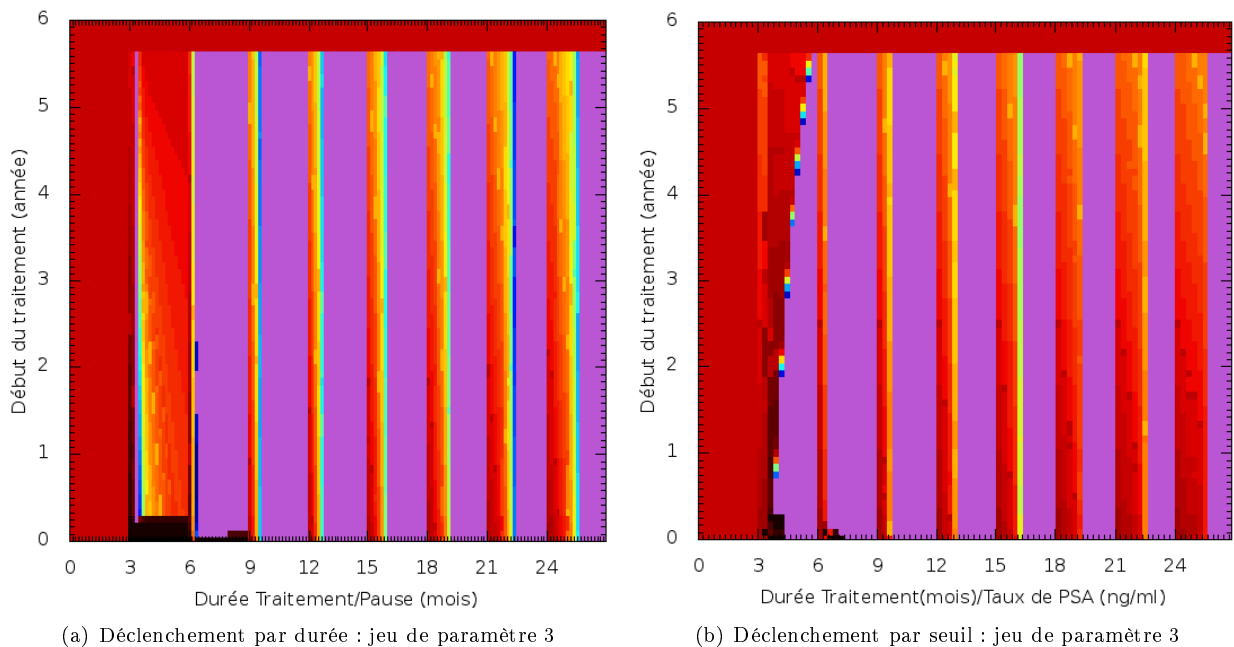


FIGURE 3.29 – Cartes du patient P2 pour le jeu de paramètres J3. Espérance maximale : +30 ans. Traitement optimal recommandé : 3 mois de traitement / seuil de PSA à 8 ng.ml^{-1} avec un début avant la 3^{ème} année du suivi.

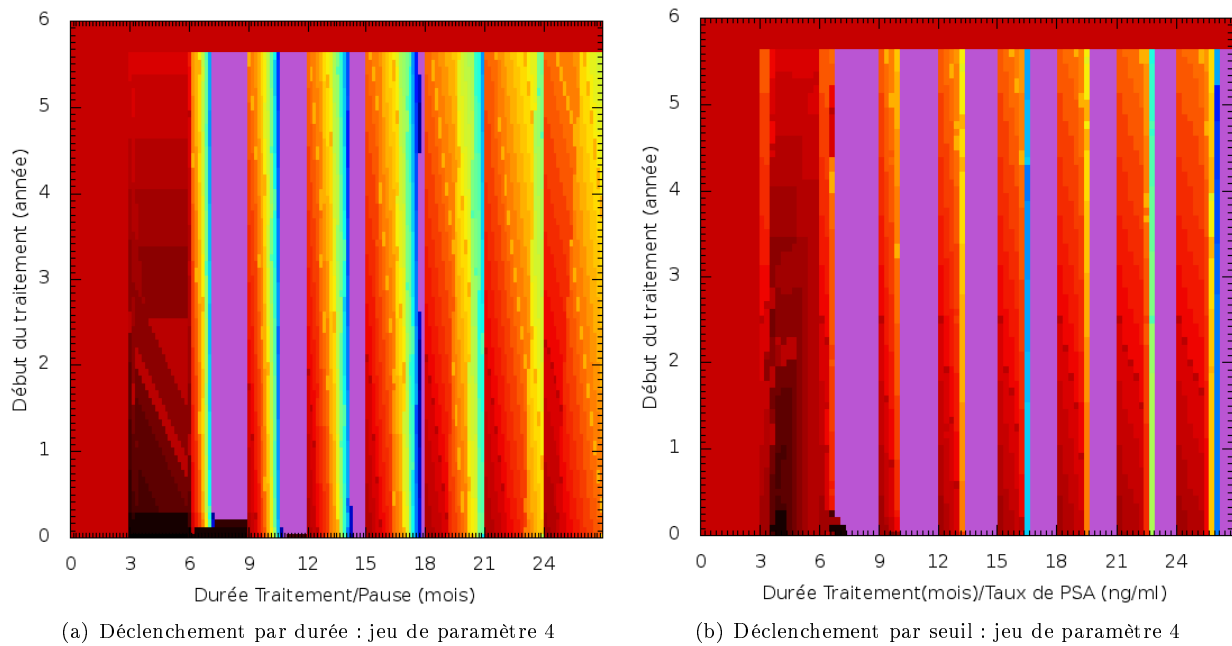


FIGURE 3.30 – Cartes du patient P2 pour le jeu de paramètres J4. Espérance maximale : +30 ans. Traitement optimal recommandé : 6 mois de traitement / 20 mois de pause avec un début avant la 5^{ème} année du suivi.

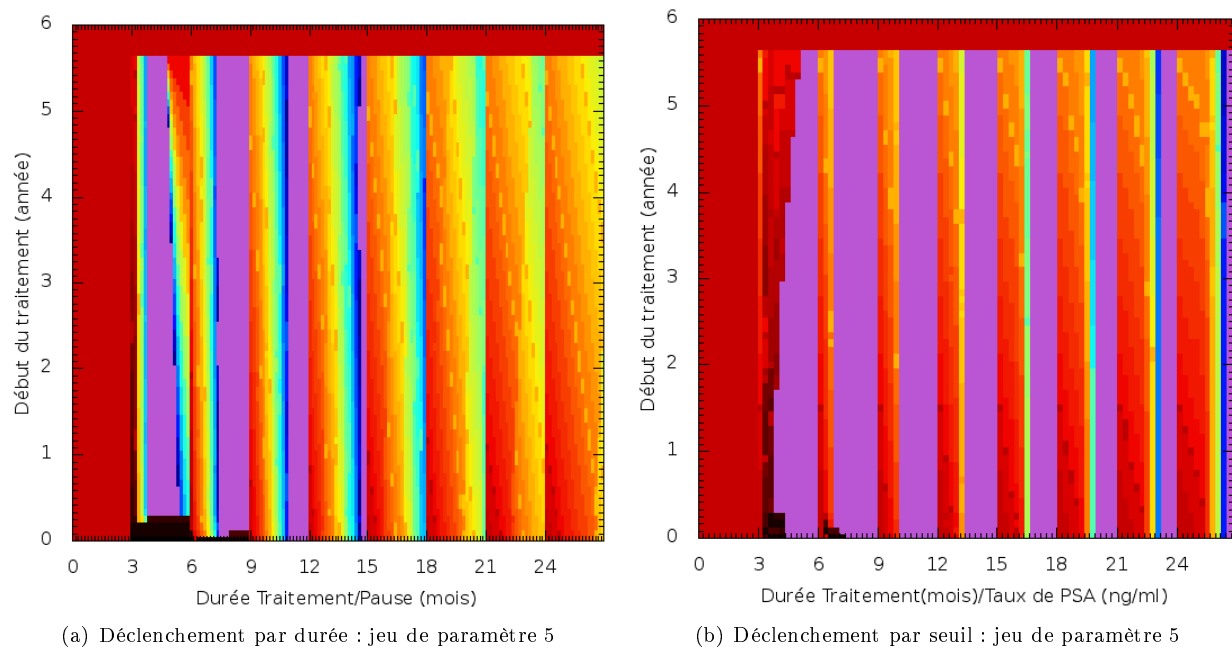


FIGURE 3.31 – Cartes du patient P2 pour le jeu de paramètres J5. Espérance maximale : +30 ans. Traitement optimal recommandé : 3 mois de traitement / 12 mois de pause avec un début avant la 2^{ème} année du suivi.

Patient P4

Pour les 5 jeux de paramètres, le traitement du patient P4, le traitement doit être débuté avant la 3^{ème} année du suivi. Le jeu J1 du patient P4 (Figure 3.32) n'est pas adapté aux traitements intermittents par

séquence temporelle de traitement avec des durées de traitement courtes (3 mois ou 6 mois). Afin de lui faire bénéficier d'un traitement intermittent avec des durées courtes de traitements, il faut choisir le traitement intermittent par seuil de déclenchement qui permet des durées de traitement de 3 à 6 mois avec des seuils de taux de PSA pour le reprise du traitement allant de 0 à 6 ng.ml^{-1} . Les jeux J2, J3, J4 et J5 ont en commun de ne pas être adaptés au traitement continu avec des espérances toutes inférieures à 3 ans (Figure 3.33(b) 3.34(b) 3.35(b) et 3.35(b)) et des cartes globalement équivalente .

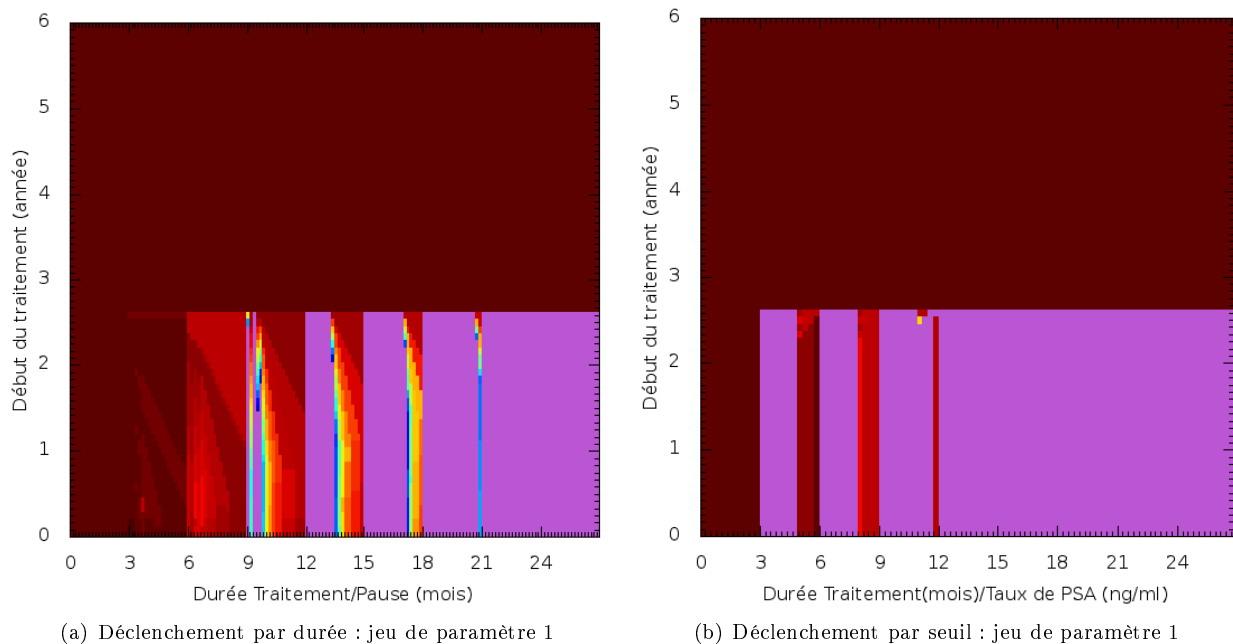


FIGURE 3.32 – Cartes du patient P4 pour le jeu de paramètres J1. Espérance maximale : +30 ans. Traitement optimal recommandé : 3 mois de traitement / seuil de PSA à 5 ng.ml^{-1} avec un début avant la 2^{ème} année du suivi.

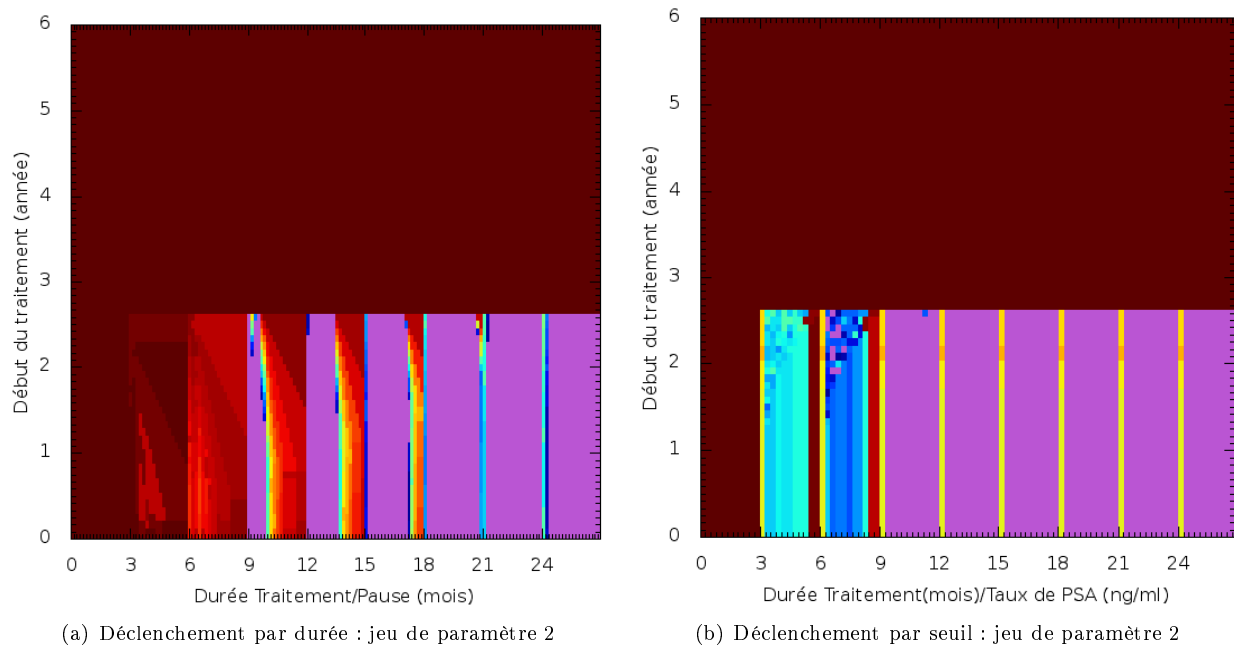


FIGURE 3.33 – Cartes du patient P4 du jeu de paramètres J2. Espérance maximale : +30 ans. Traitement optimale recommandé : 9 mois de traitement / seuil de PSA à 5 ng.ml^{-1} avec un début avant la 2^{ème} année du suivi.

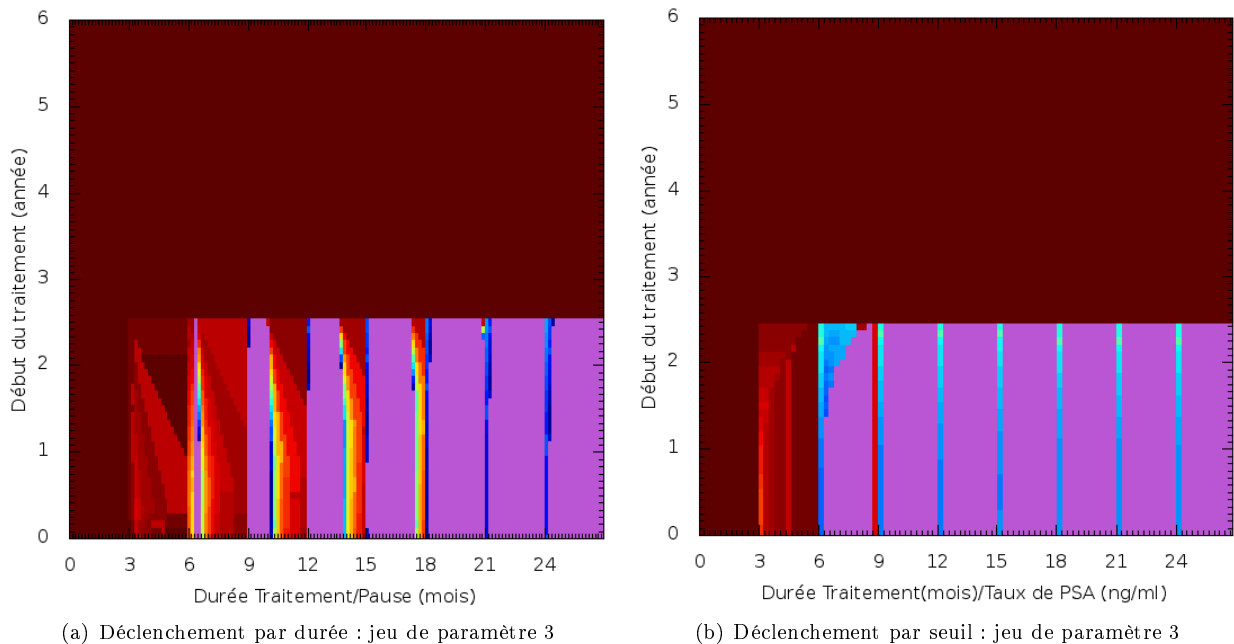
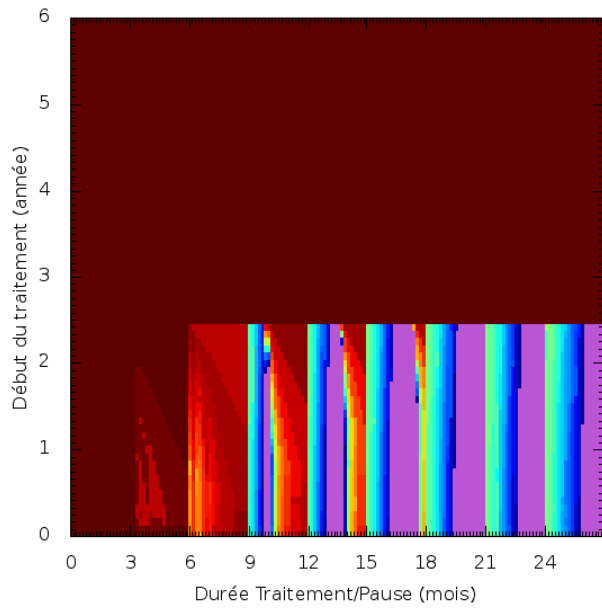
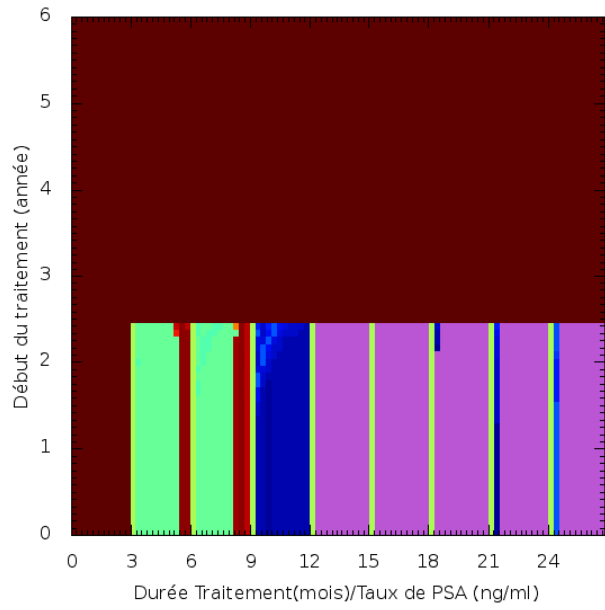


FIGURE 3.34 – Cartes du patient P4 pour le jeu de paramètres J3. Espérance maximale : +30 ans. Traitement optimale recommandé : 9 mois de traitement / seuil de PSA à 5 ng.ml^{-1} avec un début avant la 2^{ème} année du suivi.

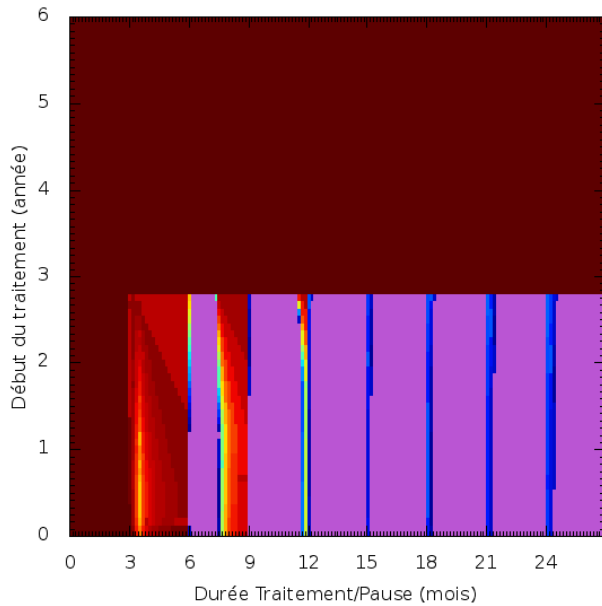


(a) Déclenchement par durée : jeu de paramètre 4

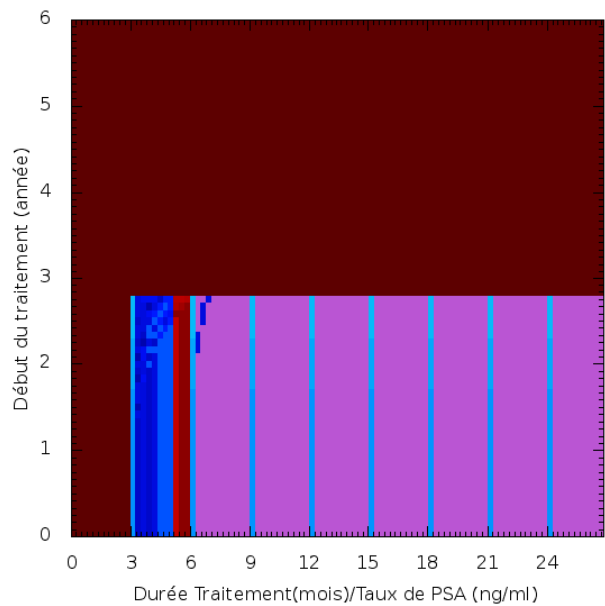


(b) Déclenchement par seuil : jeu de paramètre 4

FIGURE 3.35 – Cartes du patient P4 pour le jeu de paramètres J4. Espérance maximale : +30 ans. Traitement optimal recommandé : 12 mois de traitement / seuil de PSA à 5 ng.ml^{-1} avec un début avant la 2^{ème} année du suivi.



(a) Déclenchement par durée : jeu de paramètre 5



(b) Déclenchement par seuil : jeu de paramètre 5

FIGURE 3.36 – Cartes du patient P4 du jeu de paramètres J5. Espérance maximale : +30 ans. Traitement optimal recommandé : 6 mois de traitement / seuil de PSA à 5 ng.ml^{-1} avec un début avant la 2^{ème} année du suivi.

TABLE 3.12 – Récapitulatif des traitements optimaux pour chacun des jeux de paramètres des 3 patients.

Patient	Jeu	Espérance max	Phase T	Phase P	Espérance max	Phase T	S_{\max}	t_0
P1	J1	17 ans	9 mois	6 mois	-	-	-	< 5 ans
	J2	-	-	-	17 ans	6 mois	8 ng.ml ⁻¹	2 < t ₀ < 4 ans
	J3	15 ans	21 mois	6 mois	-	-	-	< 2 ans
	J4	30 ans	6 mois	16 mois	30 ans	6 mois	>2 ng.ml ⁻¹	< 5 ans
	J5	30 ans	6 mois	16 mois	30 ans	6 mois	>2 ng.ml ⁻¹	< 5 ans
P2	J1	30 ans	3 mois	20 mois	-	-	-	< 5 ans
	J2	30 ans	6 mois	20 mois	-	-	-	< 5 ans
	J3	-	-	-	30 ans	3 mois	8 ng.ml ⁻¹	< 3 ans
	J4	30 ans	6 mois	20 mois	-	-	-	< 5 ans
	J5	30 ans	3 mois	12 mois	-	-	-	< 2 ans
P4	J1	-	-	-	30 ans	3 mois	5 ng.ml ⁻¹	< 2 ans
	J2	-	-	-	30 ans	9 mois	5 ng.ml ⁻¹	< 2 ans
	J3	-	-	-	30 ans	9 mois	5 ng.ml ⁻¹	< 2 ans
	J4	-	-	-	30 ans	12 mois	5 ng.ml ⁻¹	< 2 ans
	J5	-	-	-	30 ans	6 mois	5 ng.ml ⁻¹	< 2 ans

Analyses des différents patients

Un récapitulatif des traitements optimaux pour chacun des jeux de paramètres des 3 patients est disponible tableau 3.12. Pour le patient P1, on peut dégager deux classes de pronostiques, l'une déjà très encourageante pour les jeux J1, J2 et J3 qui conduisent à 18 ans d'espérance, quel que soit le mode de traitement, et une autre, encore plus optimiste pour les jeux J4 et J5 qui peut dépasser les 30 ans d'espérance. Des durées de traitement courtes et des pauses longues ou des seuils élevés de PSA sont ainsi à favoriser pour les jeux J4 et J5, tandis que des pauses courtes et des durées de traitements longues sont à favoriser pour les jeux J1, J2 et J3. Les jeux J2 et J3 ont des environnements qui se régénèrent plus doucement tandis que les jeux J1 et J3 sont particulièrement plus sensibles au traitement. Ceci permet d'expliquer pourquoi les jeux J1, J2 et surtout J3, sont des jeux à l'issue moins favorable. A l'inverse, le jeu J4 est peu sensible au traitement, comparativement aux cinq autres jeux, et J5 a un environnement qui se régénère vite. Ainsi pour le jeu J4, le traitement affecte peu le micro-environnement qui est déjà intrinsèquement très dynamique et permet donc de lutter efficacement contre les cellules tumorales. Pour le jeu J5, lors de l'arrêt du traitement, le micro-environnement récupère vite et permet de lutter efficacement contre les cellules tumorales, ce qui permet de contrôler la maladie longtemps.

Le patient P2 est caractérisé par un micro-environnement qui se régénère vite ($\rho_h \in [90; 96]$) mais qui est sensible au traitement. Tous les traitements permettent de maîtriser la maladie sur une durée de minimum de 30 ans, à la différence du patient P1. Les jeux J1 et J2 permettent une très grande flexibilité dans les traitements et d'avoir un choix de thérapie important. À l'inverse les jeux J4 et J5 sont caractérisés par des cartes de traitement n'offrant que peu de marge de manœuvre, avec plutôt des pauses longues associées à des traitements courts ou des traitements intermittents associés à des seuils élevés de taux PSA pour la reprise. Ainsi les jeux J4 et J5 ne tolèrent que très peu les traitements, aussi, moins longtemps le traitement dure, plus la maladie est maîtrisée longtemps. Ces deux jeux de paramètres présentent des valeurs plus basses que les jeux J1 et J2 du paramètre α_{ih} , ce qui peut expliquer la différence observée au niveau de l'espérance. En effet, les traitements courts permettraient de maintenir une robustesse de l'organisme plus longtemps et de maintenir un taux de défense élevé, ce qui permet de lutter contre les cellules androgéno-indépendantes de manière plus efficace.

Le patient P4 présente de grandes différences dans la valeur des paramètres, néanmoins les cartes des traitements obtenues ne présentent que peu de différences entre elles. La différence notable vis-à-vis des

autres patients est que le traitement ne doit pas être démarré trop tard après le traitement initial (avant la 3^{ème} année en moyenne alors que le traitement peut être initié jusqu'à la 5^{ème} année chez les autres patients). La suspicion de maladie métastatique et le score de Gleason à 7 peuvent expliquer en partie ce phénomène. Il est important de remarquer que, malgré des écarts dans les taux de mutations extrêmement importants (valeur borné de 10^{-8} pour le jeu J4 à 0,25 pour les jeux J1 et J2), celles-ci n'ont pratiquement aucun impact (à l'inverse des jeux J2 et J4, le jeu J1 peut être mis sous traitement avec administration continue et conduisant à une espérance dépassant les 30 ans).

Globalement, ni le taux de croissance des cellules tumorales, ni le taux élevé de mutations n'est caractéristique d'un pronostic sombre comme on aurait pu s'y attendre. Le score de Gleason plus élevé et la suspicion de maladie métastatique chez le Patient P4 n'a pas tendance à assombrir le pronostic, mais simplement à imposer un début rapide du traitement. Nous remarquons ainsi que les jeux de paramètres qui répondent le mieux aux traitements intermittents sont ceux dont le micro-environnement se régénère vite ou qui y sont le moins sensibles. Les jeux J1, J2 et J3 du patient P1 par exemple ont des pronostics plus sombres, on peut ainsi supposer un organisme fatigué (par l'âge, la génétique et/ou un certain mode de vie). Au regard des résultats, un intérêt doit être apporté d'une part aux caractéristiques tumorales mais aussi, et principalement, au micro-environnement et à l'hôte qui le module. Plus globalement, une attention doit être portée à l'état général du patient dont les paramètres semblent être primordiaux pour déterminer d'une part le pronostic et d'autre part le choix du traitement.

3.4.7 Conclusion

Dans la grande majorité des cas, le cancer de la prostate est un adénocarcinome prostatique pouvant être détecté par un dosage sanguin du PSA produit exclusivement par les cellules des glandes prostatiques et les cellules épithéliales cancéreuses. Ce type de cancer est ainsi éligible aux traitements d'hormonothérapie abaissant le taux d'androgènes dans le sang. Bien qu'aux effets moins lourds que les chimiothérapies conventionnelles, ces traitements affectent notablement la qualité de vie et la robustesse, notamment la réserve fonctionnelle des patients; une utilisation intermittente pourrait avoir le bénéfice de rétablir une certaine qualité de vie et retarder l'apparition d'une fragilité par l'hormonothérapie prolongée. Mais l'administration intermittente des traitements d'hormonothérapie peut s'effectuer de nombreuses manières et certaines pourraient alors être plus délétères pour le patient qu'une administration continue. Dans cette optique, un modèle mathématique prédisant l'évolution du taux de PSA et prenant en compte différentes variables a été développé. Ce modèle prend en compte les deux types de cellules de l'adénocarcinome prostatique, soit les cellules androgéno-dépendantes et les éventuelles cellules androgéno-indépendantes. De plus, ce modèle suit l'évolution temporelle de la testostéronémie pouvant être affectée par les traitements. Enfin, ce modèle se distingue de ceux de la littérature par la prise en compte du micro-environnement rassemblant toutes les défenses que le corps met à disposition contre la croissance tumorale. Nous avons fait ici l'hypothèse que l'hôte, et donc son micro-environnement, peut être dégradé par les traitements d'hormonothérapie. Les paramètres du modèle peuvent être calculés grâce à un algorithme génétique *a posteriori* sur des suivis du taux de PSA de patient. Les jeux de paramètres obtenus par patient ne sont pas uniques, ainsi une même évolution du taux de PSA peut correspondre à différents cas de figure, au pronostic variable, et aux modes de traitements qui peuvent être totalement différents. Ainsi, avec ce modèle, la tumeur n'est plus caractérisée individuellement via un score de Gleason, un stade ou différents marqueurs mais est en lien avec l'hôte. La tumeur et l'hôte forment un système dynamique où les paramètres reflètent une évolution particulière. Les paramètres pourront être décidés *a priori* via une évaluation de certaines caractéristiques, non seulement de la tumeur mais aussi du patient. Ainsi, nous pourrions envisager de choisir les paramètres en fonction de critères classiques tels que le score de Gleason pour l'adénocarcinome prostatique mais aussi via la caractérisation du patient comme, par

exemple, une évaluation de ses fragilités cognitives et physique telles qu'elles sont évaluées en onco-gériatrie [87]. Toutes ses données obtenues permettraient alors d'attribuer des valeurs aux différents paramètres et d'obtenir ainsi une évolution individuelle de la maladie. Bien que nous ayons traité l'optimisation de traitements par analogue de la LHRH, ce modèle pourra être étendu à d'autres types de traitements tels que la chimiothérapie ou l'immunothérapie. Un tel système pourrait permettre ainsi d'individualiser les traitements et permettrait de personnaliser le traitement le plus adapté à chaque patient.

Bibliographie

- [1] Larousse médicale, 2006.
- [2] T. Seisen, M. Rouprêt, A. Faix et S. Droupy. La prostate : une glande au carrefour uro-génital. *Progrès en urologie*, (22), S2–S6, 2012.
- [3] J. E. McNeal. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate*, **2**, 35–49, 1981.
- [4] M. Elhilali et S. Hamdy. L’hyperplasie bénigne de la prostate : un survol des options de traitement. *Progrès en Urologie*, **2**, 949–970, 1992.
- [5] F. Bruyère, G. Cariou, J.-P. Boiteux, A. Hoznek, J.-P. Mignard, L. Escaravage, L. Bernard, A. Sotto, C.-J. Soussy, P. Coloby et le CIAFU. Prostatites aiguës. *Progrès en Urologie*, **18**(Suppl.1), S19–S23, 2008.
- [6] P-O. Bosset, A. de La Taille et M. Rouprêt. Cancer de la prostate. *Cours de médecine pour les ECN - Item 307(Item 156)*, 2013.
- [7] Haute Autorité de Santé. La prise en charge du cancer de la prostate. guide patient - affection de longue durée, 2010.
- [8] Haute Autorité de Santé. Cancer de la prostate : identification des facteurs de risque et pertinence d’un dépistage par dosage de l’antigène spécifique prostatique (PSA) de populations d’hommes à haut risque, 2012.
- [9] A. Belot, M. Velten, P. Grosclaude, N. Bossard, G. Launoy, L. Remontet, E. Benhamou, et L. Chérié-Challine. Estimation nationale de l’incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005. *Institut National de Veille Sanitaire*, 2008.
- [10] Institut national du cancer. La situation des cancers en France en 2010, 2010.
- [11] Institut national du cancer. La situation des cancers en France en 2011, 2011.
- [12] Haute Autorité de Santé. Dépistage du cancer de la prostate - analyse critique des articles issus des études ERSPC et PLCO publiés en mars 2009, 2010.
- [13] Inserm. Institut national de la santé et de la recherche médicale. cancer et environnement, 2008.
- [14] J. E. Damber et G. Aus. Prostate cancer. *Lancet*, **371**, 2008.
- [15] M. Etmnan, B. Takkouche et F. Caamano-Isorna. The role of tomato products and lycopenes in the prevention of prostate cancer : a meta-analysis of observational studies. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, **13**, 340–345, 2004.
- [16] National Cancer Institute. Prostate cancer prevention, 2010.
- [17] F. Desgrandchamps et L. Bastien. Nutrition, suppléments alimentaires et cancer de la prostate. *Progrès en Urologie*, **20**, 560–565, 2010.
- [18] A. J. Pantuck, J. T. Leppert, N. Zomorodian, W. Aronson, J. Hong, R. J. Barnard, N. Seeram, H. Liker, H. Wanf, R. Elashoff, D. Heber, M. Aviram, L. Ignarro et A. Bellgrun. Phase II study of pomegranate juice for men with rising prostate-specific antigen following surgery or radiation for prostate cancer. *Cancer research*, **12**, 4018–4026, 2006.
- [19] E. A. Klein, I. M. Thompson, S. M. Lippman, P. J. Goodman, D. Albanes, P. R. Taylor et C. Coltman. Select : the selenium and vitamin e cancer prevention trial : rationale and design. *Prostate Cancer Prostatic Diseases*, **3**, 145–151, 2000.
- [20] L. M. Schwartz H. G. Welch. Prostate-specific antigen levels in the united states : Implications of various de finitions for abnormal. *Journal of the National Cancer Institute*, **97**, 2005.

- [21] Société Française de Pathologie G. Fromont. Histoseminaire carrefour pathologie 2011. In *Difficultés d'interprétation des biopsies prostatiques*, 2011.
- [22] Haute Autorité de Santé Institut national du cancer. Cancer de la prostate. guide médecin, 2008.
- [23] Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer. Cancer de la prostate non métastatique, 2002.
- [24] A. Ouzzane, P. Nevoux, P. Colin, et A. Villers. Bases histopathologiques de la thérapie focale dans le cancer localisé de la prostate. *Progrès en Urologie - Formation médicale continue*, **20**(3), F96–F100, 2010.
- [25] H. Vierhapper, P. Nowotny et W. Waldhausl. Production rates of testosterone in patients with cushing's syndrome. *Metabolism*, **49**, 229–231, 2000.
- [26] J. Tostain, D. Rossi et P. M. Martin. Physiologie des androgènes chez l'homme adulte. *Progrès en Urologie*, **14**, 639–660, 2004.
- [27] K. R. Hess, G. R. Varadhachary, S. H. Taylor, W. Wei, M. N. Raber, R. Lenzi et J. L. Abbruzzese. Metastatic patterns in adenocarcinoma. *Cancer*, **106**, 1624–1633, 2006.
- [28] A. Méjean T. Lebre. Physiopathologie, diagnostic et prise en charge des métastases osseuses du cancer de prostate. *Progrès en Urologie*, **Suppl.7**, S349–S356, 2008.
- [29] P. N. Brawn. The dedifferentiation of prostate carcinoma. *Cancer*, **52**, 246–251, 1983.
- [30] C. Mazerolles. Perspectives 2007 en pathologie vésicale. cas 8. adénocarcinome d'origine prostatique envahissant la vessie. *Annales de pathologie*, **28**, 302–305, 2008.
- [31] F. Staerman et A. Villers. Tumeurs rares de prostate. *Progrès en urologie*, **10**, 35–54, 2000.
- [32] A. Dohan. Adénocarcinome ductal de la prostate, quatre ans de suivi. *Progrès en urologie*, **18**, 1093–1096, 2008.
- [33] V. Molinie, G.de Pinieux, T.Homs, et A.Vieillefond. Les tumeurs rares de la prostate. *Revue Française des Laboratoires*, **295**, 91–95, 1997.
- [34] C.Mazerolles et C. Chevreau. Tumeurs malignes rares de la prostate. *Bulletin du Cancer*, **94**(4), 44–49, 2007.
- [35] L. Salomon, D. Azria, C. Bastide, P. Beuzeboc, L. Cormier, F. Cornud, D. Eiss, P. Eschwège, N. Gashignard, C. Hennequin, V. Molinié, P. Mongiat Artus, J.-L. Moreau, Michel Péneau, M. Peyromaure, V. Ravery, X. Rebillard, P. Richaud, P. Rischmann, F. Rozet, F. Staerman, A. Villers, M. Soulié et les membres du comité de cancérologie de l'association française d'urologie. Recommandations en oncurologie 2010 : cancer de la prostate. *Progrès en Urologie*, **4**, 217–252, 2010.
- [36] D. F. Gleason. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemotherapy Reports*, **50**, 125–8, 1966.
- [37] A.V. D'Amico, R. Whittington, S. B. Malkowicz, D. Schultz, K. Blank, G. A. Broderick, J. E. Tomaszewski, A. A. Renshaw, I. Kaplan, C. J. Beard et A. Wein. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Journal of the American Medical Association*, **280**, 969–74, 1998.
- [38] J. Jegu, B. Tretarre, M. Velten, A.-V. Guizard, A. Danzon, A. Buemi, M. Colonna, A.-M. Kadi-Hanif, O. Ganry, F. Molinie, S. Bara, X. Rebillard et P. Grosclaude. Le cancer de la prostate en France en 2001 : état des pratiques et facteurs associés à la réalisation d'une prostatectomie totale. *Progrès en urologie*, **20**, 56–64, 2010.
- [39] Institut National du Cancer. Les traitements du cancer de la prostate, collection guides patients cancer info, novembre 2010.

- [40] S. Droupy. La dysfonction érectile après prostatectomie totale : quelle prise en charge? *Progrès en Urologie*, **19**(12), 893–896, 2009.
- [41] N. Mottet et J. Irani. Place de la surveillance active dans le cancer de la prostate : présentation du protocole français. *Progrès en Urologie - Formation médicale continue*, **18**(4), 12–16, 2008.
- [42] M. Soulié et al. Cancer de la prostate. *Progrès en Urologie*, **17**, 1159–1230, 2007.
- [43] J. L. Donovan, F. C. Hamdy, J. A. Lane, M. Mason, C. Metcalfe, E. Walsh, J. M. Blazeby, T. J. Peters, P. Holding, S. Bonnington, T. Lennon, L. Bradshaw, D. Cooper, P. Herbert, J. Howson, A. Jones, N. Lyons, E. Salter, P. Thompson, S. Tidball, J. Blaikie, C. Gray, P. Bollina, J. Catto, A. Doble, A. Doherty, D. Gillatt, R. Kockelbergh, H. Kynaston, A. Paul, P. Powell, S. Prescott, D. J. Rosario, E. Rowe, M. Davis, E. L. Turner, R. M. Martin et D. E. Neal. Patient-reported outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. *New England Journal of Medicine*, **375**(15), 1425–1437, 2016.
- [44] L. Boccon-Gibod, P. Richaud, P. Colobyc, C. Coulanged, S. Culinee, J. -L. Davin, M. Soulié et M. Zerbib. Cancer de la prostate et hormonothérapie : indications thérapeutiques de première ligne. *Progrès en Urologie*, **20**(6), 402–407, 2010.
- [45] P. Koivisto, J. Kononen, C. Palmberg, T. Tammela, E. Hyytinen, J. Isola, J. Trapman, K. Cleutjens, A. Noordzij, T. Visakorpi et O. P. Kallioniemi. Androgen receptor gene amplification : a possible molecular mechanism for androgen deprivation therapy failure in prostate cancer. *Cancer research*, **57**(2), 1997.
- [46] P. M. Martin, D. Rossi, X. Muracciole, C. Saussine, J. P. Raynaud et J. Tostain. Androgènes et prostate : aspects fondamentaux et cliniques. *Progrès en Urologie*, **14**, 751–768, 2004.
- [47] Z. Culig, A. Hobisch, M. V. Croanauer, C. Radmayr, J. Trapman, A. Hittmair, G. Bartsch et H. Klocker. Androgen receptor activation in prostatic tumor cell lines by insulin-like growth factor-i, keratinocyte growth factor and epidermal growth factor. *Cancer research*, **54**, 5474–5478, 1994.
- [48] A. Raffo, H. Perlman, M. W. Chen, M. L. Day, J. S. Streitman et R. Buttyan. Overexpression of bcl-2 protects prostate cancer cells from apoptosis in vitro and confers resistance to androgen depletion in vivo. *Cancer research*, **55**, 4438–4445, 1995.
- [49] N. Craft, C. Chhor, C. Tran, A. Belldegrun, J. DeKernion, O. N. Witte, J. Said, R. E. Reiter et C. L. Sawyers. Evidence for clonal outgrowth of androgen-independent prostate cancer cells from androgen-dependent tumors through a two-step process. *Cancer research*, **59**(19), 5030–5036, 1999.
- [50] E. T. Lam et T. W. Flaig. Upfront chemotherapy for metastatic prostate cancer. *Oncology*, **29**(12), 956–962, 2015.
- [51] A. Benchekroun, Y. Nouini, M. Zannoud, El. Hassan Kasmaoui, M. Jira et A. Iken. Carcinome à petites cellules de la prostate : à propos d'un cas. *Annales d'urologie*, **36**, 314–317, 2002.
- [52] R. Ayyathurai, F. Civantos, M. S. Soloway et M. Manoharan. Basal cell carcinoma of the prostate : current concepts. *British Journal of Urology International*, **99**, 1345–1349, 2007.
- [53] D. Sarma, T. Weilbaecher et T. Moon. Squamous cell carcinoma of prostate. *Urology*, **37**(3), 260–262, 1991.
- [54] A. Qarro, M. Najoui, A. Ammani, K. Bazine, J. Samir, F. Z. Guenoun, A. Beddouch, M. Lezrek et M. Alami. Sous type rare du cancer de prostate : Le carcinome sarcomatoïde. *African Journal of Urology*, **20**, 48–52, 2014.
- [55] G. Nicolaisen et R. Williams. Primary transitional cell carcinoma. *Urology*, **24**(6), 544–549, 1984.
- [56] D. Basraoui, N. Bentani, M. R. Hiroual, H. Jalal, N. Cherif idrissi el ganouni, M. Boukhari, Z. Dahami, O. Essadki, A. Ousehal et I. Sarf. Leiomyosarcome de la prostate : Neoplasie rare. *African Journal of Urology*, **18**, 61–65, 2012.

- [57] F. Dargent, P. Colombeau, F. Paraf, J. P. Dumas et P. Paulhac. Les tumeurs sarcomateuses de prostate : à propos de deux cas. *Progrès en Urologie*, **16**, 613–616, 2006.
- [58] H. Mawlawi, D. S. Ould Heamane, S. Ferlicot, R. Ples, L. Rocher, F. Giuliano, V. Izard, J. -C. Soufir, S. Droupy et G. Benoit. Tumeur phyllode de la prostate chez un homme de 28 ans. *Progrès en Urologie*, **17**, 1379–1381, 2007.
- [59] P. A. Humphrey. Angiosarcoma of the prostate. *The Journal of Urology*, **187**, 684–685, 2012.
- [60] C. Chargari, N. Gillion, M. Ghalibafian, V. Ribrag, T. Girinsky et N. Magné. Un cas rare de lymphome B diffus primitif de la prostate et revue de la littérature. *Cancer/Radiothérapie*, **13**, 69–71, 2009.
- [61] M. de Froment, L. Xerri et C. Coulange. Les lymphomes en urologie. *Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie*, **10**(4), 92–100, 2000.
- [62] A. Benchikh, El Fegoun, A. Villers, J.-L. Moreau, P. Richaud, X. Rebillard et P. Beuzeboc. PSA et suivi après traitement du cancer de la prostate. *Progrès en urologie*, **18**, 137–144, 2008.
- [63] R. Bonniol et M.-O. Timsit. Prise en charge des effets secondaires de l'hormonothérapie dans le traitement du cancer de prostate. *Progrès en urologie*, **22**, 881–885, 2012.
- [64] C. Leclercq, O. Bouchot, A.-R. Azzouzi, F. Joly, N. Miaadi, C. Pfister, S. Vincendeau et R. de Crevoisier. Hormonothérapie et risque cardiaque dans le traitement des cancers prostatiques. *Progrès en Urologie*, **22**(suppl. 2), S48–S54, 2012.
- [65] T. L. Jackson. A mathematical model of prostate tumor growth and androgen-independent relapse. *Discrete and Continuous Dynamical Systems - Series B*, **4**, 187–201, 2004.
- [66] T. L. Jackson. A mathematical investigation of the multiple pathways to recurrent prostate cancer : Comparison with experimental data. *Neoplasia*, **6**, 697–704, 2004.
- [67] J. S. Horoszewicz, S. S. Leong, E. Kawinski, J.P. Karr, H. Rosenthal, T. M. Chu, E. A. Mirand et G. P. Murphy. Lncap model of human prostatic carcinoma. *Cancer Research*, **43**(4), 1809–1818, 2004.
- [68] A. M. Ideta, G. Tanaka, T. Takeuchi et K. Aihara. A mathematical model of intermittent androgen suppression for prostate cancer. *Journal of Nonlinear Science*, **18**, 593–614, 2008.
- [69] H. V. Jain, S. K. Clinton, A. Bhinder et A. Friedman. Mathematical modeling of prostate cancer progression in response to androgen ablation therapy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **108**, 19701–19706, 2011.
- [70] Y. Hirata, G. Tanaka, N. Bruchovsky et K. Aihara. Mathematically modelling and controlling prostate cancer under intermittent hormone therapy. *Asian Journal of Andrology*, **14**, 270–277, 2012.
- [71] M. J. Bissell et W. C. Hines. Why don't we get more cancer? a proposed role of the microenvironment in restraining cancer progression. *Nature Medicine*, **17**, 320–329, 2011.
- [72] Elisabete Weiderpass. Lifestyle and cancer risk. *Journal of Preventive Medicine and Public Health*, **43**(6), 459–471, 2010.
- [73] P. Anand, A. B. Kunnumakara, C. Sundaram, K. B. Harikumar, S. T. Tharakan, O. S. Lai, B. Sung et B. B. Aggarwal. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharmaceutical Research*, **25**(9), 2097–2116, 2008.
- [74] E. M. V. Reiche, S. O. Nunes et H. K. Morimoto. Stress, depression, the immune system, and cancer. *The Lancet Oncology*, **5**, 617–625, 2004.
- [75] G. F. Carvalhal, S. N. Daudi, D. Kan, D. Mondo, K. A. Roehl, S. Loeb, et W. J. Catalona. Correlation between serum PSA and cancer volume in prostate glands of different sizes. *Urology*, **76**(5), 2010.

- [76] M. Peyromaure, X. Rebillard, A. Ruffion, L. Salomon, A. Villers et M. Souliee. Évolution de la testostéronémie chez les patients traités par hormonothérapie pour un cancer prostatique. *Progrès en urologie*, **18**, 2–8, 2008.
- [77] E. Montecino-Rodriguez, B. Berent-Maoz et K. Dorshkind. Causes, consequences, and reversal of immune system aging. *The Journal of Clinical Investigation*, **123**(3), 958–695, 2013.
- [78] R. Verma, V. Gupta, J. Singh, M. Verma, G. Gupta, S. Gupta, R. Sen, et Megha Ralli. Significance of p53 and ki-67 expression in prostate cancer. *Urology Annals*, **7**(4), 488–493, 2015.
- [79] P. A. Humphrey. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Modern Pathology*, **17**, 292–306, 2004.
- [80] A. Mortezavi, S. Salemi, N. J. Rupp, J. H. Rüschoff, T. Hermanns, C. Poyet, M. Randazzo, H. U. Simon, H. Moch, T. Sulser, P. Wild et D. Eberli. Negative lc3b immunoreactivity in cancer cells is an independent prognostic predictor of prostate cancer specific death. *Oncotarget*, **8**(19), 31765–31774, 2017.
- [81] R. R. Berges, J. Vukanovic, J. I. Epstein, M. CarMichel, L. Cisek, D. E. Johnson, R. W. Veltri, P. C. Walsh et J. T. Isaacs. Implication of cell kinetic changes during the progression of human prostatic cancer. *Clinical Cancer Ressearch*, **1**(5), 473–480, 1995.
- [82] H. Gevensleben, D. Dietrich, C. Golletz, S. Steiner, M. Jung, T. Thiesler, M. Majores, J. Stein, B. Uhl, S. Müller, J. Ellinger, C. Stephan, K. Jung, P. Brossart et G. Kristiansen. The immune checkpoint regulator pd-1l is highly expressed in aggressive primary prostate cancer. *Clinical Cancer Ressearch*, **22**(8), 1969–1977, 2016.
- [83] J. Kerr, C. Anderson et S. M. Lippman. Physical activity, sedentary behaviour, diet, and cancer : an update and emerging new evidence. *The Lancet Oncology*, **18**(8), 457–471, 2017.
- [84] J. C. Brown, M. O. Harhay et M. N. Harhay. The prognostic importance of frailty in cancer survivors. *Journal of the American Geriatrics Society*, **63**(12), 2538–2543, 2015.
- [85] A. Lucia et M. Ramírez. Muscling In on Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **375**(9), 892–894, 2016.
- [86] L. Pedersen, M. Idorn, G. H. Olofsson, B. Lauenborg, I. Nookaew, R. H. Hansen, H. H. Johannesen, J. C. Becker, K. S. Pedersen, C. Dethlefsen, J. Nielsen, J. Gehl, B. K. Pedersen, P. Thor Straten et P. Hojman. Voluntary running suppresses tumor growth through epinephrine- and il-6-dependent nk cell mobilization and redistribution. *Cell Metabolism*, **23**(3), 554–562, 2016.
- [87] G. M. Savva, O. A. Donoghue, F. Horgan, C. O'Regan, H. Cronin, et R. A. Kenny. Using timed up-and-go to identify frail members of the older population. *Journals of Gerontology : MEDICAL SCIENCES*, **68**(4), 441–446, 2013.

Chapitre 4

Modélisation spatiale de la croissance tumorale

4.1 Introduction

L'évolution de la croissance tumorale est régie par les interactions entre les différents types cellulaires présents au niveau du site tumoral [1, 2]. Les observations cliniques révèlent que cette croissance peut être très différente d'un patient à l'autre pour un même cancer. La manière dont le corps réagit face à la croissance tumorale ou au traitement est unique. En effet, le patient peut présenter une symptomatologie propre telle que la fatigue, l'angoisse, la perte de poids, certains effets secondaires liés aux traitements, ou encore l'apparition de syndromes para-néoplasiques. Tous ces phénomènes résultent d'une interaction entre différents acteurs au sein du site tumoral, ce qui a pour conséquence une évolution particulière de la tumeur. Récemment, par exemple, il a été montré que le suivi d'un cancer du poumon reposant uniquement sur l'apparition de certains symptômes pouvait permettre de détecter la rechute [3]. Comprendre ces interactions est donc primordial afin de pouvoir reproduire l'évolution d'une tumeur chez un patient donné. De nombreux modèles utilisent des équations différentielles ordinaires pour la description temporelle de ces interactions. Ces modèles peuvent incorporer le système immunitaire [4], les différents types de traitements tels que la radiothérapie, les chimiothérapies ou les immunothérapies afin de voir leurs influences sur la croissance tumorale [5, 6, 7]. Ils permettent ainsi de reproduire certains comportements biologiques. Toutefois ces modèles ne peuvent être utilisés d'emblée pour prédire la croissance spatiale d'une tumeur et l'hétérogénéité du milieu dans lequel elle évolue.

Aussi, des modèles spatiaux ont été créés spécifiquement pour reproduire la croissance d'une tumeur (cf. Chapitre 2). Ces modèles peuvent être construits soit, à l'échelle cellulaire, ils utilisent dans ce cas principalement des méthodes discrètes avec une représentation explicite des cellules, soit à l'échelle tissulaire et ils utilisent alors majoritairement des équations différentielles.

Pour nos modélisation, nous utilisons comme point de départ le système d'équations différentielles ordinaires introduit par De pillis et Radunskaya [8], décrivant une croissance tumorale sans traitement et prenant en compte les interactions entre les cellules hôtes, les cellules immunitaires actives de type lymphocytes cytotoxiques et les cellules tumorales. Notre modèle s'est enrichi pour prendre en compte différents processus biologiques ayant une influence sur la croissance tumorale. L'objectif est de simuler la croissance tumorale vasculaire dans un plan de coupe d'un organe, c'est-à-dire dans un espace à deux dimensions spatiales. Pour cela, nous avons considéré différents types de cellules hôtes, la vascularisation pré-existante spécifique à un organe et ajouté des états de quiescence aux cellules tumorales ainsi que la nécrose par anoxie, et la néoangiogénèse.

4.2 Modèle avasculaire

4.2.1 Les équations du modèle

Ce système considère une population x de cellules hôtes, une population y de cellules immunitaires actives, et une population z_p de cellules tumorales. Les cellules hôtes constituent le tissu d'un organe donné. Les cellules immunitaires sont des lymphocytes cytotoxiques qui ont la capacité de lyser les cellules tumorales. Les cellules tumorales sont les constituantes de la tumeur et elles interagissent avec les trois autres types cellulaires. L'ensemble de ces interactions est décrit par le système de trois équations [8]

$$\begin{cases} \dot{x} &= \rho_x x(1-x) - \alpha_{xp} x z_p \\ \dot{y} &= \frac{\rho_y y z_p}{1+z_p} - \alpha_{yp} y z_p - \delta_y y \\ \dot{z}_p &= \rho_p z_p(1-z_p) - \alpha_{px} z_p x - \alpha_{py} z_p y \end{cases} \quad (4.1)$$

où

- ρ_x est le taux de croissance des cellules hôtes ;
- ρ_y est le taux de croissance des cellules immunitaires effectrices ;
- ρ_p est le taux de croissance des cellules tumorales prolifération ;
- α_{xp} est le taux de mortalité des cellules hôtes par les cellules tumorales ;
- α_{yp} est le taux d'inhibition des cellules immunitaires effectrices par les cellules tumorales ;
- α_{px} est le taux de mortalité des cellules tumorales par les cellules hôtes ;
- α_{py} est le taux de mortalité des cellules tumorales par les cellules immunitaires effectrices et
- δ_y est le taux de mortalité naturelle des cellules immunitaires effectrices.

Le système est adimensionnel de telle manière que toutes les populations cellulaires soient comprises dans l'intervalle unité (une population égale à la valeur 1 sature le site à sa capacité biotique). En l'absence de toute interaction entre cellules, les cellules hôtes et tumorales suivent une croissance logistique dépendant respectivement des paramètres ρ_x et ρ_p . Les cellules hôtes et tumorales sont en compétition pour l'espace, ainsi elles s'influencent négativement. Ceci est modélisé par les termes de couplage négatifs $-\alpha_{xp} x z_p$ dans l'équation des cellules hôtes et $-\alpha_{px} z_p x$ dans l'équation des cellules tumorales. Des termes similaires sont utilisés pour modéliser la compétition qui existe entre les cellules immunitaires effectrices et tumorales. La croissance des cellules immunitaires effectrices suit une fonction Holling de type II de la forme $\frac{\rho_y y z_p}{1+z_p}$. C'est donc la présence des cellules tumorales qui permet la prolifération des cellules immunitaires. Inversement, en l'absence de cellules tumorales, la population de cellules immunitaires effectrices reste nulle. Les cellules immunitaires du système adaptatif (lymphocytes T8 et T4 majoritairement) sont recrutées dans les nœuds lymphatiques par les cellules dendritiques provenant du site tumoral et ayant phagocytés des antigènes tumoraux afin de les présenter et d'activer la migration des lymphocytes vers le site tumoral. Par conséquent, ρ_y est le taux de croissance des cellules immunitaires effectrices au niveau du site tumoral, une fois leur activation par des cellules dendritiques effectuée. Les termes de couplages ρ_y et α_{yp} entre cellules immunitaires et tumorales peuvent être positifs : dans ces conditions, selon Hodge et Arthur, l'interaction entre les deux populations avec un terme positif $\frac{\rho_y y z_p}{1+z_p} - \alpha_{yp} y z_p$ avec des valeurs appropriées des paramètres) et un terme négatif ($-\alpha_{py} z_p y$) correspond à du contramensalisme (deux populations avec des effets négatives l'une sur l'autre) [9]. Sans cellule tumorale, la population de cellule immunitaire active reste nulle.

4.2.2 Influence des cellules hôtes sur la croissance tumorale

Le système (4.1) est très intéressant pour reproduire certains phénomènes biologiques observés en clinique [1]. Il a conduit, entre autres, à la création d'un nouveau protocole de suivi chez les patients atteints de cancer du poumon en rémission en permettant de prédire de manière efficace la récurrence [3]. Récemment, une publication de Tomassetti et Volgelstein montrait le rôle du hasard dans l'évolution tumorale [10, 11]. Se reposant sur des observations épidémiologiques portant sur l'incidence des cancers et sur des évaluations du nombre de divisions cellulaires par tissu, les auteurs montrent une corrélation entre l'incidence d'un type de cancer particulier et son nombre de divisions. En d'autres termes, plus un organe possède un taux de renouvellement rapide, plus celui-ci est enclin à développer une tumeur cancéreuse. Pour expliquer ce phénomène, les auteurs expliquent l'importance des mutations somatiques aléatoires qui surviennent naturellement au niveau de l'ADN lors de sa réplication. Bien qu'il soit indéniable que des mutations apparaissent lors de la réplication de l'ADN, celles-ci ne peuvent expliquer à elles seules l'émergence d'un cancer [12]. La première remarque est que cette hypothèse écarte le rôle du micro-environnement et sous-entend que toutes cellules mutantes ont une même probabilité de former une tumeur cancéreuse. Ceci contredit certaines études montrant l'importance du micro-environnement et démontrant que seule une part infime des cellules tumorales peut initier un cancer [13, 14] : en effet, les interactions entre les cellules tumorales et le micro-environnement composés de nombreux types cellulaires (fibroblastes, systèmes immunitaires inné et acquis, cellules épithéliales, etc.) peuvent inverser le phénotype malin de ces cellules ou les détruire [15, 16]. Il peut donc exister des colonies de cellules tumorales qui régressent, se stabilisent ou croissent de manière extrêmement lente par rapport à l'espérance de vie. De plus, en considérant l'hypothèse de Tomassetti et Volgelstein selon laquelle plus un tissu a de cellules et se renouvelle rapidement, plus le risque de cancer est grand, il n'est pas possible d'expliquer que certains mammifères possédant un nombre de cellules et une espérance de vie plus grands que l'être humain soient en fait peu sujet au cancer [17]. Ainsi, par exemple, les baleines boréales possèdent environ 1000 fois plus de cellules que l'être humain, une longévité de plus 200 ans et ne sont que très peu touchées par le cancer [18]. L'étude de ces animaux a permis de mettre en évidence l'acquisition particulière d'un phénotype anti-oncogène basé sur un protéome intra-cellulaire et un système immunitaire particulièrement efficace. En fait, seulement 10% des cancers chez l'être humain peuvent être expliqués par des faits héréditaires dont les plus courants sont ceux du sein, du colon, ou de la prostate [19]. Les gènes mutés correspondant à ces cancers codent notamment des protéines réparatrices de l'ADN dont les plus connues sont les protéines BRCA 1 et 2 des gènes homonymes et concernent, entre autres, les cancers du sein et des ovaires. Ainsi, l'hérédité, pour laquelle on peut effectivement parler de «mauvaise chance» car on ne peut agir de manière préventive, est seulement l'une des composantes de la cancérogénèse. Le fait d'avoir des cellules mutantes n'est pas la composante la plus importante pour déclencher une tumeur croissante mais ce serait plutôt l'état du tissu dans laquelle les cellules mutantes prospèrent, c'est-à-dire la nature des interactions entre cellules hôtes et cellules tumorales. Ainsi, la barrière biologique qui s'oppose à la croissance tumorale et qui est la résultante de l'ensemble des processus biologiques au sein du tissu est l'élément clef dans le développement tumoral. La force de cette barrière dépend seulement en partie de l'héritage génétique ; elle est principalement affectée par la qualité du micro-environnement. Ainsi, tout ce qui affecte la qualité du micro-environnement tel que le tabagisme, l'activité physique, l'obésité, la consommation d'alcool, etc., agit de manière positive ou négative sur cette barrière [20].

Tous les tissus ne sont pas exposés aux mêmes facteurs externes et de la même manière. Ceci pourrait aussi expliquer pourquoi certains cancers sont plus dépendants des facteurs externes que d'autres. Par exemple, le tabac et l'alcool sont associés à de multiples cancers tels que ceux des poumons, des voies aéro-digestives supérieures ou de la langue [21]. Cependant les facteurs environnementaux ne peuvent expliquer toutes les différences observées des risques de cancers par organe [10]. Les facteurs externes doivent avoir une contribu-

tion à la probabilité d'avoir un cancer au cours de la vie puisque la plupart d'entre eux pourrait être réduite en changeant de mode de vie, de comportement et/ou en limitant les risques environnementaux. Il alors intéressant de vérifier si le risque de contracter un cancer dépend de la régénération tissulaire, en d'autres termes, du taux de croissance des cellules hôtes.

Dans le but d'étudier le lien entre taux de croissance des cellules hôtes et probabilité d'avoir une tumeur cancéreuse, nous utilisons la modèle (4.1) décrivant les différentes interactions entre cellules hôtes, tumorales et immunitaires. Il existe plusieurs dynamiques possibles pour des jeux de paramètres différents. Afin de différencier quelle dynamique donnera une colonie de cellules tumorales ou bien une tumeur croissante, il s'avère utile de prendre en compte, l'évolution de la croissance tumorale sur un tissu composé par un ensemble de sites au lieu d'un unique site. Ainsi, pour prendre en compte la propagation spatiale de la tumeur, le système d'équations est modifié afin d'y incorporer la diffusion des cellules tumorales. Au site S_{ij} , les trois populations sont ainsi gouvernées par le système d'équations différentielles

$$\begin{cases} \dot{x}_{ij} &= \rho_x x_{ij}(1 - x_{ij}) - \alpha_{xz} x_{ij} z_{ij} \\ \dot{y}_{ij} &= \frac{\rho_y y_{ij} z_{ij}}{1 + z_{ij}} - \alpha_{yz} y_{ij} z_{ij} - \delta_y y_{ij} \\ \dot{z}_{ij} &= \rho_z z_{ij}(1 - z_{ij}) - \alpha_{zx} x_{ij} z_{ij} - \alpha_{zy} z_{ij} y_{ij} - \nabla \cdot (K \cdot \nabla z), \end{cases} \quad (4.2)$$

où $\nabla \cdot (K \cdot \nabla z)$ décrit la diffusion des cellules tumorales d'un site à l'autre lorsque la population correspondante dépasse un certain seuil. Nos sites tumoraux sont localisés dans un plan bidimensionnel. Chaque site est un carré de côté $\eta = 100 \mu\text{m}$. Notre tissu bidimensionnel est ainsi un carré composé de 10×10 sites représentant une surface de 1 mm^2 . Chaque site S_{ij} a huit voisins désignés selon N, S, O, E, NE, NO, SE, et SO, où N correspond au nord, S au sud, O à l'ouest et E à l'est. La population de cellules hôtes située au nord-ouest est ainsi notée x_{ik}^{NE} . La diffusion des cellules tumorales est gouvernée par un Laplacien isotrope (comme dans [22]) donné par

$$\nabla \cdot (K \nabla z) = \mathcal{H}(z_{ij} - 0.99) K \sum_k \left(\frac{z_{ij}^k - z_{ij}}{\beta_k \eta^2} \right), \quad (4.3)$$

où z_{ij}^k avec $k = \{N, S, E, O, NE, NO, SE, SO\}$ désigne la densité de cellule tumorale au site S_{ij}^k et les coefficients β_k sont respectivement $\{2, 2, 2, 2, 4, 4, 4, 4\}$. Par exemple, z_{ij}^{NE} correspond à la densité de cellules tumorales localisées au Nord-Est du site S_{ij} , c'est-à-dire au site $S_{i+1, j+1}$. Pour toutes nos simulations, nous utilisons le coefficient de diffusion $K = 10^{-10}$.

Nous considérons que les taux de mutations endogènes des cellules humaines est le même pour tous les tissus. L'apparition des cellules mutantes est ainsi nécessaire mais n'est pas un facteur clef dans l'apparition des tumeurs croissantes. Ainsi, nous initialisons le site central ($i=5$ et $j=5$) à $t=0$ de telle manière qu'il contienne une petite colonie de cellules tumorales, soit $x_{5,5}(0) = 0,6$, $y_{5,5}(0) = 0,1$, et $z_{5,5}(0) = 0,2$. Dans tous les autres sites, au temps $t = 0$, la population y_{ij} de cellules immunitaires effectrices est nulle puis qu'aucune cellule tumorale n'est présente. Ces sites ne sont ainsi peuplés que de cellules hôtes. Les conditions initiales pour ces sites S_{ij} ($i \neq 5$ et $j \neq 5$) sont donc $x_{ij}(0) = 1,0$, $y_{ij}(0) = 0$, et $z_{ij}(0) = 0$. Si des cellules tumorales se propagent à l'instant $t > 0$ dans l'un des sites voisins, la population y_{ij} de ce site est mise à une valeur non-nulle ($y_{ij}^k(t) = 0,1$ pour $k = \{N, S, O, E\}$ et $y_{ij}^k(t) = 0,05$ pour $k = \{NE, NO, SE, SO\}$). Le taux de croissance ρ_x des cellules hôtes est directement relié au nombre de divisions des cellules souches, soit le taux de régénération de l'organe. Chaque tissu a un taux de régénération différent : par exemple l'os a un taux de régénération très faible tandis que le foie a un important taux de régénération. Ainsi, en accord avec les données de Tomasetti et Volgenstein, la probabilité de détecter une tumeur dépend donc, dans notre modèle, du paramètre ρ_x . Nous initialisons le taux de croissance ρ_z des cellules tumorales à une valeur toujours

supérieure à celle du taux de croissance des cellules hôtes, comme c'est le cas biologiquement [23, 22]. Nous prenons ainsi $\rho_z = 2\rho_x$. De plus, parmi les paramètres, δ_i est considéré comme constant d'un patient à l'autre [24, 25]. Enfin, il a été montré que le paramètre α_{zy} n'a pas d'influence sur la dynamique; il est ainsi conservé à sa valeur par défaut. Les quatre autres paramètres peuvent être séparés en deux groupes; ρ_y et α_{zx} contribuent à réduire la population tumorale, ils s'opposent à la croissance tumorale en la ralentissant et participent ainsi à la barrière biologique et, d'autre part, α_{xz} et α_{yz} contribuent à la prolifération tumorale en inhibant les cellules immunitaires et en réduisant la force de la barrière. La valeur ou l'intervalle de valeurs des paramètres sont reportées tableau 4.1. Les quatre paramètres α_{xz} , α_{yz} , α_{zx} et ρ_y sont variés en utilisant 10 valeurs équidistribuées sur les intervalles de valeurs reportés tableau 4.1. Nous créons ainsi 10 000 états tissulaires différents qui seront étudiés pour chaque valeur de ρ_x .

Nos simulations utilisant 100 copies du modèle (4.2) sont effectuées en utilisant un schéma de Runge-Kutta d'ordre 4 pour 50000 pas de temps ($dt = 5 \cdot 10^{-2}$ unité arbitraire de temps). La durée des simulations est suffisamment longue pour permettre une croissance tumorale suffisamment avancée (détectable) à condition que le jeu de paramètres permette une diffusion des cellules tumorales. Afin de déterminer si la croissance tumorale a bien lieu, nous avons vérifié la présence de cellules tumorales dans le site $S_{8,5}$, c'est-à-dire si $z_{8,5}(50000) \neq 0$, situé à une distance de 300 μm du site initial. Avec 10 000 patients différents simulés dans notre cohorte, nous pouvons détecter au maximum 10000 tumeurs en croissance pour chaque valeur du taux de croissance ρ_x des cellules hôtes, c'est-à-dire pour chaque organe. La probabilité P_{gt} d'avoir une tumeur croissante est ainsi donnée par le nombre de jeux de paramètres $(\alpha_{xz}, \rho_y, \alpha_{yz}, \alpha_{zx})$ conduisant à une tumeur croissante divisé par 10000. Cette probabilité a été calculée pour chaque valeur du paramètre ρ_x (variant de 0 à 1 par pas de $d\rho_x = 0,05$). En traçant la probabilité P_{gt} en fonction du taux de croissance ρ_x (Fig. 4.1), nous mettons en évidence que la probabilité P_{gt} est significativement corrélée ($r = 0,99$, $p < 10^{-6}$) au taux de croissance ρ_x . Cette courbe montre que plus la vitesse de régénération du tissu est élevée, plus la probabilité d'avoir une tumeur croissante est élevée, et inversement. Ceci revient à dire qu'il existe une corrélation entre le nombre de divisions de cellules souches et le risque d'avoir un cancer au cours de la vie, ce qui correspond bien aux données de Tomasetti et Vogelstein. Ainsi, notre modèle est valide du point de vue des observations de ces deux auteurs. Toutefois, l'ensemble de notre démarche repose sur un paradigme radicalement opposé.

TABLE 4.1 – Valeurs des paramètres du modèle (4.2) utilisées dans nos simulations.

Symbole	Valeur (ou intervalle)	Défaut
ρ_x	[0; 1]	0.518
ρ_y	[0.1; 6]	4.5
ρ_z	$2\rho_x$	1.0
α_{xz}	[0.5; 2]	1.5
α_{yz}	[0.1; 3.5]	0.2
α_{zx}	[0.5; 2]	1.0
α_{zy}	2.5	2.5
δ_y	0.5	0.5

Avec un modèle purement déterministe, nous avons été capables de montrer que le risque durant la vie de présenter un cancer est fortement corrélé avec le nombre total de divisions de cellules saines. Néanmoins, contrairement à ce que Tomasetti et Volgenstein ont proposé, les mutations génétiques aléatoires durant la réplication de l'ADN ne jouent pas un rôle majeur sur l'apparition des cancers. Dans notre approche, nous considérons une population initiale de cellules tumorales. Ainsi, la corrélation que nous obtenons entre la probabilité d'avoir une tumeur en croissance et le taux de croissance des cellules hôtes résulte de la variation

dans les valeurs des paramètres du modèle décrivant la variabilité inter-patient reliée aux interactions que les cellules tumorales ont avec le micro-environnement proche. Par exemple, le plus petit taux de croissance ρ_x (0,15) des cellules hôtes pour laquelle le nombre détecté de tumeur en croissance est non nul devrait correspondre à l'ostéosarcome du pelvis dans l'article de Tomassetti et Volgenstein, et le plus grand ($\rho_x = 1$) au cancer à cellules basales. Cela montre que les variations dans les probabilités pour obtenir une tumeur en croissance peuvent pleinement s'expliquer par l'état du tissu source pouvant être majoritairement affecté par le mode de vie et les facteurs externes. La modification du système en incorporant la diffusion des cellules tumorales a été réalisée pour permettre de prendre en compte la propagation des cellules [26]. Nos simulations montrent clairement que l'état tissulaire en contact avec la tumeur est prépondérant pour son évolution. En sachant que l'état de ce tissu n'est relié qu'à 10% à l'hérédité, le mode de vie et les facteurs externes comme la qualité de l'air, les conditions de travail, la qualité du sommeil ou l'exercice physique, influencent donc majoritairement l'état du tissu. Le fonctionnement optimal du corps avec ses propriétés génétiques est principalement gouverné par le mode de vie. Par exemple, l'obésité induit un haut taux d'acides gras saturés dans le sang promouvant l'inflammation et la production d'IGF-1. Une telle spécificité a une action directe sur les interactions des cellules immunitaires et des cellules hôtes avec la tumeur, en favorisant la croissance tumorale. Nous pourrions mentionner aussi l'exercice physique renforçant via des mécanismes complexes, le système immunitaire ou encore le tabagisme et de l'alcoolisme qui à l'inverse, promeuvent l'inflammation et ont une action directe sur la dégradation de l'état tissulaire. Ainsi, la prévention recommandant l'adoption d'un mode de vie sain et physiologique apparaît comme une évidence afin de réduire la proportion de cancers dans la population. Pour une étude plus approfondie voir l'article donné dans l'Annexe A.

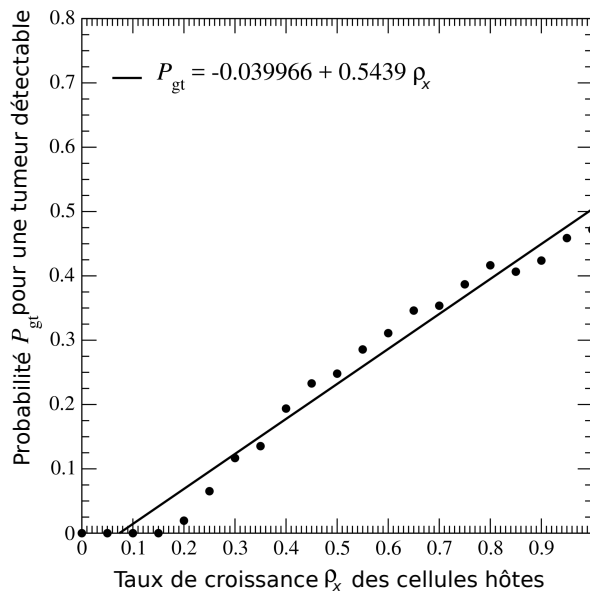


FIGURE 4.1 – Relation entre le probabilité P_{gt} pour détecter une tumeur croissante après 50000 unités arbitraires de temps et le taux de croissance ρ_x des cellules hôtes.

4.3 Modèle spatial de croissance tumorale

La croissance tumorale est liée non seulement à sa nature mais aussi à l'environnement dans lequel elle apparaît. L'environnement fait référence ici à deux composantes. La première correspond à l'organe dans lequel la tumeur va croître et se confronter aux différentes structures anatomiques qui l'entourent telles que

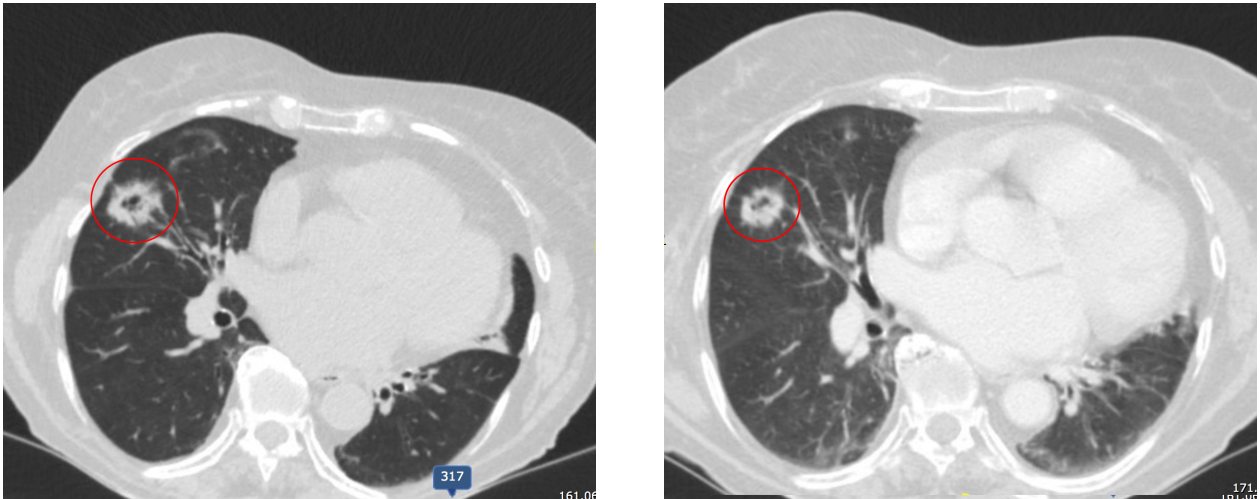


FIGURE 4.2 – Exemples de barrières s’opposant à la progression tumorale. Comparaison de l’évolution tumorale sans traitement d’un carcinome épidermoïde bronchique entre mars 2014 et juin 2015 chez une femme. La dynamique mis en place entre cellules immunitaires, hôtes et tumorales permet la maîtrise de la croissance tumorale puisque la tumeur ne progresse pas.

les fascias ou les structures osseuses. La seconde correspond à l’individu qui se défend plus ou moins contre la croissance tumorale, ce qui se traduit par ce qui est appelé les barrières contre la progression tumorale (Figure 4.2) [2, 27]. Afin de reproduire la croissance des tumeurs observées lors d’examens cliniques, avec toutes leurs spécificités, il va être essentiel de considérer les différentes composantes du tissu hôte. Dans un premier temps, la dynamique des tissus hôtes en contact avec la tumeur sera détaillée et mise en équations. Les tissus hôtes font référence à tous les tissus non pathologiques préexistants à la croissance tumorale dans le corps. Ils comprennent les différents tissus qui composent les organes tels que les vaisseaux sanguins ou les os. Dans un second temps, seront introduits les processus liés à la croissance tumorale tels que l’évolution de l’état des cellules cancéreuses ou la néoangiogénèse.

4.3.1 Les tissus hôtes

Dans notre modèle, les tissus hôtes font référence uniquement aux tissus épithéliaux et conjonctifs et excluent non seulement le réseau vasculaire traité spécifiquement en raison de ses caractéristiques mais aussi les cellules immunitaires actives en raison de ses interactions particulières avec la tumeur. Le terme de tissu hôte employé à la place de cellule permet d’englober plusieurs types cellulaires présents dans le tissu. De plus, afin de simplifier notre modèle, certains tissus disposant de caractéristiques mécaniques proches telles que les épithéliums et les tissus conjonctifs sous-jacents aux épithéliums sont assimilés à un seul et même tissu hôte caractérisé par un unique jeu de valeurs des paramètres. Ces tissus hôtes peuvent regrouper différents types cellulaires tels que les fibroblastes, les cellules de l’épithélium, les cellules adipeuses, les cellules musculaires lisses, des neurones ou encore les cellules basales et les éventuelles cellules souches. En plus des cellules, les tissus sont composés par de la matrice extracellulaire et une membrane basale sur laquelle reposent les cellules épithéliales : ce sont deux structures importantes que les cellules tumorales ont la nécessité de dégrader afin de proliférer. Afin de rendre la croissance tumorale équivalente à une évolution cliniquement observée chez un patient, il est nécessaire de différencier les tissus avec lesquelles la tumeur va interagir au cours de sa progression spatiale. Il est donc important de considérer une multiplicité de tissus hôtes répartis dans le

domaine spatial et non pas un seul type. En effet, toutes les tumeurs ne réagissent pas de la même manière aux différents tissus hôte qui les entourent. Ainsi, par exemple, l'évolution d'une tumeur pulmonaire près d'une côte ou d'une vertèbre peut être soit freinée par le tissu osseux ou, au contraire, avoir une affinité particulière créant ainsi une tumeur ostéolytique se propageant facilement dans le tissu osseux. Pour pouvoir potentiellement prendre en compte ces différents phénomènes, la population de cellules hôtes est décomposée en plusieurs composantes x_i où l'indice $i \in \mathbb{N}$ désigne un tissu donné. Par exemple, x_1 modélise le tissu pulmonaire d'un poumon et x_2 le tissu osseux. En combinant les n populations x_i de cellules hôtes et la population z des cellules tumorales, nous obtenons le système d'interaction suivant

$$\begin{cases} \dot{x}_i &= \rho_{x_i} x_i (1 - x_i) - \alpha_{x_i z} x_i z \quad (i \in [1; n]) \\ \dot{z} &= \rho_z z (1 - z) - \sum_{i=1}^n \alpha_{z x_i} z x_i \end{cases} \quad (4.4)$$

où $-\alpha_{z x_i}$ est le taux de mortalité des cellules tumorales par le tissu x_i et $\alpha_{x_i z}$ est le taux de destruction du tissu hôte x_i par les cellules tumorales z . Ces paramètres dépendent d'une part du tissu considéré et d'autre part des caractéristiques tumorales comme une certaine affinité ou non pour un tissu donné.

4.3.2 Les vaisseaux sanguins

La microcirculation est définie de manière arbitraire comme étant réalisée par des vaisseaux sanguins ne dépassant pas $100 \mu\text{m}$ ¹ de diamètre et ayant pour fonction d'assurer les échanges gazeux et les apports en nutriments nécessaires aux cellules. La microvascularisation est composée d'artérioles, de capillaires et de veinules [28]. Les artérioles se ramifient pour atteindre des diamètres compris entre 10 et 20 μm ; elles régulent le débit et donc l'apport en nutriments et en oxygène au tissu, notamment en modulant leurs diamètres grâce à leurs muscles lisses périphériques qui peuvent se contracter ou se relâcher sous l'effet du système nerveux sympathique [28]. Les capillaires ont un diamètre variant de 8 à 10 μm [28]. Le réseau de capillaires est variable d'un organe à l'autre en termes d'architecture et de densité. La densité capillaire est l'un des paramètres agissant sur la pression partielle en dioxygène extra-cellulaire. Ainsi, plus la densité est élevée et plus la pression partielle en dioxygène est élevée, et inversement. Enfin, les veinules, faisant suite aux capillaires collectent le sang appauvri en dioxygène et enrichi en dioxyde de carbone vers les veines [28]. Dans un souci d'optimisation, les vaisseaux sanguins sont représentés soit de manière continue, soit de manière discrète selon leur diamètre. Ainsi les vaisseaux dont le diamètre est inférieur à 100 μm sont représentés de manière continue : ils correspondent aux vaisseaux capillaires et aux artérioles, tandis que les vaisseaux de diamètre supérieur à 100 μm , c'est-à-dire les artères, sont représentés de manière discrète.

Afin de prendre en compte les variations de perfusion en oxygène provoquant les phénomènes d'hypoxie ou de nécrose, une équation incorporant la densité c en capillaires est ajoutée au système. Cette équation est donnée par

$$\dot{c} = -\alpha_{cpq}(z_p + z_q) \quad (4.5)$$

où α_{cpq} est le taux de dégradation par les populations z_p et z_q respectivement de cellules tumorales proliférantes et quiescentes. La densité en capillaires en l'absence de pathologie ou de traumatisme peut être considérée comme constante, soit $\dot{c} = 0$. En effet, la durée de renouvellement des cellules endothéliales composant les vaisseaux sanguins est la plus stable de tout l'organisme et est estimée à 1000 jours, ce qui permet de considérer leur densité comme quasi-constante au cours d'une progression tumorale. En revanche, en cas de croissance tumorale, les vaisseaux capillaires peuvent être dégradés. Le terme α_{cpq} traduit une dégradation mécanique produite par la pression oncotique induite par la tumeur sur les parois des vaisseaux capillaires.

1. Cette valeur peut varier selon les auteurs [28].

Aux capillaires sanguins et aux artérioles, nous avons ajouté au site tumoral les artères. Plus grosses que les capillaires, celles-ci sont représentées de manière discrète sur le maillage. Leur évolution est gouvernée par

$$\dot{a} = -\alpha_{apq}(z_p + z_q) \quad (4.6)$$

où α_{apq} est le taux de dégradation par les cellules tumorales proliférantes et quiescentes. De manière similaire aux vaisseaux capillaires, le nombre d'artères est considéré comme constant au cours du temps. Lors de la croissance tumorale, celles-ci peuvent être dégradées ; toutefois leur dégradation est plus lente du faite de leur plus grande résistance mécanique inhérente à leur structure.

4.3.3 Le taux d'oxygène

Dans les tumeurs avasculaires dont le volume est inférieur à deux millimètre cube, les couches de cellules les plus superficielles reçoivent le plus de nutriments et d'oxygène ; elles peuvent ainsi proliférer tandis que les couches plus profondes, généralement en hypoxie, bloquent leur mitose et se mettent dans un état quiescent en attendant un retour à de meilleurs conditions pour pouvoir proliférer à nouveau. Enfin, au centre de ces tumeurs, dont le diamètre excède 200 μm , ce qui correspond à la distance limite de diffusion de l'oxygène, se trouve un cœur nécrotique composé de débris cellulaires [29]. De manière similaire, ces couches se retrouvent au sein des tumeurs vascularisées (dont le volume est supérieur à 2 millimètres cubes) mais elles sont organisées de manière différente en raison du réseau formé par les néovaisseaux infiltrant la tumeur. L'hypoxie des cellules tumorales a un impact sur leur métabolisme. En effet, lorsque le manque d'oxygène apparaît, les cellules tumorales se mettent à activer des gènes activateurs de la néoangiogénèse [30, 31]. Afin de prendre en compte l'hypoxie des cellules tumorales et son impact sur la croissance tumorale, nous ajoutons au système une équation modélisant la concentration en oxygène extracellulaire. Cette equation est donnée par

$$\dot{n} = \rho_n(1 - n) - \alpha_{nx}x - \alpha_{np}z_p - \alpha_{nq}z_q + D_n\Delta n \quad (4.7)$$

où

- ρ_n est le taux de production de l'oxygène ;
- α_{nx} est le taux de consommation d'oxygène des cellules hôtes ;
- α_{np} est le taux de consommation d'oxygène des cellule tumorales en prolifération ;
- α_{nq} est le taux de consommation d'oxygène par les cellules quiescentes et
- D_n est le coefficient de diffusion de l'oxygène.

La concentration en oxygène dans le milieu extra-cellulaire évolue selon une loi exponentielle avec saturation. Cette équation est normalisée. Le valeur $n=0$ de la concentration en oxygène correspond à une pression interstitielle de 0 mmHg tandis que la valeur $n=1$ correspond au maximum de la concentration en oxygène dans le corps, soit environ 100 mmHg mesuré au niveau du sang artériel. Les tissus possèdent une concentration en oxygène variable (voir tableau 4.2). Le taux de croissance ρ_n est une fonction dépendant de la présence de vaisseaux capillaires préexistants et de néovaisseaux dus à l'angiogénèse, il est donné par

$$\rho_n = \omega_1(v + \omega_2w) \quad (4.8)$$

où ω_1 est le coefficient de production de l'oxygène dû aux vaisseaux capillaires et ω_2 le facteur abaissant le seuil de production d'oxygène par les néovaisseaux. En l'absence de vaisseaux, la production d'oxygène est nulle. Lorsqu'elle n'est due qu'aux seuls néovaisseaux produits par l'angiogénèse, cette production en oxygène peut être modulée par le facteur ω_2 . Nous considérons en effet que l'angiogénèse produit des vaisseaux immatures

TABLE 4.2 – Valeur de P_{O_2} exprimée en mmHg dans divers organes. D’après [34].

	P_{O_2} (mmHg)
Air	160
Sang artériel	100
Sang veineux	40
Cerveau	$33,8 \pm 2,6$
Poumon	42,8
Peau (hypoderme)	$35,2 \pm 8$
Peau (derme papillaire)	$24 \pm 6,4$
Peau (région superficielle)	$8 \pm 3,2$
Tissu intestinal	$57,6 \pm 2,3$
Foie	$40,6 \pm 5,4$
Rein	72 ± 20
Muscle	$29,2 \pm 1,8$
Moelle osseuse	$48,9 \pm 4,5$

du fait de la libération constante de facteurs de croissance pro-angiogéniques, ce qui empêche la maturation complète des néovaisseaux. Ceci crée un réseau vasculaire avec de nombreuses anomalies architecturales telles que de multiples anastomoses, des dilatations ou des rétrécissements des diamètres des vaisseaux ou bien encore des vaisseaux borgnes (voir Figure 4.4) [32]. De ce fait, il existe de manière transitoire, et parfois permanente, des zones d’hypoxie dans la tumeur. En moyenne, les néovaisseaux sont donc moins efficaces que les vaisseaux capillaires pré-existants et matures pour assurer une oxygénation correcte du tissu tumoral.

Les paramètres α_{nx} , α_{np} et α_{nq} représentent respectivement la consommation en oxygène des cellules hôtes, tumorales proliférantes et tumorales quiescentes. En l’absence de cellules tumorales, les paramètres α_{nx} et ρ_n peuvent être calibrés pour obtenir une valeur en concentration extra-cellulaire équivalente au tissu modélisé (voir Tableau 4.2). Nous considérons ensuite que la valeur du paramètre α_{np} qui représente la consommation d’oxygène par les cellules tumorales en prolifération est nécessairement supérieure à celle des cellules hôtes, ceci afin d’obtenir suffisamment d’énergie pour proliférer ; nous prenons $\alpha_{np} = 2\alpha_{nx}$ [33]. Les cellules tumorales en hypoxie possèdent une consommation en oxygène relativement basse. Ces cellules sont considérées comme ayant peu d’activité métabolique, leur énergie nécessaire à leur survie étant très réduite. La valeur du paramètre α_{nq} est prise égale à un cinquième de celle correspondant aux cellules en prolifération, $\alpha_{nq} = \frac{\alpha_{np}}{5}$ [33]. Enfin le paramètre D_n traduit la diffusion de l’oxygène à travers les tissus. Cette diffusion a été calibrée pour ne pas se propager au delà de 200 μm , ce qui correspond à la limite de diffusion de l’oxygène dans les tissus humains.

4.3.4 Les cellules tumorales

Nous différencions trois états de cellules cancéreuses. Les cellules tumorales en prolifération z_p possédant suffisamment de nutriments pour pouvoir entrer en mitose, les cellules tumorales en quiescence z_q , bloquées en phase G0 du cycle cellulaire par une insuffisance en oxygène extra-cellulaire, et enfin les cellules nécrosées z_n , lorsque les concentrations en oxygène ne permettent plus la vie des cellules. Nous considérons que l’évolution sur une longue échelle de temps des cellules en quiescence et en nécrose est nulle ainsi $\dot{z}_q = 0$ et $\dot{z}_n = 0$. En revanche, l’équation régissant l’évolution de la population de cellules tumorales en prolifération z_p est reprise du système de De pilis et Reduskaya [8] et modifiée (comme dans [26]) afin de l’adapter à notre modélisation spatiale. L’évolution des cellules tumorales en prolifération est donnée par

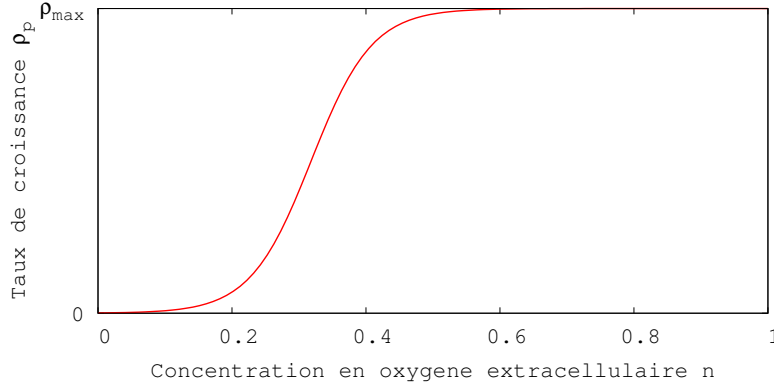


FIGURE 4.3 – Évolution du taux de croissance des cellules tumorales compris entre $[0; \rho_{\max}]$ en fonction de la concentration en dioxygène extracellulaire, normalisée sur l'intervalle $[0; 1]$.

$$\dot{z}_p = \rho_p z_p \left(1 - \frac{z_p}{k_p} \right) - \alpha_{px} z_p x - \alpha_{py} z_p y + \nabla \cdot (D_p(z_p) \nabla z_p). \quad (4.9)$$

Les cellules tumorales suivent une croissance logistique pilotée par un taux de croissance ρ_p dépendant de la concentration n en oxygène extracellulaire (voir figure 4.3) ; cette fonction sigmoïde est donnée par

$$\rho_p = \frac{\rho_{\max}}{1 + \exp(-bn + c)} \quad (4.10)$$

où ρ_{\max} est le taux de croissance intrinsèque d'une population de cellules tumorales en prolifération, b et c étant deux constantes. La croissance logistique est limitée par la capacité biotique k_p dépendant de la densité en cellules hôtes x , en néovaisseaux w et en vaisseaux c , soit

$$k_z = 1 - (x + c + w). \quad (4.11)$$

Nous négligeons dans un premier temps l'impact des cellules immunitaires actives sur la capacité biotique. La diffusion est définie par le terme $\nabla \cdot (D_p(z_p) \nabla z_p)$ où D est le coefficient de diffusion régi par une fonction exponentielle dépendante de la densité z_p en cellules tumorales en prolifération. Le coefficient de diffusion est donné par la relation

$$D_p(z_p) = D_0 e^{-az_p + b} \quad (4.12)$$

où D_0 , a et b sont trois constantes. Il traduit une augmentation exponentielle de la valeur du coefficient de diffusion avec le nombre de cellules dans le site. Les sites ont une surface de $10000 \mu\text{m}^2$ pouvant contenir plus d'une centaine de cellules. Le coefficient prend en compte la prolifération des couches profondes du domaine en plus de celle des couches superficielles.

4.3.5 Angiogenèse tumorale

Au delà d'un volume d'environ 2 mm^3 , le réseau vasculaire présent dans le tissu ne suffit plus à satisfaire les besoins en oxygène et en nutriments des cellules tumorales. Les cellules tumorales composant la tumeur avasculaire sont en état d'hypoxie. Celle-ci favorise la production de facteurs pro-angiogéniques par les cellules tumorales, dont les plus connus sont ceux de la famille du VEGF [31]. Nous considérons un type générique de facteurs pro-angiogéniques (FGPA) qui va stimuler la croissance des vaisseaux sanguins afin d'alimenter

la tumeur ; leur équation est donnée par

$$\dot{f} = \rho_f z_q - \delta_f f + D_f \Delta f \quad (4.13)$$

où

- ρ_f est le taux de production de FGPA par les cellules tumorales quiescentes ;
- δ_f est le taux de destruction du FGPA et
- D_f est le coefficient de diffusion du FGPA.

Nous considérons que la production de FGPA est exponentielle et proportionnelle à la densité en cellules tumorales quiescentes. Le terme $\rho_f z_q$ traduit la production de FGPA par les cellules tumorales quiescentes et hypoxiques via un mécanisme majoritairement dû à l'activation de facteurs de transcription tels que le HIF provoqué par l'hypoxie. $\delta_f f$ traduit la dégradation des molécules de FGPA dans le milieu . Enfin, $D_f \Delta f$ modélise la diffusion de FGPA dans le milieu extra-cellulaire.

L'équation du FGPA va permettre d'introduire au sein du modèle une équation régissant l'évolution des cellules endothéliales produites par l'angiogénèse. L'équation d'évolution des cellules endothéliales due à l'angiogénèse tumorale est donnée par

$$\dot{w} = \rho_w w \left(1 - \frac{w}{k_w}\right) - \delta_w w - \alpha_{wp} w z_p - \alpha_{wq} w z_q + D_w \Delta w \quad (4.14)$$

où

- ρ_w est le taux de croissance des néovaisseaux capillaires ;
- k_w est la capacité biotique propre aux cellules endothéliales ;
- δ_w est le taux de mortalité des néovaisseaux en l'absence de FGPA ;
- α_{wz} est le taux de destruction des néovaisseaux capillaires par les cellules tumorales proliférantes ;
- α_{wq} est le taux de destruction des néovaisseaux capillaires par les cellules tumorales quiescentes et
- D_w est le coefficient de diffusion des néovaisseaux capillaires.

Nous considérons que les cellules endothéliales croissent de manière logistique. La valeur du taux de croissance des cellules endothéliales est donnée par

$$\rho_w = \begin{cases} 0 & \text{si } a = 0 \\ \frac{\rho_{w_{\max}}}{(1 + \exp(-bf + c))} & \text{si } a > 0 \end{cases} \quad (4.15)$$

où b et c sont des constantes, $\rho_{w_{\max}}$ la valeur maximale du taux de croissance et a la concentration en artérioles. Ainsi la croissance des cellules endothéliales est fonction de la concentration en FGPA au sein du site jusqu'à une certaine valeur maximale $\rho_{w_{\max}}$. Cette croissance est nulle lorsque, dans le site, il n'y a pas d'artérioles présentes. Dans notre modèle, les néovaisseaux sont créés à partir des artérioles ; le terme de croissance n'est donc positif qu'en présence d'artérioles sur un site. Sur ces sites contenant les artérioles a sont initialisées en très faible quantité des cellules endothéliales w constante en l'absence de FGPA. Ces cellules agissent comme point de départ de la néoangiogénèse tumorale. La capacité biotique k_w des cellules endothéliales limite naturellement leur prolifération. La mortalité des cellules endothéliales s'exprime comme

$$\delta_w = \begin{cases} \delta_w & \text{si } f < 0,1 \\ 0 & \text{si } f > 0,1 \end{cases} \quad (4.16)$$

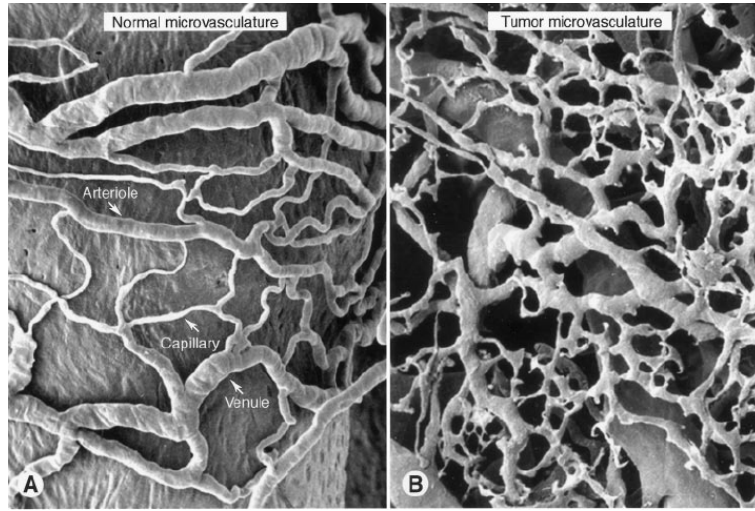


FIGURE 4.4 – Différence entre deux type de microcirculation. (A) Vascularisation normale, le réseaux capillaire ne présente pas d'anomalie. (B) Vascularisation anormale d'une tumeur provoqué par des facteurs de croissance endothéliaux : le réseaux capillaire est dense et anastomosé. Les vaisseaux capillaires sont tortueux et borgnes. D'après [32].

Ainsi les cellules endothéliale ont un taux de mortalité naturelle nulle lorsqu'il y a une concentration suffisante en FGPA. Le terme α_{wp} et α_{wq} traduit la dégradation mécanique et/ou chimique causée respectivement par les cellules tumorales en prolifération et celles en quiescence. Enfin le terme $D_w \Delta w$ traduit la diffusion des cellules endothéliales dans le milieu où le coefficient de diffusion

$$D_w = D_0 \nabla f \quad (4.17)$$

est fonction du coefficient de référence D_0 des cellules endothéliales. Ce terme assure une diffusion qui est proportionnelle à la quantité de FGPA de manière à ce que la diffusion des cellules endothéliales w soit importante vers un site où le FGPA est présent. Biologiquement ce terme est comparable à du chimiotactisme.

4.3.6 Émergence dynamique des couches de quiescence et de nécrose

Nous réalisons un système d'équations différentielles qui permet de moduler l'état des cellules tumorales selon la concentration en oxygène. Nous considérons dans ce système que les cellules hôtes peuvent se nécroser au même titre que les cellules tumorales, que les cellules tumorales quiescentes peuvent redevenir proliférantes lorsque la concentration en oxygène redevient satisfaisante ; afin de simplifier le modèle, seules les cellules quiescentes peuvent devenir nécrotiques. Nous avons donc le système suivant :

$$\begin{cases} \dot{x} &= -\alpha_{xn}x \\ \dot{z}_p &= -\alpha_{pq}z_p + \alpha_{qp}z_q \\ \dot{z}_q &= \alpha_{pq}z_q - \alpha_{qn}z_q - \alpha_{qp}z_q \\ \dot{z}_n &= \alpha_{qn}z_q + \alpha_{xn}x \end{cases} \quad (4.18)$$

où

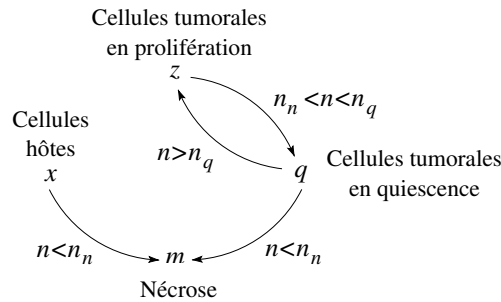
— α_{xn} est le taux de nécrose des cellules hôtes ;

- α_{pq} est le taux de cellules proliférantes devenant quiescentes ;
- α_{qp} est le taux de cellules quiescentes devenant proliférantes et
- α_{qn} est le taux de cellules quiescentes devenant nécrotiques.

TABLE 4.3 – Valeurs des paramètres régissant l'évolution des états des cellules selon le taux n d'oxygène.

	α_{xn}	α_{pq}	α_{qp}	α_{qn}
Seuil de prolifération : $n > n_q$	0	1	0	0
Seuil de quiescence : $n_n < n < n_q$	1	0	0	1
Seuil de nécrose : $n < n_n$	0	0	0	1

Les valeurs des paramètres α sont dépendantes de la concentration en oxygène n (voir tableau 4.3 et figure 4.5). On définit ainsi deux seuils n_q et n_n représentant respectivement le seuil d'oxygène pour que les cellules passe en quiescence et le seuil pour lequel les cellules se nécrosent. Lorsque la concentration en oxygène est telle que $n_n < n < n_q$ alors le paramètre α_{pq} devient positif et les autres sont nuls. Lorsque cette concentration est au dessus de n_q , α_{qp} devient positif et les autres paramètres sont nuls. Enfin lorsque la concentration d'oxygène passe sous le seuil n_n alors les paramètres α_{xn} , α_{pq} et α_{qn} deviennent positifs.

FIGURE 4.5 – Graphe de fluences entre les différents types cellulaires affectés par la concentration n en oxygène.

4.4 Simulation numérique

4.4.1 Discrétisation du modèle

Le modèle se développe sur un domaine Ω bidimensionnel ($\Omega \in \mathbb{R}^2$). Le domaine Ω est discrétisé par un maillage cartésien composé de $N_u \times N_v$ sites. Les sites sont repérés par leurs coordonnées i et j respectivement le long des axes u et v . Chaque site du domaine Ω est un carré $du \times dv$ où $dv = du = 100 \mu\text{m}$. Avec une telle taille, chaque site peut contenir jusqu'à une centaine de cellules. Tous les sites ayant une arête ou un sommet en commun avec S_{ij} sont des voisins de celui-ci. Ainsi, S_{ij} possèdent dans le domaine Ω huit voisins (Figure 4.6).

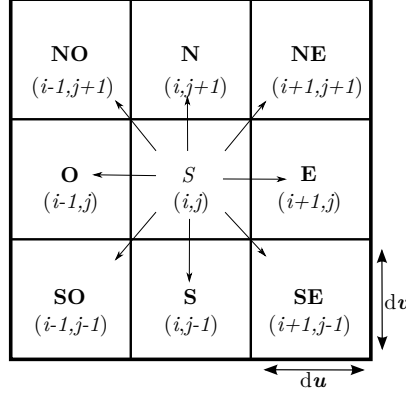


FIGURE 4.6 – Représentation schématique des huit voisins d'un site S_{ij} donné. Les huit voisins sont désignés selon les quatre points cardinaux, Nord, Est, Sud et Ouest.

L'équation de diffusion des cellules tumorales en prolifération $\nabla \cdot (D_p(z_p)\nabla z_p)|_{ij}$ est discrétisée spatialement (comme défini dans [23]) avec un schéma en 9 points; elle devient

$$\begin{aligned} \nabla \cdot (D_p \nabla z_p)|_{ij} = & \frac{4}{6du^2} [(D_{p,ij}^N(z_{ij+1} - z_{ij}) - (D_{p,ij}^S(z_{p,ij-1} - z_{p,ij})))] + \\ & \frac{4}{6dv^2} [(D_{p,ij}^E(z_{p,i+1j} - z_{p,ij}) - (D_{p,ij}^O(z_{p,i-1j} - z_{p,ij})))] + \\ & \frac{1}{6dudv} [(D_{p,ij}^{NO}(z_{p,i-1j+1} - z_{p,ij}) - (D_{ij}^{SE}(z_{p,i+1j-1} - z_{p,ij})))] + \\ & \frac{1}{6dudv} [(D_{p,ij}^{NE}(z_{p,i+1j-1} - z_{p,ij}) - (D_{p,ij}^{SO}(z_{p,i-1j+1} - z_{p,ij})))] \quad (4.19) \end{aligned}$$

où les D^k avec $k \in \{N,S,O,E,NO,NE,SE,SO\}$ sont les coefficients de diffusion. Afin que la diffusion soit conservatrice, les coefficients de diffusion doivent vérifier les conditions

$$\begin{cases} D_{p,ij}^N = D_{p,ij+1}^S \\ D_{p,ij}^S = D_{p,ij-1}^N \\ D_{p,ij}^E = D_{p,i+1j}^O \\ D_{p,ij}^O = D_{p,i-1j}^E \end{cases} \quad (4.20)$$

Lorsque le coefficient de diffusion ne dépend que de la concentration de la variable qu'il transporte comme dans le cas de l'oxygène, du FGPA et des cellules endothéliales, l'équation de diffusion d'une substance s au site (i, j) se simplifie pour donner

$$\nabla \cdot (D_s \nabla s)|_{ij} = D_s \Delta s|_{i,j} \quad (4.21)$$

où D_s est le coefficient de diffusion de la substance s . Elle peut alors être discrétisée grâce à un Laplacien isotrope (comme défini dans [23]) en prenant $d = du = dv$ donné par

$$\Delta s_{ij} = \frac{1}{6d^2} [-20s_{ij} + 4(s_{i+1j} + s_{i-1j} + s_{ij+1} + s_{ij-1}) + (s_{i+1j+1} + s_{i-1j-1} + s_{i+1j-1} + s_{i-1j+1})] + \mathcal{O}(d^2) \quad (4.22)$$

La résolution des équations est séparée en trois phases (voir figure [4.7](#)). Nous définissons deux pas de temps τ_1 et τ_2 . τ_1 est le pas de temps régissant l'évolution des cellules : il vaut $\tau_1=10$ min. τ_2 est le pas de temps pour les événements moléculaires en oxygène et FGPA, il vaut $\tau_2=\frac{\tau_1}{10}$. Nous considérons que les états de quiescence et de nécrose des cellules évoluent sur la même échelle de temps que les événements moléculaires

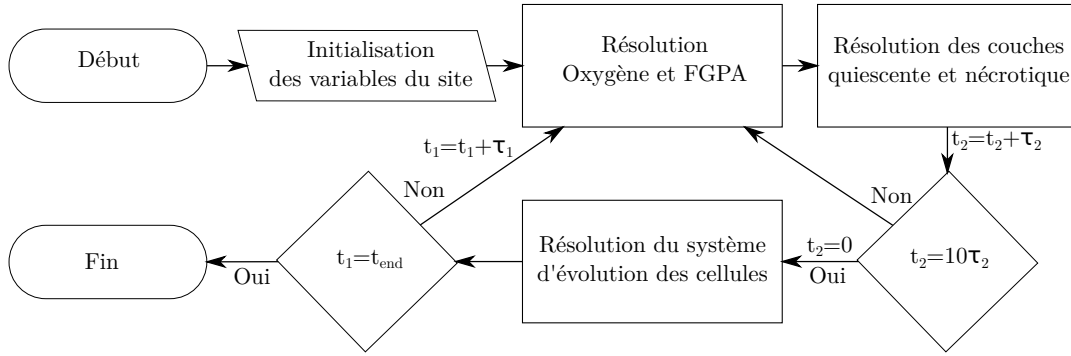


FIGURE 4.7 – Schéma de l’algorithme de résolution des équations régissant les variables décrivant l’état d’un site. τ_1 est le pas de temps régissant l’évolution cellulaire, $\tau_1=10$ min et τ_2 un pas de temps plus petit régissant l’évolution moléculaire, $\tau_2=1$ min.

et sont mis à jour immédiatement après la résolution des équations régissant sur l’oxygène et le FGPA.

4.4.2 Initialisation du domaine

Nos simulations de croissance tumorales sont réalisées sur deux types de domaine Ω . Un domaine générique afin de tester différents jeux de paramètres et d’identifier certains comportements de croissance tumorale observés en clinique et un domaine représentant un organe donné prenant en compte les différentes structures anatomiques ainsi qu’une vascularisation particulière pour reproduire des cas particuliers.

Initialisation sur un domaine générique

Soit un tissu type comportant un seul type de cellules hôtes x_i et des artères de diamètre égale à 500 et 100 μm (voir figure 4.8). Le tissu est un carré de 5 cm de côté. À l’instant $t_1=0$, nous initialisons une tumeur de deux millimètres de diamètre, non vascularisée avec la néoangiogénèse. Le taux d’oxygène est initialisé à un taux physiologique correspondant à l’organe considéré. Chaque site S_{ij} est initialisé selon sa nature. Nous différencions plusieurs types de sites :

- les sites colonisés par la tumeur : $x_i(0) = 0, y(0) = 0, z(0) = 0,8, c(0) = 0,1, v(0) = 0, w(0) = 0$;
- les sites des tissus hôtes : $x_i(0) = 0,7, y(0) = 0, z(0) = 0, c(0) = 0,1, v(0) = 0, w(0) = 0$ et
- les sites correspondant aux artères : $x_i(0) = 0,7, y(0) = 0, z(0) = 0, c(0) = 0,1, v(0) = 1, w(0) = 0,001$.

Les sites modélisant les organes sont uniquement composés de cellules hôtes et de cellules endothéliales modélisant les artérioles et capillaires irriguant l’organe. Les artères sont les sources des cellules endothéliales produites par la néoangiogénèse ; ainsi, sur les sites modélisant les artères et en l’absence de FGPA, w ne peut être ni inférieur à 0,01, ni diffuser vers d’autres sites. Une tumeur de 2 mm est initialisée à $t_1=0$ comme étant non-vascularisée au centre du domaine. Le système immunitaire est absent à $t_1=0$. Il est initialisé à la valeur $y_{t_1}=0,1$ lorsque les cellules tumorales migrent vers un nouveau site. Ainsi, un site ne contenant pas de cellules tumorales ne contient pas de cellules immunitaires. La réaction immunitaire est ainsi localisée aux sites contenant des cellules tumorales.

Initialisation dans un organe reconstruit

À partir d’une imagerie d’un organe d’un patient nous reconstruisons une matrice de $N \times M$ sites ou chaque site est coloré selon une échelle de niveaux de gris, de 0 (noir) à 255 (blanc) selon leur densité. Chaque

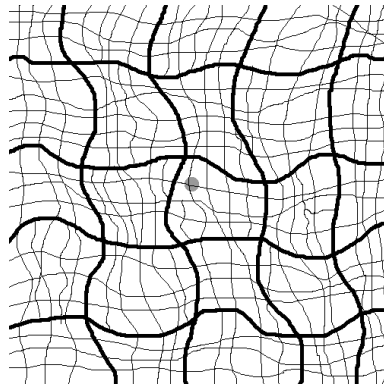


FIGURE 4.8 – Domaine de calcul modélisant un tissu carré de 5 cm de côté. En noir, sont représentés les artères dont les diamètres sont respectivement égaux à $500 \mu\text{m}$ et $100 \mu\text{m}$; en blanc, le tissu hôte et en gris, la tumeur, à $t_1=0$ dont le diamètre initiale est de 2 mm.

structure est identifiée selon un niveau de gris différents; par exemple, ceux proches de 255 correspondent à des structures osseuses. L'initialisation des variables des différents sites est la même que pour l'initialisation d'un domaine générique.

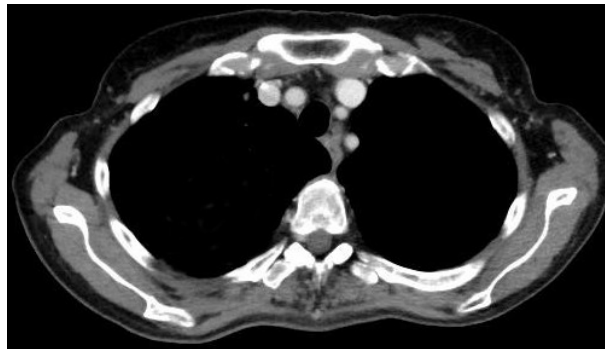


FIGURE 4.9 – Coupe transversale médiastinale d'un patient. Les différents niveaux de gris des différents tissus sont obtenus grâce à des pouvoirs d'arrêt différents : par exemple, les os sont blanc car ils présentent un pouvoir d'arrêt important aux rayons X.

Ensuite, nous reconstruisons en suivant l'anatomie, les structures artérielles de l'organe. Pour le poumon, la circulation systémique présente une variabilité inter-individuelle forte. Elle est assurée par les artères bronchiques issues de l'aorte ascendante avec de possibles participations des branches artérielles non bronchiques et avec de nombreuses anastomoses au niveau des alvéoles et de la plèvre viscérale. Les artères bronchiques pénètrent le poumon par le hile pulmonaire et possèdent un trajet parallèle avec les mêmes ramifications que les bronches. Les anastomoses sont fréquentes entre deux artères bronchiques ou entre une artère systémique non bronchique telles que les artères sous-clavières ou les artères pulmonaires, entre autres. La vascularisation par des artères systématiques non bronchiques pénètre le poumon par la plèvre sans suivre les ramifications bronchiques dont les origines peuvent être multiples. Les nombreuses anastomoses permettent d'emboliser certaines artères bronchiques en cas d'hémoptysie grave et parfois en cas de lésions vasculaires, tumorales ou infectieuses. Ainsi l'individualité des structures vasculaires pulmonaires fait qu'il est parfois difficile de reconstruire un réseau par défaut.

Afin de reproduire la croissance tumorale d'un carcinome épidermoïde chez une femme de 64 ans (voir figure [4.10](#)), nous avons reconstruit a posteriori sa structure vasculaire en supposant que la majorité de la

vascularisation provenait du hile pulmonaire situé sur la face médiastinale du poumon près du cœur. En conséquence, la densité des vaisseaux et leurs calibres augmentent au fur et à mesure que le site est près du hile.

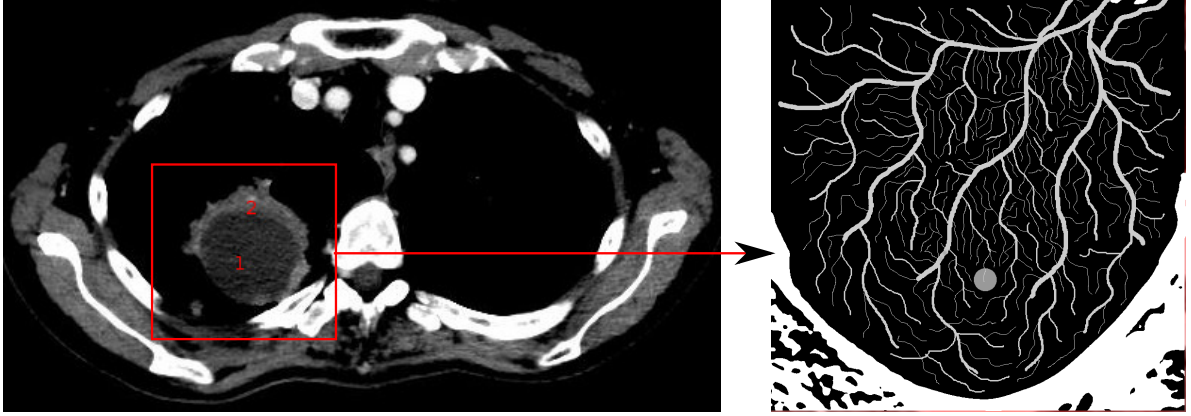


FIGURE 4.10 – Carcinome épidermoïde bronchique chez une femme de 64 ans. La tumeur en forme de fer-à-cheval présente un large cœur nécrotique en arrière (1) et une couche de cellule tumorale vivante (2) en avant en direction du hile pulmonaire. Le zoom effectué montre la zone de l'organe reconstruite avec sa vascularisation en gris clair. Une tumeur de 2 mm de diamètre y est initialisée en gris foncé.

Conditions aux limites

Aux limites du domaine Ω (noté $\partial\Omega$), nous supposons que les quantités des différentes espèces cellulaires ou chimiques ne varient pas. Nous imposons donc des conditions aux limites de Neumann telles que

$$\vec{\nabla}s \cdot \vec{n}|_{\partial\Omega} = 0 \quad (4.23)$$

où s représente n'importe quelle espèce cellulaire ou biologique et \vec{n} est le vecteur à la normale.

4.5 Résultats

4.5.1 Dans un domaine générique

Nous simulons une croissance tumorale dont les paramètres sont reportés tableau 4.4. Avec ce jeu de paramètres, nous obtenons une tumeur avec une durée moyenne de doublement de surface de 300 jours. La croissance, initialement très rapide, ralentit en raison de l'apparition d'un cœur nécrotique large (figure 4.11). La réaction immunitaire est quasiment absente. Cette croissance tumorale nous sert de référence afin d'étudier l'impact de certaines variations de la valeur des paramètres. L'impact du micro-environnement est étudié en faisant varier le taux de mortalité α_{xp} (figure 4.12) des cellules hôtes par les cellules tumorales : sa valeur est double comparativement à la simulation de référence, $\alpha_{xp}=10$, et on peut observer une augmentation de la vitesse de la croissance tumorale avec un diamètre plus important de 18% au 750^{ème} jour. À l'inverse, la croissance est ralentie avec un diamètre plus petit de 25% au 750^{ème} jour (figure 4.13) lorsque le paramètre pilotant la mortalité α_{px} des cellules tumorales par le micro-environnement est augmenté à $\alpha_{px}=2$.

Dans une autre simulation (figure 4.14), nous étudions l'impact d'une modification des valeurs de paramètres liées au système immunitaire. Nous modifions les paramètres tels que $\rho_y=3$ et $\alpha_{yp}=3,2$. Nous obtenons une tumeur avec une vitesse de croissance équivalente à la première avec un diamètre de 1,71 cm au 750^{ème}

jour. On observe une forte baisse de la densité de cellules tumorales accompagnée d'un fort infiltrat lymphocytaire. Dans cette tumeur, l'infiltrat lymphocytaire fait diminuer la densité de cellules tumorales et modifie la forme de la tumeur. La vitesse de croissance est en revanche peu affectée. L'augmentation du taux de croissance des cellules immunitaires fait que leur densité intra-tumorale augmente et leur action a un effet anti-tumoral qui reste toutefois modeste. Le paramètre pilotant l'inhibition $\alpha_{py}=0,5$ reste trop élevé pour que la tumeur puisse régresser. Ainsi $\alpha_{yp}=3,2$ n'a que peu d'impact sur la dynamique de la croissance tumorale. Dans cette simulation seul ρ_y semble jouer un rôle en modifiant la forme de la tumeur sans en changer toutefois sa vitesse de croissance. Dans une autre simulation (figure 4.15), le paramètre pilotant l'inhibition des cellules immunitaires effectrices par les cellules tumorales est diminué $\alpha_{py}=0,01$. La croissance tumorale est alors fortement ralenti avec un diamètre du grand axe de 1 cm au 750^{ème} jour, soit 43% en moins que le diamètre de la croissance de référence.

Dans la simulation figure 4.16 la valeur de la dégradation α_{cpq} des néovaisseaux a été diminuée ($\alpha_{cpq} = 0,01$) tandis que celle du taux de croissance maximale des néovaisseaux a été augmenté ($\rho_{w_{max}} = 40$). La croissance tumorale s'effectue sans l'apparition d'un cœur nécrotique jusqu'au 750^{ème} jour. Cette croissance est équivalente à la croissance tumorale de référence à $t=350$ jour avec un diamètre de 1 cm. Toutefois, le diamètre est plus important de 23% au 750^{ème} jour. L'accélération est exponentielle en raison de l'absence de nécrose centrale et sans doute à cause d'une neoangiogénèse plus rapide.

Le micro-environnement joue un rôle dans la croissance tumorale et permet de moduler selon ses propriétés la vitesse de croissance tumorale. Dans les deux simulations modifiant la dynamique du micro-environnement pour un même taux de croissance ρ_p des cellules tumorales, la croissance de la tumeur est affectée. Ainsi la seule connaissance du type histologique de la tumeur et de son taux de croissance ne peut permettre une prédiction complète de l'évolution tumorale chez une personne donné. Lors de la modification des paramètres du système immunitaire, la baisse de la valeur du paramètre α_{yp} qui pilote l'inhibition des cellules immunitaires par les cellules tumorales simule une immunothérapie de type Anti-CTLA4 ou encore anti-PD1. La croissance en est fortement ralentie. À l'inverse l'augmentation du taux de croissance combiné à l'augmentation du taux de mortalité des cellules tumorales par les cellules immunitaires effectrices n'a que peu d'impact sur la vitesse de la croissance tumorale. En conclusion, afin d'obtenir une réponse partielle du système immunitaire sur la croissance tumorale, il est nécessaire dans notre cas de modifier fortement certains paramètres comme ρ_y ou encore α_{yp} . Ceci peut expliquer en partie la faible efficacité des immunothérapies par l'interféron ou l'interleukine 2 qui stimulent le système immunitaire comme dans la simulation figure 4.14 par rapport à une immunothérapie qui lève les blocages responsables de l'inhibition des lymphocytes T cytotoxiques.

TABLE 4.4 – Valeurs adimensionnelles de référence des paramètres et leur signification utilisé pour la simulation dans un tissu quelconque et dans un organe.

Paramètres	Description	Valeurs (par défaut)	Valeurs (organe)
ρ_x	Taux de croissance des cellules hôtes	0,5	0,518
ρ_y	Taux de croissance des cellules immunitaires effectrices	1,8	1,4
$\rho_{p_{\max}}$	Taux de croissance maximal des cellules tumorales	2,0	10
α_{xp}	Taux de mortalité des cellules hôtes par les cellules immunitaires effectrices	5,0	1,0
α_{yp}	Taux d'inhibition des cellules immunitaires effectrices par les cellules tumorales	0,5	2,5
α_{px}	Taux de mortalité des cellules tumorales par les cellules hôtes	0,1	1,0
α_{py}	Taux de mortalité des cellules tumorales par les cellules immunitaires effectrices	2,5	1,4
δ_y	Taux de mortalité naturelle des cellules immunitaires effectrices	0,5	0,5
D_{0p}	Coefficient de référence de diffusion des cellules tumorales	$5 \cdot 10^{-10}$	$1 \cdot 10^{-10}$
ω_1	Taux de production d'oxygène par les vaisseaux capillaires pré-existants	0,409	0,409
ω_2	Facteur de correction sur les néovaisseaux	0,8	0,6
α_{nx}	Taux de consommation en oxygène par les cellules hôtes	0,040	0,040
α_{np}	Taux de consommation en oxygène par les cellules tumorales en prolifération	0,120	0,120
α_{nq}	Taux de consommation en oxygène par les cellules tumorales en quiescence	0,024	0,024
D_n	Coefficient de diffusion de l'oxygène	$6 \cdot 10^{-3}$	$6 \cdot 10^{-3}$
ρ_f	Taux de production du FGPA par les cellules en hypoxie	50	20
δ_f	Taux de destruction naturelle du FGPA	0,3	0,3
D_f	Coefficient de diffusion du FGPA	$2 \cdot 10^{-2}$	
$\rho_{w_{\max}}$	Taux de croissance des néovaisseaux capillaires sur artériole	30	20
α_{wp}	Taux de destruction des néovaisseaux par les cellules tumorales en prolifération	0,05	0,005
α_{wq}	Taux de destruction des néovaisseaux par les cellules tumorales en quiescence	0,05	0,005
D_{0w}	Coefficient de diffusion des cellules endothéliales	$2 \cdot 10^{-10}$	$2 \cdot 10^{-10}$
α_{apq}	Taux de dégradation des artères par les cellules tumorales	0,01	0,001
α_{cpq}	Taux de dégradation des capillaires par les cellules tumorales	0,01	0,001

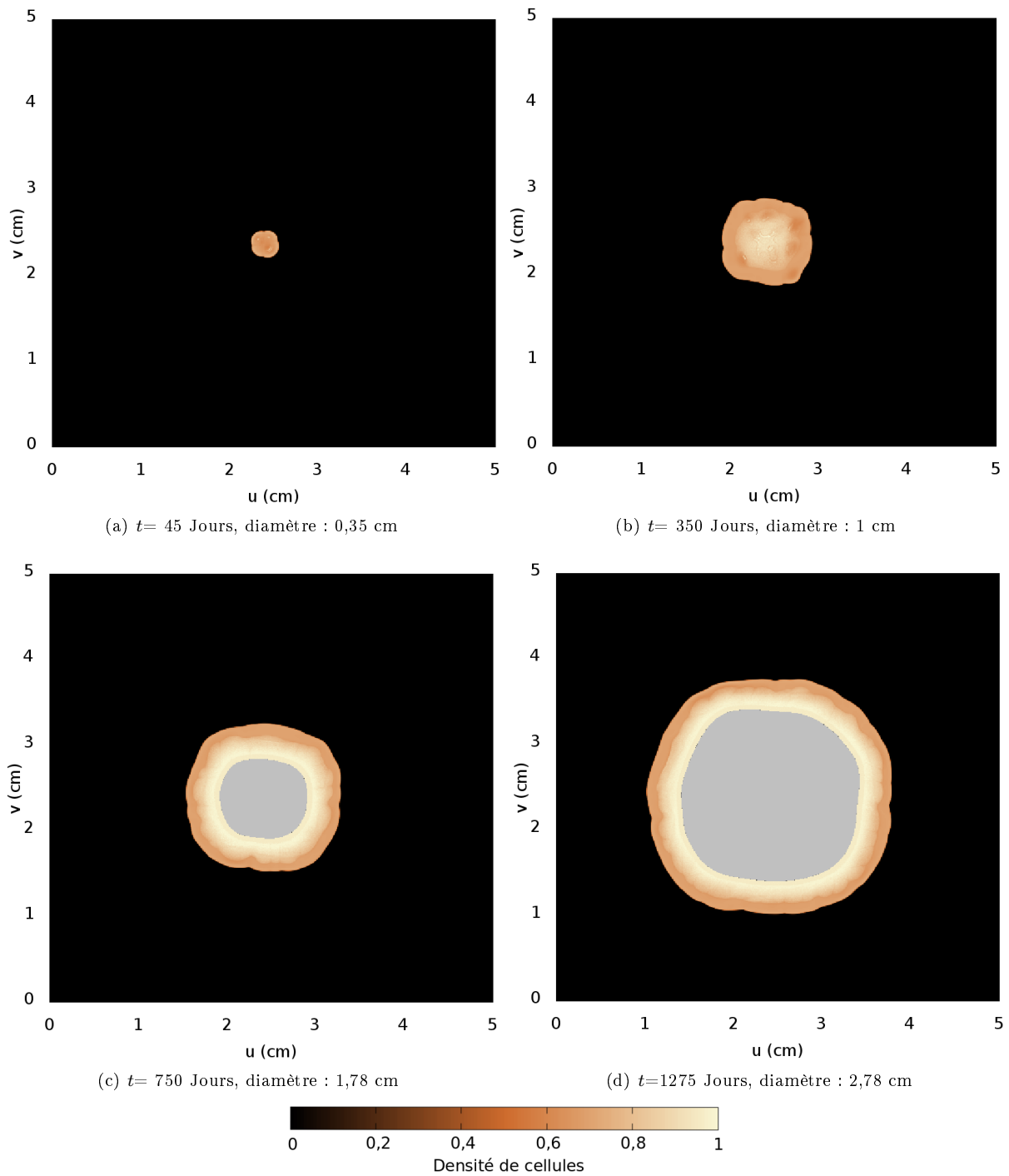


FIGURE 4.11 – Évolution d’une tumeur sur une durée de 1275 jours avec une durée de doublement approximativement égale 300 jours. En jaune est représentée la densité des populations z_p et z_q de cellules tumorales. En gris est représentée la population z_n de cellules nécrosées.

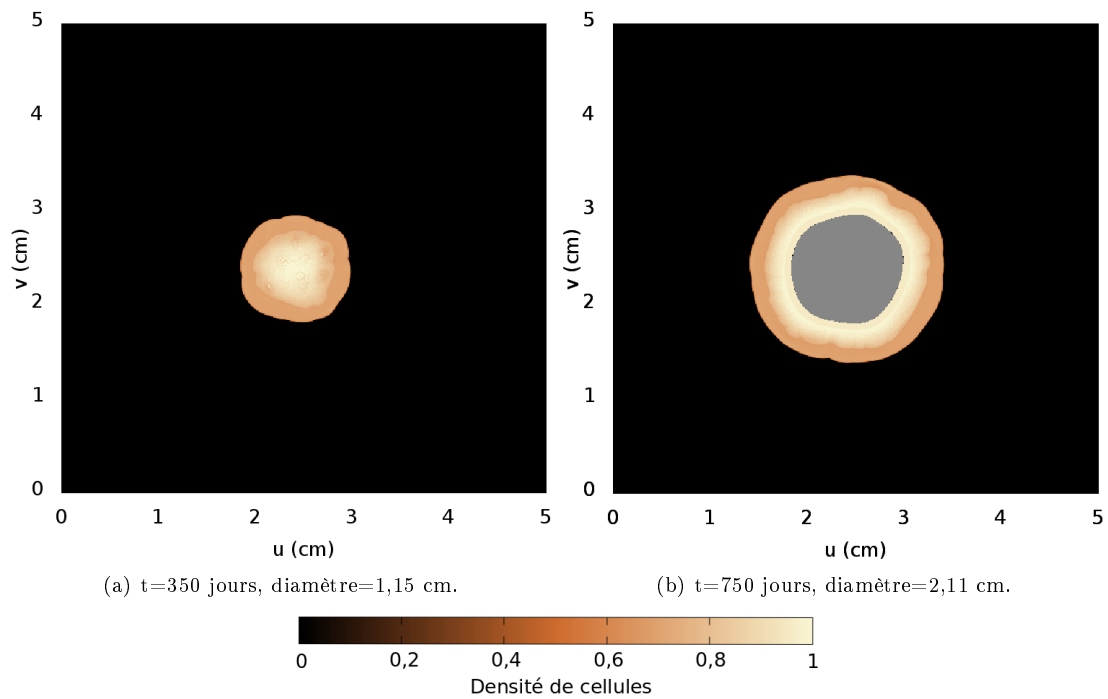


FIGURE 4.12 – Croissance tumorale avec $\alpha_{xp} = 10$. La croissance tumorale est accélérée du fait d'un micro-environnement plus sensible.

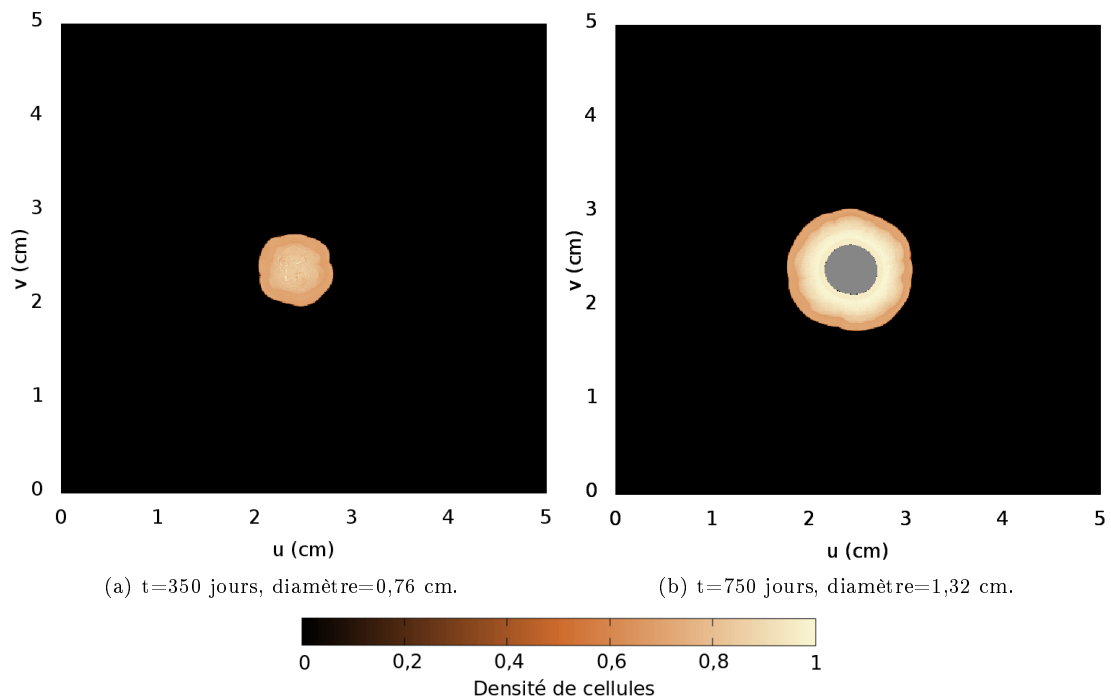


FIGURE 4.13 – Croissance tumorale avec $\alpha_{px} = 2$. La croissance tumorale est plus lente du fait d'un micro-environnement agressif.

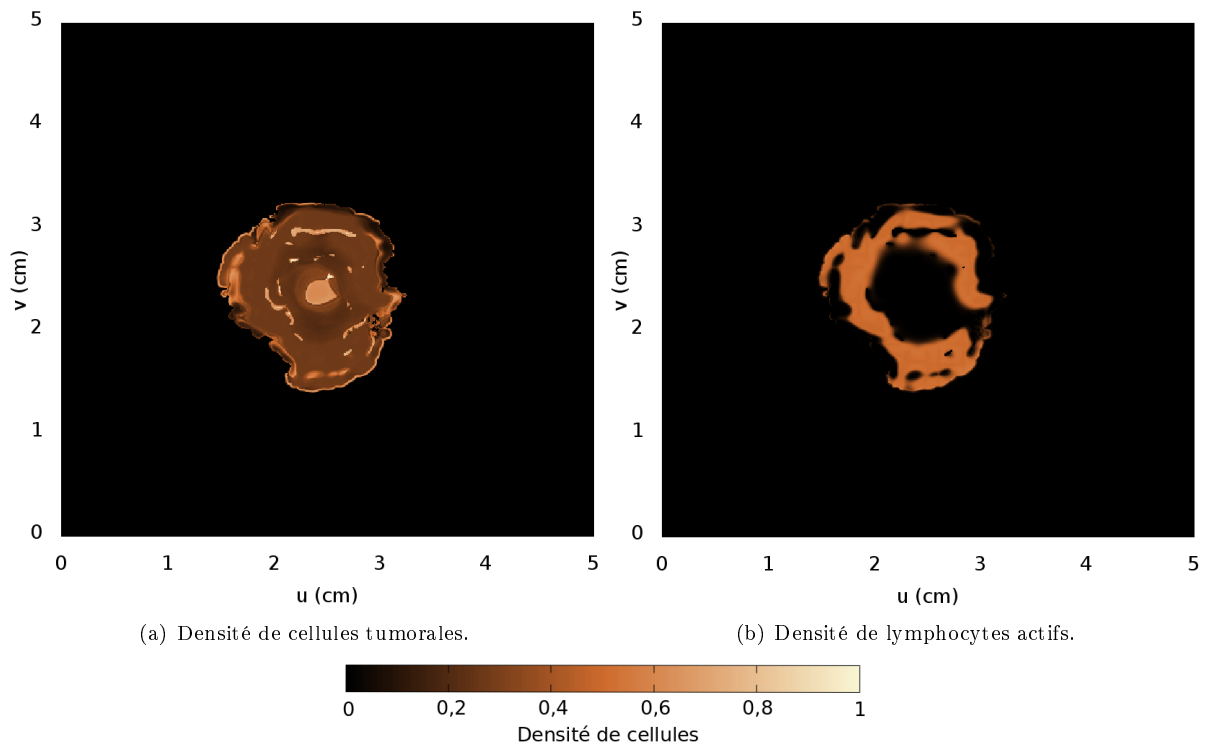


FIGURE 4.14 – Croissance tumorale avec $\rho_y = 3$ et $\alpha_{py} = 3,2$ au jour 750, avec un diamètre de 1,71 cm. La densité de cellules tumorales est plus faible en raison d'un fort infiltrat lymphocytaire déformant la tumeur. L'infiltrat est réparti de manière très hétérogène dans la tumeur et ceci influence la forme de la tumeur.

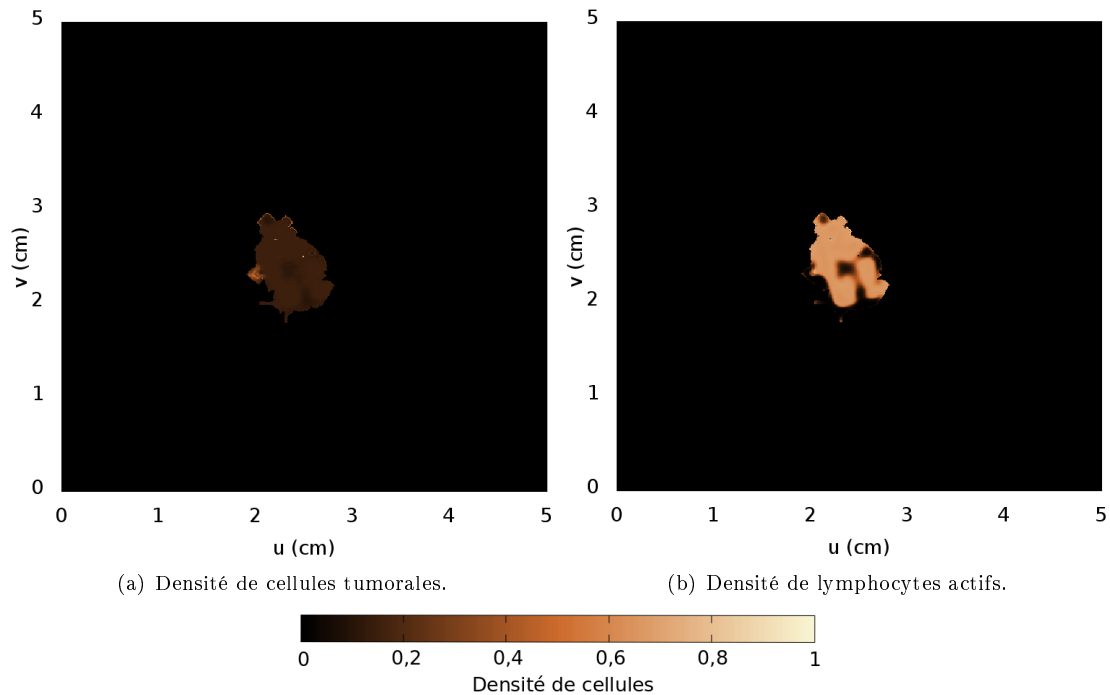


FIGURE 4.15 – Croissance tumorale avec $\rho_y = 4,0$ et $\alpha_{yp} = 0,01$ au jour 750, avec un diamètre de 1 cm. La densité de cellules tumorales est plus faible en raison d'un fort infiltrat lymphocytaire déformant la tumeur. L'infiltrat est réparti de manière pratiquement homogène dans la tumeur.

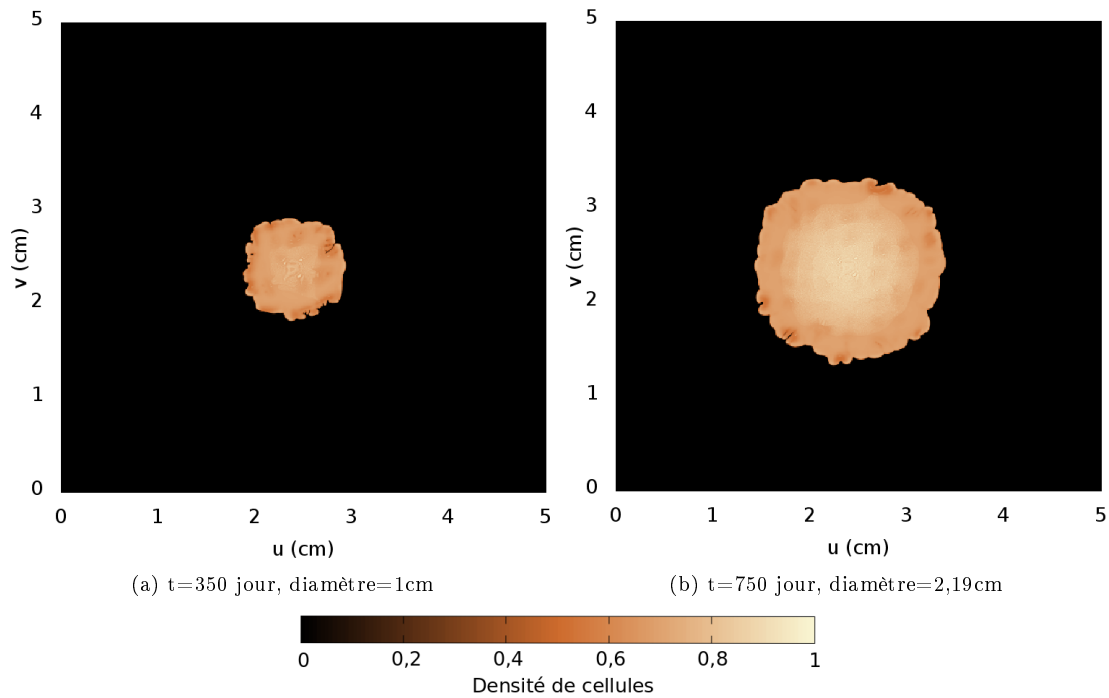


FIGURE 4.16 – Croissance tumorale avec $\rho_{w_{\max}} = 40$ et $\alpha_{cpq} = 0,01$. Absence de cœur nécrotique et bords de la tumeur plus découpés. La croissance à $t=350$ jour est équivalente à la croissance tumorale de référence, mais cette croissance s'accélère du fait de l'absence de cœur de nécrotique avec un diamètre à $t=750$ jour plus grand de 23% que la croissance de référence (Figure 4.11).

4.5.2 Dans un organe

La simulation d'un carcinome épidermoïde bronchique nécessite dans notre cas la reconstruction des structures vasculaires sur le domaine bidimensionnel retenu. Le jeu de paramètres utilisé est donné tableau 4.4. Nous distinguons les cellules pulmonaires et osseuses. Ces dernières n'interagissent pas avec la tumeur; la valeur de leur paramètre est donc nulle. Les cellules du poumon font référence à toutes cellules saines présentes dont les caractéristiques mécanique sont considérées comme étant semblables. L'oxygénation tissulaire pulmonaire respecte les données du tableau 4.2 c'est-à-dire que $P_{O_2} = 40$ mmHg.

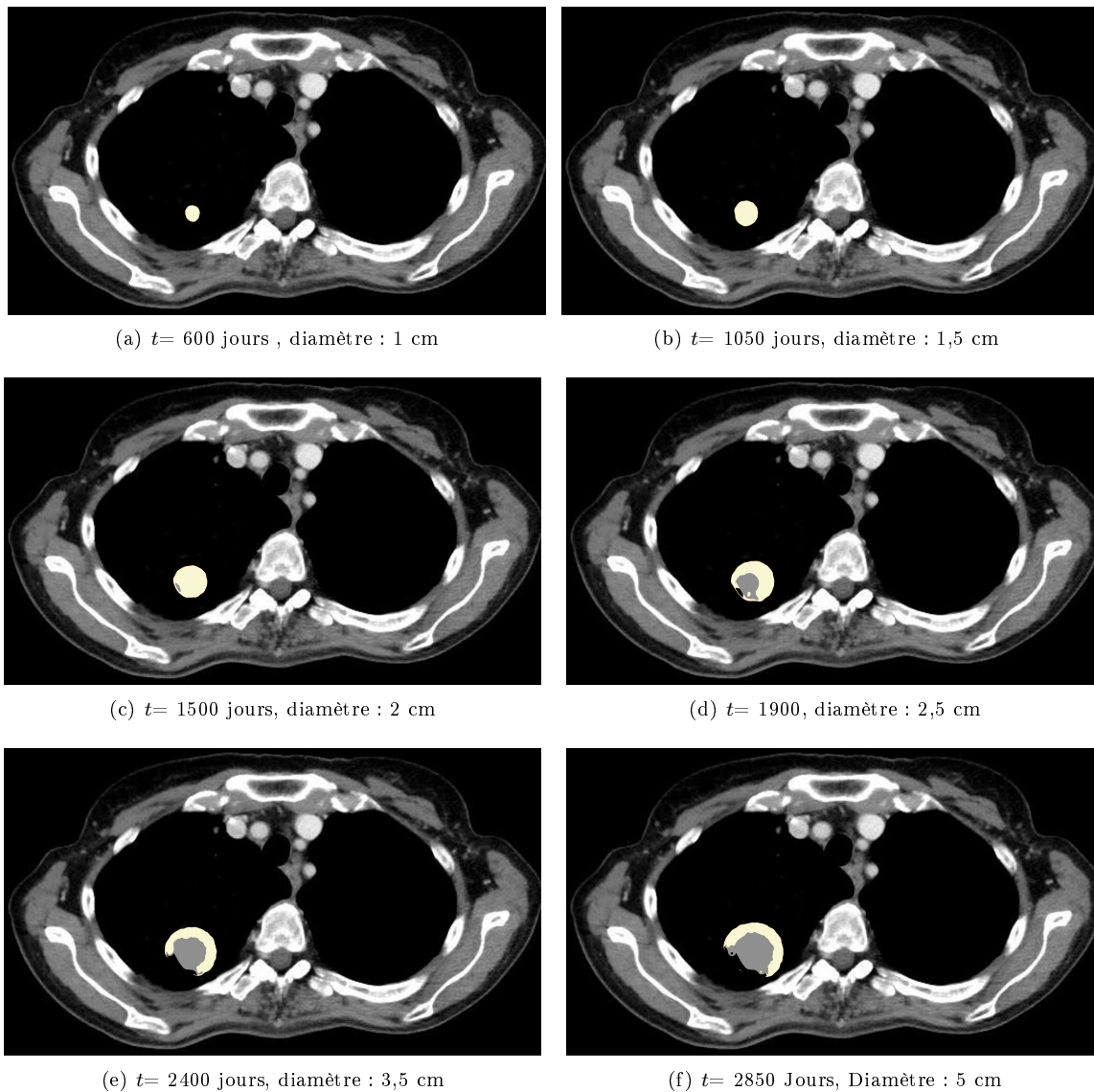


FIGURE 4.17 – Évolution d’une tumeur sur une durée de 2850 jours avec une durée de doublement approximativement égale à 300 jours. En jaune est représentée la densité des populations z_p et z_q de cellules tumorales. En gris est représentée la population z_n de cellules la nécrosées.

La croissance simulée du carcinome épidermoïde (figure 4.15) subit les contraintes de la vascularisation artérielle pré-existante imposée lors de la reconstruction de l’organe. La croissance suit une direction privilégiée vers le hile pulmonaire, lieu d’entrée des gros vaisseaux artériels pour la vascularisation pulmonaire. La nécrose postérieure est la résultante de la dégradation mécanique ou par embolisation des artères pulmonaires en amont. La partie postérieure de la tumeur se retrouve alors non irriguée et se nécrose en conséquence. Les tumeurs pulmonaire sont de bon candidat pour la modélisation tumorales. Leur incidence élevée ainsi que la connaissance des facteurs de risques permettra assez rapidement d’avoir de bon modèle de croissance spatiale. De nombreuses améliorations sont possibles afin d’individualiser une croissance tumorale pulmonaire. Le passage en 3 dimensions permettra d’obtenir des croissances plus réalistes en adéquation avec ce qui est observé en clinique. De plus, la connaissance de l’anatomie des structures vasculaires individuelles, en plus d’un examen détaillé des dossiers de chaque patient afin de connaître leurs antécédents, permettra une

reconstruction plus précise du domaine ainsi que l'obtention de jeux de paramètres spécifiques pour chaque patient. Cela permettra, à terme, une individualisation plus fine de la croissance tumorale. Au final, il sera alors possible de tester différentes thérapies et d'obtenir une thérapie personnalisée optimale pour chacun des patients.

4.6 Conclusion

Afin de reproduire une croissance tumorale cliniquement observable, nous avons construit un modèle spatial à partir du modèle à trois équations de de Pillis et Radunskaya ayant comme spécificité de prendre en compte l'influence sur la croissance tumorale des interactions entre les différents types de cellules. Ainsi, de nouveaux types de cellules hôtes ont été créés afin d'introduire des tissus comme un réseau vasculaire qui a été inséré afin de prendre en compte la géométrie particulière de l'arbre vasculaire d'un organe. L'incorporation d'une équation pilotant le taux d'oxygène extra-cellulaire a permis d'introduire la quiescence des cellules tumorales ainsi que la nécrose provoquée par l'anoxie. Enfin, la prise en compte de l'angiogenèse, nous a permis d'étudier l'influence de celle-ci. Chaque tumeur possède un développement unique. Reproduire une croissance tumorale d'un patient donné de manière déterministe nous permettra de trouver les jeux de paramètres qui régissent son évolution particulière. Ainsi, à l'instar de ce qui a été effectué sur l'optimisation des traitements d'un adénocarcinome prostatique (voir chapitre 3), l'obtention des jeux de paramètres du modèle régissant la croissance tumorale nous permettra de prédire l'évolution de la tumeur, mais aussi de pouvoir optimiser le traitement selon les caractéristiques de la tumeur et celles du patient.

Bibliographie

- [1] C. Letellier, F. Denis et L. A. Aguirre. What can be learned from a chaotic cancer model? *Journal of Mathematical Biology*, **322**, 7–16, 2013.
- [2] M. J. Bissel et W. C. Hines. Why don't we get more cancer? a proposed role of the microenvironment in restraining cancer progression. *Nature Medicine*, **17**(3), 2011.
- [3] F. Denis, C. Lethrosne, N. Pourel, O. Molinier, Y. Pointreau, J. Domont, H. P. Bourgeois, H. Senellart, P. Tremolieres, T. Lizee, J. Bennouna, T. Urban, C. El Kouri, A. Charron, A.-L. Septans, M. Balavoine, C. Rolley, S. Landry, P. Solal-Celigny et C. Letellier. Overall survival in patients with lung cancer using a web-application-guided follow-up compared to standard modalities : Results of phase III randomized trial. *Journal of Clinical Oncology*, **34**(18supp), LBA9006–LBA9006, 2016.
- [4] R. Eftimie et J. L. Bramson. Interactions between the immune system and cancer : a brief review of non-spatial mathematical models. *Bulletin of Mathematical Biology*, **73**, 2–32, 2011.
- [5] L. G. De Pillis, W. Gu et A. Radunskaya. Mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors : modeling, applications and biological interpretations. *Journal of Theoretical Biology*, **238**, 841–862, 2006.
- [6] F. Castiglione et B. Piccoli. Optimal control in a model of dendritic cell transfection cancer immunotherapy. *Bulletin of Mathematical Biology*, **68**, 255–274, 2006.
- [7] F. Castiglione et B. Piccoli. Cancer immunotherapy, mathematical modeling and optimal control. *Journal of Theoretical Biology*, **247**, 723–732, 2007.
- [8] L. G. De Pillis et A. Radunskaya. A mathematical tumor model with immune resistance and drug therapy : an optimal control approach. *Journal of Theoretical Medicine*, **3**, 79–100, 2001.
- [9] S. Hodge et W. Arthur. Contramensal interactions between species. *Oikos*, **77**, 371–375, 1996.
- [10] C. Tomasetti et B. Vogelstein. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions. *Science*, **347**, 78–81, 2015.
- [11] C. Tomasetti, L. Li et B. Vogelstein. Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention. *Science*, **355**, 1330–1334, 2017.
- [12] D. Sornette et M. Favre. Debunking mathematically the logical fallacy that cancer risk is just “bad luck”. *EPJ Nonlinear Biomedical Physics*, **3**(1), 10, 2015.
- [13] A. M. Soto et C. Sonnenschein. The somatic mutation theory of cancer : growing problems with the paradigm? *Bioessays*, **26**(10), 1097–1107, 2004.
- [14] T. Borovski, F. de Sousa, E. Melo, L. Vermeulen et J. P. Medema. Cancer stem cell niche : The place to be. *Cancer Research*, **71**(3), 634–639, 2011.
- [15] J. A. Joyce et J. W. Pollard. Microenvironmental regulation of metastasis. *Nature Review Cancer*, **9**(4), 239–252, 2009.
- [16] P. A. Kenny et M. J. Bissell. Tumor reversion : correction of malignant behavior by microenvironmental cues. *International Journal in Cancer*, **107**(5), 688–695, 2003.
- [17] J. D. Nagy, E. M. Victor et J. H. Cropper. Why don't all whales have cancer? a novel hypothesis resolving peto's paradox. *Integrative and Comparative Biology*, **47**(2), 317–328, 2007.
- [18] M. Keane, J. Semeiks, B. Thomsen et J. P. de Magalhaes. Insights into the evolution of longevity from the bowhead whale genome. *Cell Reports*, **10**, 1–11, 2015.
- [19] E. R. Fearon. Human cancer syndromes : Clues to the origin and nature of cancer. *Science*, **278**, 1043–1050, 1997.

- [20] R. R. Huxley, A. Ansary-Moghaddam, P. Clifton, S. Czernichow, C. L. Parr et M. Woodward. The impact of dietary and lifestyle risk factors on risk of colorectal cancer : a quantitative overview of the epidemiological evidence. *International Journal of Cancer*, **125**, 171–180, 2009.
- [21] S. P. Schantz et G. P. Yu. Head and neck cancer incidence trends in young americans : 1973-1997, with a special analysis for tongue cancer. *Archives in Otolaryngology and Head Neck Surgery*, **128**(3), 268–274, 2002.
- [22] A. H. Panaretos, J. T. Aberle et R. E. Diaz. The effect of the 2-d laplacian operator approximation on the performance of finite-difference time-domain schemes for maxwell’s equations. *Journal of Computational Physics*, **227**, 513–536, 2007.
- [23] M. Patra et M. Karttunen. Stencils with isotropics discretisation error for differential operators. *Numerical Methods for Partial Differential Equations*, **22**, 936–953, 2006.
- [24] J. Sprent et D. F. Tough. Lymphocyte life-span and memory. *Science*, **265**, 1395–1400, 1994.
- [25] D. F. Tough et J. Sprent. Life span of naive and memory t cells. *Stem Cells*, **13**(3), 242–249, 1995.
- [26] L. Viger, F. Denis, C. Draghi, T. Ménard et C. Letellier. Spatial avascular growth of tumor in a homogeneous environment. *Journal of Theoretical Biology*, **416**, 99–112, 2017.
- [27] J. A. Aguirre-Ghiso. Models, mechanisms and clinical evidence for cancer dormancy. *Nature Review Cancer*, **7**(7), 834–846, 2007.
- [28] R. F. Tuma, W. N. Duran et K. Ley. *Handbook of physiology : Microcirculation*. Academic Press, 2008.
- [29] E. Milotti, S. Stella et R. Chignola. Pulsation-limited oxygen diffusion in the tumour microenvironment. *Scientific Reports*, **7**, 2017.
- [30] M. Höckel et P. Vaupel. Tumor hypoxia : definitions and current clinical, biologic, and molecular aspects. *Journal of the National Cancer Institute*, **93**(4), 266–271, 2001.
- [31] P. Vaupel. The role of hypoxia-induced factors in tumor progression. *The Oncologist*, **9**, 10–17, 2004.
- [32] P. B. F. Lecture, M. D. McDonald et P. Baluk. Imaging of angiogenesis in inflamed airways and tumors : Newly formed blood vessels are not alike and may be wildly abnormal. *Chest*, **128**, 602S–608S, 2005.
- [33] B. A. Wagner, S. Venkataraman et G. R. Buettner. The rate of oxygen utilization by cells. *Free Radical Biology and Medicine*, **51**(3), 700–712, 2012.
- [34] A. Carreau, B. El Hafny-Rahbi, A. Matejuk, C. Grillon, & C. Kieda. Why is the partial oxygen pressure of human tissues a crucial parameter ? Small molecules and hypoxia. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **15**(6), 1239–1253, 2011.

Conclusion générale et perspectives

La croissance tumorale est un processus particulièrement complexe. De nombreuses années de recherche ont permis d'identifier et de comprendre un certain nombre de processus. C'est la connaissance des mécanismes biologiques des cellules cancéreuses et des différents processus survenant au cours de la croissance qui a permis de définir certaines caractéristiques utiles à la construction des modèles mathématiques de croissance tumorale. Les modèles spatiaux de croissance tumorale peuvent être regroupés en différentes classes. Les modèles se plaçant à l'échelle tissulaire présentent de nombreux avantages dans la représentation de croissance tumorale de plusieurs centimètres. En revanche, peu d'entre eux prennent en compte le micro-environnement. Dans l'objectif d'individualiser une croissance tumorale, nous avons développé un modèle mathématique issu du modèle de Pilis et Radunskaya permettant de prendre en compte toute la complexité de la croissance tumorale. L'originalité de ce modèle est axé sur le fait que les caractéristiques de la tumeur, telles que son taux de croissance, ne sont plus les paramètres principaux qui déterminent son évolution ; ce sont plutôt ceux du micro-environnement, et donc plus généralement les caractéristiques de l'hôte, qui apparaissent comme éléments majeurs du développement tumoral. Différentes croissances tumorales ont ainsi pu être simulées. Ces différentes simulations montrent d'une part l'importance des valeurs des paramètres liés à l'hôte et, d'autre part, l'importance des caractéristiques anatomiques sur la forme de la tumeur. Cette dernière peut ainsi être reliée aux jeux de paramètres utilisés pour la modéliser. La connaissance de ces jeux de paramètres permet ainsi de prévoir l'évolution à moyen et long termes de la maladie mais devrait surtout permettre de déterminer quelle classe de traitement sera la plus efficace pour un cas donné.

Une stratégie similaire consistant à prendre l'hôte a été appliquée au cancer de la prostate. Ce cancer bénéficie du fait qu'il n'est pas nécessaire de suivre l'évolution de la croissance tumorale par imagerie pour déterminer les caractéristiques de la tumeur. En effet, les cellules de la prostate, à l'instar des cellules de l'adénocarcinome prostatique, se caractérisent par la production d'une protéine spécifique, le PSA qui peut ainsi être corrélé au volume de la tumeur après prostatectomie radicale. L'autre caractéristique des cellules de l'adénocarcinome prostatique est leur dépendance, pour survivre et croître, aux androgènes dont la testostérone. Des traitements empêchant la production de testostérone de manière indirecte ou bloquant leur récepteur sur la surface des cellules cancéreuses ont été développés par les industries de produits pharmaceutiques. Ces traitements, aux nombreux effets secondaires impactant la qualité de vie et parfois potentiellement mortel, sont généralement administrés de manière continue. Afin de réduire ces effets secondaires, une administration intermittente peut être proposée. Dans cette optique, quelques modèles mathématiques ont été créés afin de suivre l'évolution du taux de PSA sous traitement intermittent et continu. Ces modèles se concentrent généralement uniquement sur trois variables : les cellules androgéno-dépendantes, les cellules androgéno-indépendantes et le taux de d'androgènes. Ils ne prennent pas en compte les caractéristiques individuelles telles que par exemple la robustesse des individus. Or certaines études suggèrent une implication des caractéristiques physiques des patients sur la croissance tumorales. Un système à quatre équations au dérivées ordinaires a donc été développé afin de reproduire l'évolution du taux de PSA dans le cadre d'un adénocarcinome prostatique après prostatectomie radicale. Ce système d'équation décrit l'évolution de

quatre grandeurs, respectivement relatives aux populations de cellules androgéno-dépendantes, de cellules androgéno-indépendantes, au taux d'androgènes et à la population de cellules du micro-environnement. Les dix paramètres du système à quatre équations ont été obtenues grâce à un algorithme génétique d'identification *a posteriori*. L'analyse des jeux de paramètres mis en regard des caractéristiques des patients nous a permis d'observer certaines correspondances intéressantes, qui demanderont plus d'investigation, notamment en considérant une plus large cohorte de patients. Toutefois, les jeux de paramètres obtenus nous ont déjà permis de proposer un traitement intermittent optimal par hormonothérapie à base d'analogue de la LHRH.

Nous pensons ainsi que le micro-environnement, et donc l'hôte qui le module, est primordiales dans l'évolution tumorale dans le cadre des adénocarcinomes prostatiques et, plus globalement, pour tous types de cancer. Certaines études en onco-gériatrie suggèrent ainsi que certains paramètres tels que la robustesse d'un individu, facilement évaluable en clinique, peuvent être des indicateurs intéressants quand à l'évolution d'une tumeur. L'évaluation de l'hôte en plus de celle de la tumeur déjà pratiquée en clinique permettra en utilisant différents tests et outils de caractériser les fragilités existantes ou non des patients. Ces différentes évaluations permettront, à terme, de relier l'évolution de la tumeur à des valeurs de paramètres créant au final la possibilité de personnaliser une thérapie et d'obtenir une survie sans récurrence plus longue.

Annexe A

Article

How the growth rate of host cells affects cancer risk in a deterministic way

Clément DRAGHI[†], Louise VIGER[†], Fabrice DENIS^{†,‡} & Christophe LETELLIER[†]

[†]*Normandie Université, CORIA, Avenue de l'Université, F-76800 Saint-Etienne du Rouvray, France and*

[‡]*Institut Inter-régional de Cancérologie Jean Bernard, 9 rue Beauverger, Le Mans, France*

(Dated: *Chaos*, to be submitted, October 6, 2017)

It is well known that cancers are significantly more often encountered in some tissues than in other ones. In this paper, by using a deterministic model describing the interactions between host, effector immune and tumor cells at the tissue level, we show that this can be explained by the dependency of the tumor growth on parameter values characterizing the type as well as the state of the tissue considered due to the “way of life” (environmental factors, food consumptions, drinking or smoking habits, etc.). Our approach is purely deterministic and, consequently, the strong correlation ($r = 0.99$) between the number of detectable growing tumors and the growth rate of cells from the nesting tissue can be explained without evoking random mutation arising during DNA replications in nonmalignant cells or “bad luck”. Strategies to limit the mortality induced by cancer could be therefore well-based on improving the way of life, that is, by better preserving the tissue where mutant cells randomly arise.

Cancer is clearly a disease triggered by initial mutations arising randomly during cell divisions but these initial mutated cells only become a tumor (a colony) when the environment (the body at the largest extent) is no longer able to provide sufficiently strong barriers against that proliferation. If there is no doubt that the faster organ's stem cells replicate, the larger the risk of cancer in that organ, it is not yet clear whether these cancers are only due to random mutations in a fully genetically oriented approach (therefore to “bad luck”) or if they result from deterministic processes whose mechanisms involve the way of life (food consumption, drinking, smoking, lack of exercise...) and external factors as air pollutants for instance. Using a cancer model taking into account the interactions between the tumor cells and the healthy cells of the tumor micro-environment, we investigate whether cancer randomness is only apparent or could be explained by a causality between the quality of the surrounding tissue, a quality which would strongly depend on the way of life.

I. INTRODUCTION

Cancer incidence depends strongly on the tissue considered. For instance, the probability to have a lung cancer is nearly the same as to present a prostate cancer, twice the probability to have a colorectal cancer, four times a thyroid cancer and ten times to present a brain cancer [1]. It was recently asserted that these variations in cancer risk were mostly due to “bad luck”, a rather inappropriate way to designate what could explain the occurrence of cancer due to random mutations arising during DNA replication in non-malignant (host) cells [2, 3]. This assertion was based on the correlation between the lifetime risk for various cancers and the total stem cell

divisions as assessed in the literature. The underlying assumption was that any mutation of a normal cell into a malignant cell during one of the cell division has an equal probability to become a growing tumor detected regardless its microenvironment. This is not justified since it is known that the microenvironment plays a major role in malignant cell proliferation [4] and that only a small fraction of tumor cells initiates a detectable tumor [5, 6]. This is mainly due to the fact that tumors result from complex ecologies between numerous cell types [7] and that the microenvironment could revert the malignant phenotype to a non proliferating one [8, 9].

A first objection to Tomasetti & Vogelstein's approach according which, implicitly, the micro-environment does not play any major role is that, assuming that every cell has equal chance in inducing mutant malignant cells during its division, not only large but also long-lived organisms should present an increased risk for developing a cancer compared to small organisms. Whales are obvious counter examples and, for instance, bowhead whales have 1000 times more cells than humans but do not exhibit a larger lifetime cancer rate [10, 11], thus suggesting that they own natural mechanisms suppressing tumor cells with an efficiency more than 1000 times greater than the ones presented by humans. There is therefore no evidence for a correlation between the body size and the lifespan cancer rate [12]. For instance, cancers have been very rarely recorded in blue whales [13] and, in general, whales have a very low lifespan cancer rate [10]. In fact, Keane *et al* showed that bowhead whale acquired an anti-oncogenic phenotype that was “selected” during millions of years and which is not found in humans: the long lifespan expectancy of these bowhead whales is also due to a particular immune system [14]. Moreover, Tomasetti and Vogelstein assumed that stochastic errors in DNA replications were the main components for explaining the variations in cancer risk among tissue but it was recently shown that it resulted from a “logical fallacy based on ignoring the influence of population heterogeneity in cor-

relations exhibited at the level of the whole population [15].

Our objective was therefore to take into account the population heterogeneity in a deterministic model describing the interactions between the different types of cells involved in tumor growth. The dynamics governing the interactions between the various types of cells is indeed of a primordial relevance for tumor growth because it is known that this dynamics is poorly affected by the personal and/or the family history since only less than 10% of cancers could be attributed to hereditary facts [16]. For instance, if some types of cancers (prostate, colorectal, breast, ...) can be associated with inheritable factors, there are others (pancreas, stomach, lung, uterus, ovary, bladder, ...) for which this is significantly less relevant [17].

Heredity, for which “chance” or “bad luck” may be evoked because today there is no way to act on it (in a preventive way), is thus only one of the components in tumorigenesis. Indeed, the probability for presenting a mutant cell is not *stricto sensu* the most important component for triggering a detected growing tumor. It is more important that this malignant cell occurs in a nesting tissue where it is able to induce a colony proliferating without too strong barriers [4]. Consequently, the probability to present a given cancer would be more directly related to the strength of the barriers developed by the nesting tissue whose dynamics depends to a limited extent on the inherited genetic background but more strongly on external factors affecting the quality of the micro-environment. In such a case, risk factors for cancers would strongly depend on physical activity, obesity, high consumption of red and/or processed meat, smoking, moderate to heavy alcohol consumption, that is, the way of life [18].

All the tissues are not sensitive to the same external factors and in the same ways. This could also explain that some cancers are known to be more strongly dependent on external factors of risk than others. For instance, the traditional risk factors associated with oral cancers are alcohol and tobacco [19, 20], although human papillomavirus emerges as an additional risk factor [21]. Although the most important risk factor for gastric cancers are *Helicobacter pylori* infections and host genetic factors [22], they are also related to a complex interplay between genetics and the way of life (diet, smoking) as well as environmental factors (bacterial infections, air pollution, drinking water contamination) [23–25]. One of the most relevant risk factors for breast cancer is related to mammographic density [26–28], that is, to the state of the host tissue; there is also a known correlation to a family history of breast cancer [29–31], oral contraceptives or hormone replacement therapy [32–34]. However, environmental factors cannot explain the differences observed in organ-specific cancer risk [2], these differences being far more important than the influence of these factors. Since it is now admitted that the microenvironment is “an integral, essential part of the cancer” [35], it is therefore

necessary to take it into account.

External factors must have a contribution to lifetime risks since most of them could be reduced by changing lifestyle, behavioural and/or environmental risk factors [36]. The proportion of cancer deaths could be therefore reduced to a theoretical minimum [37]. In that case, it would be useful to take into account the presence or the absence of risk factors to determine the cohort of individuals that should be screened for cancer [38]. It is therefore relevant to check whether cancer risks depend on the regeneration rate of the tissue — or in other words, the growth rate of host (normal) cells — in a way that i) could explain the variations in cancer risk among tissues and ii) could evidence how external factors can play a significant role in cancer risk.

In order to do that, we used a model for describing the interactions between the populations of host, effector immune and tumor cells at the tissue level [39]. Since this model describes the dynamics in a single site, we used many copies of it that we coupled on a lattice for simulating spatial growth of tumors [40]. Among the parameter values characterizing the interactions between the populations of cells, that is, the type of tissues considered, we selected those which are the most influent on the dynamics. We used the growth rate of normal cells as the parameter determining the organ tissue. For each type of tissue (organ), we varied some parameter values to take into account how a given type of tissue can be affected by external factors, thus allowing us to construct a cohort of simulated patients with different quality of tissue. It was thus possible to compute a probability for an expanding tumor versus the growth rate of host cells.

The subsequent part of this paper is organized as follows. Section II introduces the model describing interactions between the different populations of cells. Section III discusses the different type of dynamics which can be observed within a single site and explains how the different parameters may influence the dynamics. Section IV describes how copies of our model for one site were coupled on a lattice by a diffusion term of tumor cells. It also shows how the probability of developing a spatially expanding tumor depends on the growth rate of host cells. Section V provides a discussion.

II. THE MODEL

Among the very rare models taking into account the environment in the interactions between the different populations of cells at a tumor site, the model proposed by de Pillis and Radunskaya [39] is particularly interesting because it is able to reproduce some relevant clinical features [41]. This model describes the interactions between host (normal), effector immune (natural killers) and tumor cells in a single tumor site. The host cells correspond to healthy cells which are structuring the considered organ. The effector immune cells are cytotoxic lymphocytes that can kill the tumor cells. The system

is adimensionalized in such a way that all populations are within the unit interval (a population equal to 1 thus saturates the site at its carrying capacity). Without any interaction between them, the populations x of host cells and z of tumor cells are governed by logistic functions depending on the growth rate ρ_h and ρ_t , respectively. Host and tumor cells are in competition for space, oxygen and nutrients as evidenced by the negative coupling term $-\alpha_{ht}xz$ where α_{ht} is the death rate of host cells due to tumor cells reducing the population x and the negative coupling term $-\alpha_{th}zx$ where α_{th} is the death rate of tumor cells due to host cells reducing the population z . Similar terms are used between the population y of effector immune cells and the population z of tumor cells. From that point of view, these last two populations are also in competition. Nevertheless, the growth rate of effector immune cells is governed by a type-II Holling term $\frac{\rho_i y z}{1+z}$; the proliferation of effector immune cells is therefore induced by the presence of tumor cells. Few lymphocytes T4 and T8 are recruited in lymph nodes by dendritic cells which are in contact with the tumor. Some of those immature lymphocytes migrate toward the tumor site where they are activated. Then these lymphocytes proliferate, stimulated by lymphocytes T4 and the contact with tumor cells. Consequently, the most important process quantified by parameter ρ_i is the growth rate of immune cells and not the recruitment rate of few of them in lymphatic nodes.

Depending on the parameter values ρ_i and α_{it} , the coupling term between effector immune and tumor cells can be positive: in that case, according to Hodge and Arthur [42], the interactions between two populations with one positive term ($\rho_i \frac{yz}{1+z} - \alpha_{it}yz$ with appropriate parameter values) and one negative term ($-\alpha_{ti}zy$) corresponds to a contramensalism (the two populations have opposite effects on each other). Without tumor cells, the population y remains null. The natural death of effector immune cells is taken into account by the term $-\delta_i y$. At the site S_{ij} , the three populations are thus governed by the three differential equations

$$\begin{cases} \dot{x}_{ij} = \rho_h x_{ij}(1 - x_{ij}) - \alpha_{ht} x_{ij} z_{ij} \\ \dot{y}_{ij} = \frac{\rho_i y_{ij} z_{ij}}{1 + z_{ij}} - \alpha_{it} y_{ij} z_{ij} - \delta_i y_{ij} \\ \dot{z}_{ij} = \rho_t z_{ij}(1 - z_{ij}) - \alpha_{th} x_{ij} z_{ij} - \alpha_{ti} z_{ij} y_{ij} \\ \quad - \nabla \cdot (K \cdot \nabla z) \end{cases} \quad (1)$$

where $\nabla \cdot K(\cdot \nabla z)$ describes the diffusion of tumor cells from one site to another one when the corresponding population exceeds a given threshold value. Our tumor sites are located in a plane (two-dimensional space). Each site is a square whose edges have $\eta = 100 \mu\text{m}$ in length. Our two-dimensional tissue is made of a lattice of 10×10 sites. The tissue is thus a square of 1 mm^2 . Each site has eight neighboring sites whose location is designated according to N, S, W, E, NE, NW, SE and SW where N corresponds to North, S to South, W to West and E to East. For instance, the population of host cells within the site

located at the North-East of site S_{ij} will be designated by x_{ik}^{NE} and so on.

The rate of diffusion is dependent on parameter K . In this work, for each simulated case, all sites were characterized by the same parameter values: we therefore considered tumor growth in homogeneous tissue. The diffusion of tumor cells is governed by an isotropic Laplacian operator (as done in [43, 44]) which is discretized on a lattice according to

$$\nabla \cdot (K \nabla z) = \mathcal{H}(z_{ij} - 0.99) K \sum_k \left(\frac{z_{ij}^k - z_{ij}}{\beta_k \eta^2} \right) \quad (2)$$

where z_{ij}^k with $k = \{N, S, E, W, NE, NW, SE, SW\}$ designates the tumor cell density at the k th sites around the site (i, j) and the coefficients $\beta_k = \{2, 2, 2, 2, 4, 4, 4, 4\}$. For instance, z_{ij}^{NE} corresponds to the tumor cell density at the site located at the North-East of the site (i, j) , that is, at the site $(i + 1, j + 1)$. For all our simulations, we used $K = 10^{-10}$.

TABLE I: Parameters of the model (1) used for describing the interactions between the populations of host (x), effector immune (y) and tumor (z) cells. The values (or the interval over which they are varied) used in our simulations are also reported. Default values correspond to the chaotic attractor shown in Fig. 1.

Symbol	Meaning	Range	Default
ρ_h	growth rate of host cells	[0; 1]	0.518
ρ_i	growth rate of effector immune cells	[0.1; 6]	4.5
ρ_t	growth rate of tumor cells	$2\rho_h$	1.0
α_{ht}	death rate of host cells by tumor cells	[0.5; 2]	1.5
α_{it}	inhibition rate of effector immune cells by tumor cells	[0.1; 3.5]	0.2
α_{th}	death rate of tumor cells by host cells	[0.5; 2]	1.0
α_{ti}	death rate of tumor cells by effector immune cells	2.5	2.5
δ_i	natural death rate of effector immune cells	0.5	0.5

III. LOCAL DYNAMICS

The default parameter values (reported in the last column of Tab. I) correspond to the chaotic attractor shown in Fig. 1 (also investigated in [41]). As shown in [40], this chaotic regime corresponds to a slowly growing tumor, characterized by a layer of proliferating tumor cells which is rather heterogeneous. Due to the impossibility to estimate all parameter values of such a model *in vivo*

or *in vitro*, mostly because of and due to the large differences observed between animal, culture or human models [45], there are no serious possibilities to accurately assess parameter values for such a model. Since our objective is not to reproduce quantitatively the dynamics for a given patient but rather to browse qualitatively the different situations which can be observed, parameter values were chosen for browsing the different dynamics provided by our model.

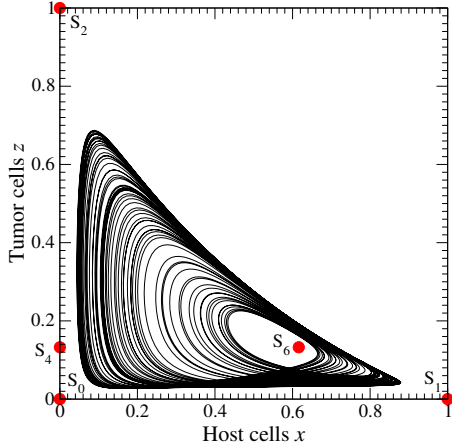


FIG. 1: Chaotic attractor produced by the model (1) with the default parameter values as reported in Tab. I. The singular points with positive coordinates are also shown.

When the diffusion parameter K is equal to 0, the model (1) has three singular points are always with positive real coordinates, namely points

$$S_0 = \begin{cases} x_0 = 0 \\ y_0 = 0 \\ z_0 = 0 \end{cases}, S_1 = \begin{cases} x_1 = 1 \\ y_1 = 0 \\ z_1 = 0 \end{cases}, \text{ and } S_2 = \begin{cases} x_2 = 0 \\ y_2 = 0 \\ z_2 = 1 \end{cases}.$$

Point S_0 corresponds to a state where there is no living cells; typically it is stable when the site corresponds to a necrotic layer. Point S_1 is saturated with host cells and is thus associated, when it is stable, with a healthy tissue with strong barriers against tumor progression. Point S_2 is saturated with tumor cells and, when it is stable, corresponds to a site in a layer of strongly proliferating tumor cells.

The other singular points are

$$S_3 = \begin{cases} x_3 = \frac{\rho_t (\rho_h - \alpha_{ht})}{\rho_t \rho_h - \alpha_{th} \alpha_{ht}} \\ y_3 = 0 \\ z_3 = \frac{\rho_h (\rho_t - \alpha_{th})}{\rho_t \rho_h - \alpha_{th} \alpha_{ht}} \end{cases},$$

$$S_{4,5} = \begin{cases} x_{4,5} = 0 \\ y_{4,5} = \frac{\rho_t}{\alpha_{ti}} (1 - \chi_{\pm}) \\ z_{4,5} = \chi_{\pm} \end{cases}$$

and

$$S_{6,7} = \begin{cases} x_{6,7} = 1 - \frac{\alpha_{ht}}{\rho_h} \chi_{\pm} \\ y_{6,7} = \frac{\rho_t (1 - \chi_{\pm}) - \alpha_{th}}{\alpha_{ti}} + \frac{\alpha_{th} \alpha_{ht}}{\rho_h \alpha_{ti}} \chi_{\pm} \\ z_{6,7} = \chi_{\pm} \end{cases}$$

where

$$\chi_{\pm} = \frac{\rho_i - \alpha_{it} - \delta_i \pm \sqrt{(\rho_i - \alpha_{it} - \delta_i)^2 + 4\alpha_{it}\delta_i}}{\alpha_{it}}.$$

Point S_3 corresponds to the coexistence of host and tumor cells without immune cells. When stable, it is associated with a deficient immune system. Points $S_{4,5}$ correspond to the coexistence of the sole immune and tumor cells; they are associated with a layer of proliferating tumor cells but the immune system is still active. Consequently, the tumor growth is slower when the proliferation layer is associated with point S_4 or S_5 than with point S_2 . Note that point S_5 has quite rarely (in the parameter space) positive coordinates; moreover it is most often a saddle. Point S_6 and S_7 correspond to the coexistence of the three types of cells. Point S_7 has rarely all its coordinates positive. When stable, point S_6 typically corresponds to a site with a tumor in its early non-vascularized phase. As shown in Fig. 1, the chaotic attractor is structured around point S_6 characterized by a rather large population of host cells and a quite small population of tumor cells, thus explaining why slowly expanding tumors are associated with chaotic dynamics [40].

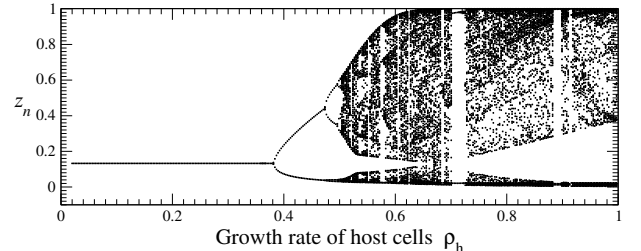


FIG. 2: Bifurcation diagram versus the growth rate of host cells ρ_h when other parameters have the default values reported in Tab. I.

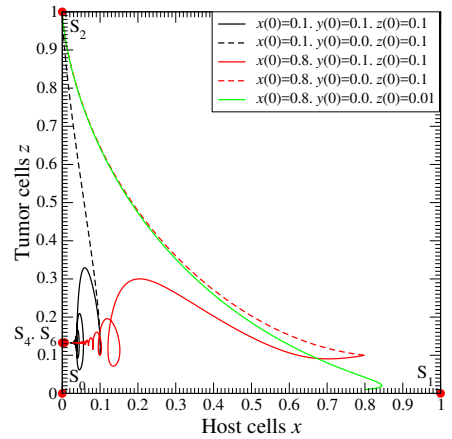
In the model (1), the growth rate ρ_h of host cells is directly related to the number of stem cell divisions, that is, to the rate of regeneration of a tissue. It is known that different “organs have different rate of regeneration” [46]. For instance, bone tissues present a long regeneration period and liver has a high capacity of regeneration. Parameter ρ_h can be thus used for distinguishing organ tissues. To be in agreement with Tomasetti and Vogelstein’s data [2], the probability for detecting an expanding tumor must depend on this parameter of our model. The bifurcation diagram *versus* the growth rate of host cells ρ_h (Fig. 2) is computed by retrieving minimal and maximal values of the population of tumor cells as defined in [41]. We also plotted points corresponding to a

stable singular point. The route to the chaotic attractor shown in Fig. 1 is a period-doubling cascade. Some periodic windows can be also identified as in any chaotic systems. For small values of the growth rate ($\rho_h < 0.38$), the trajectory converges to the singular point S_4 where the population of host cells is zero. For large values of ρ_h , the dynamics is more developed, that is, structured around a larger population of periodic orbits [47], leading to a chaotic behavior: the tumor is then slowly expanding as discussed in [40].

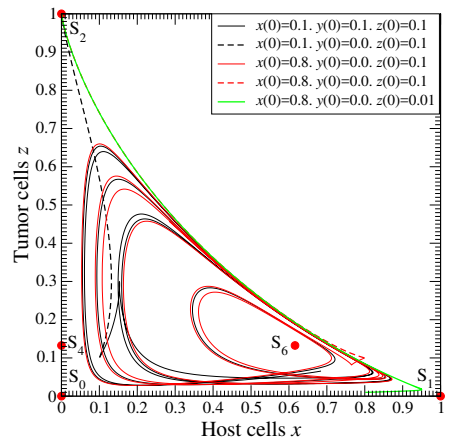
To correctly assess the influence of parameter ρ_h on the dynamics of the cancer model (1), it is necessary to use the singular points. For instance, let us compare the singular points for $\rho_h = 0.518$ (chaotic behavior) and $\rho_h = 2.0$ (stable singular point). In both cases, points S_0, S_1, S_2 , and S_4 are a saddle with a two-dimensional unstable manifold (designated by SD_2), a saddle with a one-dimensional unstable manifold (designated by SD_1), SD_1 and a saddle-focus with a one-dimensional unstable manifold (designated by SF_1), respectively. Points S_3 and S_5 have at least one negative coordinate and does not contribute to the structure of the positive domain of the state space. The main difference between the two cases shown in Figs. 3 is related to point S_6 which is a SF_2 around which sustained oscillations take place for $\rho_h = 0.518$ and a SF_1 for $\rho_h = 0.2$ around which damped oscillations are observed. In both cases, as shown in Figs. 3, the point S_6 is the one which mainly organizes the trajectories when the immune system is active ($y \neq 0$).

For tissue with a low growth rate of host cells ρ_h , that is, tissue with a long regeneration period, the population of tumor cells remains at very low value ($z \approx 0.13$); the tumor starts to colonize the site only when there is a deficiency of the immune system (an episode during life at which $y(t) = 0$) and then to spatially expand. In the case of rather large value of the growth rate ρ_h , there is large amplitude oscillations and the population of tumor cells can take quite large value ($z \approx 0.7$) for short durations. This leads to slowly expanding tumor as explained in [40]. As observed for tissues with a slow regeneration, when the immune system presents a deficiency, there is a rapid saturation of the site by tumor cells and the tumor starts to expand. This feature explains how a temporary deficiency of the immune system can lead to tumor expansion as shown in Fig. 4 where $y = 0$ for $160 < t < 200$ a.u.t. In this model, the process is reversible because the model (1) does not take into account the irreversible degradation of the tissue by the tumor progression and by the treatment [48]. The bifurcation diagram (Fig. 2) shows that until the immune system is active, faster the regeneration of the tissue (larger growth rate ρ_h), larger the population of tumor cells can be and, consequently, faster the tumor progression is.

The growth rate ρ_t of tumor cells is related to the growth rate ρ_h since ρ_t is always greater than the growth rate of cells ρ_h from which it mutated, malignant cells most often proliferating [49, 50]: we therefore choose to use $\rho_t = 2\rho_h$ in the subsequent simulations. The bifur-



(a) Slowly regenerative tissue: $\rho_h = 0.2$



(b) Moderately regenerative tissue: $\rho_h = 0.518$

FIG. 3: Phase portrait produced by the cancer model (1) from five different initial conditions for two different types of tissue.

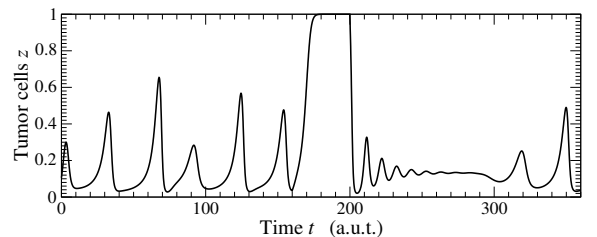


FIG. 4: Time evolution of the population of tumor cells for a tissue with a moderate regeneration duration (moderate growth rate, $\rho_h = 0.518$). Other parameters have the default values reported in Tab. I. The deficiency of the immune system occurs at $t = 160$ a.u.t. ($y = 0$); its action is recovered at $t = 200$ a.u.t. ($y = 0.1$).

cation diagram *versus* ρ_t is shown in Fig. 5b. There is a threshold value for this growth rate ($\rho_t \approx 0.95$) under which the population of tumor cells remains to 0. There is a chaotic regime followed by a sequence of reverse bifurcations leading to an inverse cascade of period-doublings, and then the point S_6 becomes a stable node-focus ($\rho_t \approx 1.25$).

Among the six remaining parameters of model (1), the

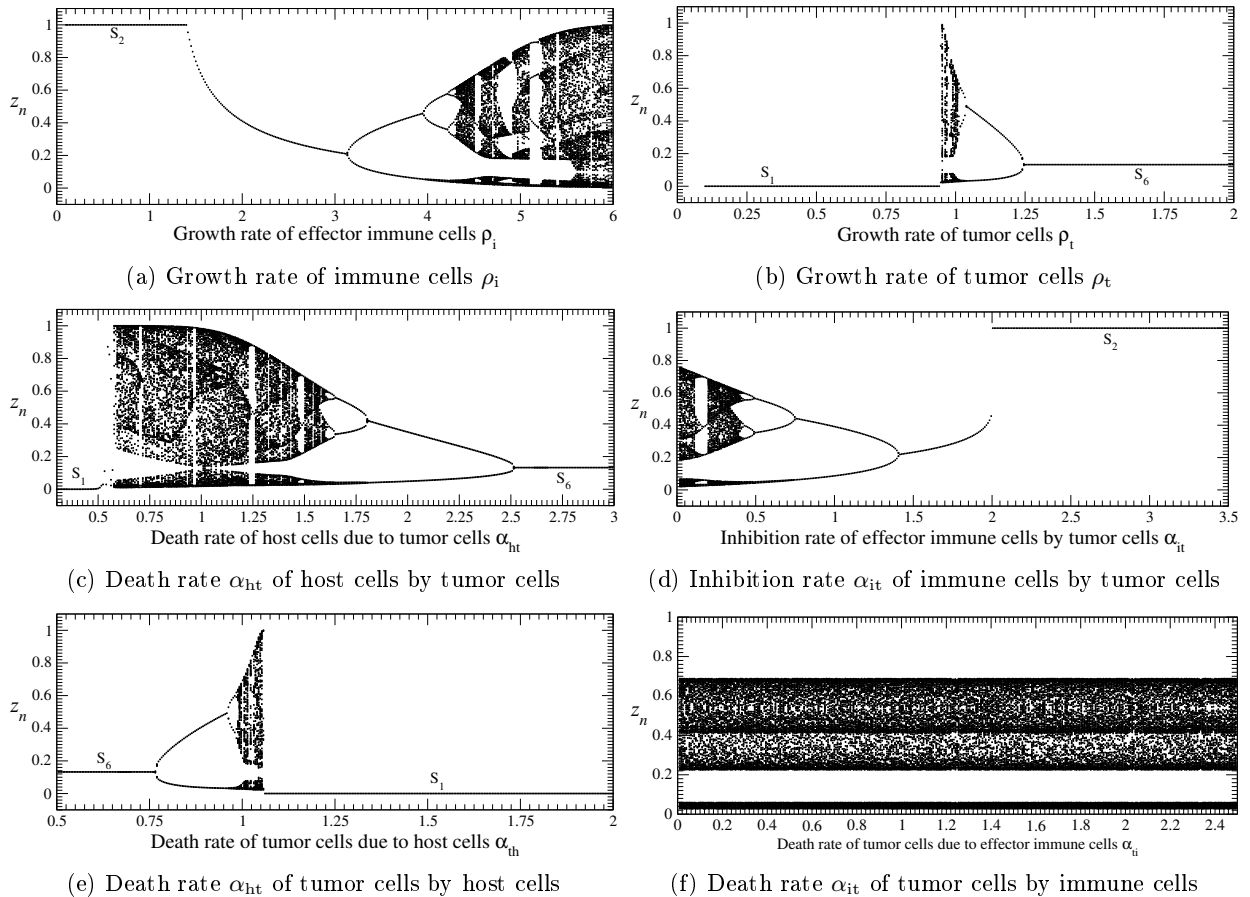


FIG. 5: Bifurcation diagrams versus the different parameters of the cancer model for an isolated site (the diffusion term is cancelled).

natural death rate of effector immune cells δ_i is commonly considered as being non patient dependent [51, 52]. We therefore left this parameter to its default value. The bifurcation diagrams versus each of the five free parameters are shown in Figs. 5. No bifurcation is observed in the diagram versus the death rate of tumor cells by effector immune cells α_{it} (Fig. 5f), meaning that the value of this parameter has no effect on the dynamics: this parameter is therefore kept at its default value. The four other parameters can be grouped into two classes. Increasing parameter ρ_i and α_{th} contribute to reduce the population of tumor cells; the former by increasing the efficiency of the immune system and the latter by increasing the barrier against tumor progression provided by the nesting tissue. Parameters α_{ht} and α_{it} promote the proliferation of tumor cells, the former by inhibiting the immune system and the latter by reducing the barriers provided by the host cells. Note that what is important in these bifurcation diagrams is not how is developed the dynamics (the population of periodic orbits as easily shown by the cascade of period-doublings) but rather the transition between the attractors at the two ends of the diagram, which are most often stable singular points. For instance, promoting the tumor cells is observed by switching from point S_1 to S_6 or toward

point S_2 . Reducing the proliferation of these cells is associated with the transition from point S_2 to chaos (or point S_1 if ρ_i is increased up to 7.0) or from S_6 to S_1 . We have therefore aggressive tumor for low values of ρ_i and α_{th} , and large values of α_{ht} and α_{it} . We have therefore various configurations for which the tumor can remain under the clinical level of detection, can slowly grow (for instance when there is a chaotic regime) or can present a fast expansion. These four parameters are therefore useful for distinguishing how the tumor micro-environment can provide barriers against tumor progression or not.

Let us now discuss six typical cases of dynamics which can be encountered. These simulations were performed with the initial conditions $(x(0), y(0), z(0)) = (0.1, 0.1, 0.01)$. Parameter values are reported in Tab. II with the types of the eight singular points.

In case I, the trajectory converges quite quickly to point S_2 which is a stable node (Fig. 6a), meaning that the site provides an environment in which tumor cells very quickly proliferate.

In case II, point S_2 is also a stable node but there are three additional singular points compared to the previous case (Fig. 6c). Points S_3 and S_4 are such as $y_4 > y_3$ and $z_4 > z_3$. Point S_4 is therefore associated with larger populations of immune and tumor cells than point S_3 . Point

TABLE II: Parameter values for the six cases whose dynamics is explicit. The singular points of the system are also reported with their type. The subscript indicates the dimension of the unstable manifold. Other parameter values: $\alpha_{ti} = 2.5$ and $\delta_i = 0.5$.

Case	I	II	III	IV	V	VI
ρ_h	0.8	0.65	0.75	0.75	0.75	0.75
ρ_i	0.1	5.344	6.0	6.0	5.344	6.0
ρ_t	1.6	1.3	1.5	1.5	1.5	1.5
α_{ht}	2.0	0.833	1.00	1.166	0.53	0.833
α_{it}	2.366	2.366	1.988	1.611	1.23	1.988
α_{th}	0.5	1.166	1.333	1.5	1.83	1.333
S_0	SD ₁	SD ₁	SD ₂	SD ₂	SD ₂	SD ₂
S_1	SD ₂	SD ₂	SD ₁	SN	SN	SD ₁
S_2	SN	SN	SD ₁	SD ₁	SD ₂	SD ₁
S_3	-	NF ₀	-	-	-	-
S_4	-	SF ₁	SF ₁	SF ₁	SF ₁	SF ₁
S_5	-	SD ₂	-	-	-	-
S_6	-	SF ₂	SF ₂	SF ₂	-	NF ₀
S_7	-	SD ₁	-	-	-	-

SD \equiv saddle point, SN \equiv stable node point, SF \equiv saddle-focus, NF \equiv node-focus.

S_5 is associated with three non zero populations of cells, the population of tumor cells being the largest ($z_5 > 0.5$), and therefore corresponds to a rather deleterious configuration (tumor cells proliferates very quickly). Point S_6 corresponds to a site where the host cells are the most numerous ($x_6 > 0.5$) and thus where there are strong barriers against tumor proliferation. The direct effect of these additional singular points is a longer transient regime before reaching the stable node point S_2 . Obviously, this transient regime is very sensitive to initial conditions as shown in Figs. 6b (the second set of initial conditions is such as $(x(0), y(0), z(0)) = (0.6, 0.1, 0.2)$, that is, quite close to point S_6 , thus trapping the trajectory in the slowly divergent spiral around it). The tumor thus starts to grow slowly and then presents a fast growth. This is what is clinically observed very often since when its growth is initiated, a tumor commonly remains too small to be detected by routine imaging for several years. This initial prevascular phase corresponds to a slowly expanding tumor [53]; it is then followed by a second phase during which the tumor is neovascularized and grows rapidly [54] with a size exceeding 2 mm, therefore becoming clinically detectable by routine imaging. The volume of the tumor can then easily reach 1 l, that is, a diameter of about 10 cm.

In case III, points S_3 and S_5 are no longer with real positive coordinates. Point S_2 is no longer a stable node. Points S_4 and S_6 are two saddle-focus points: point S_6 is

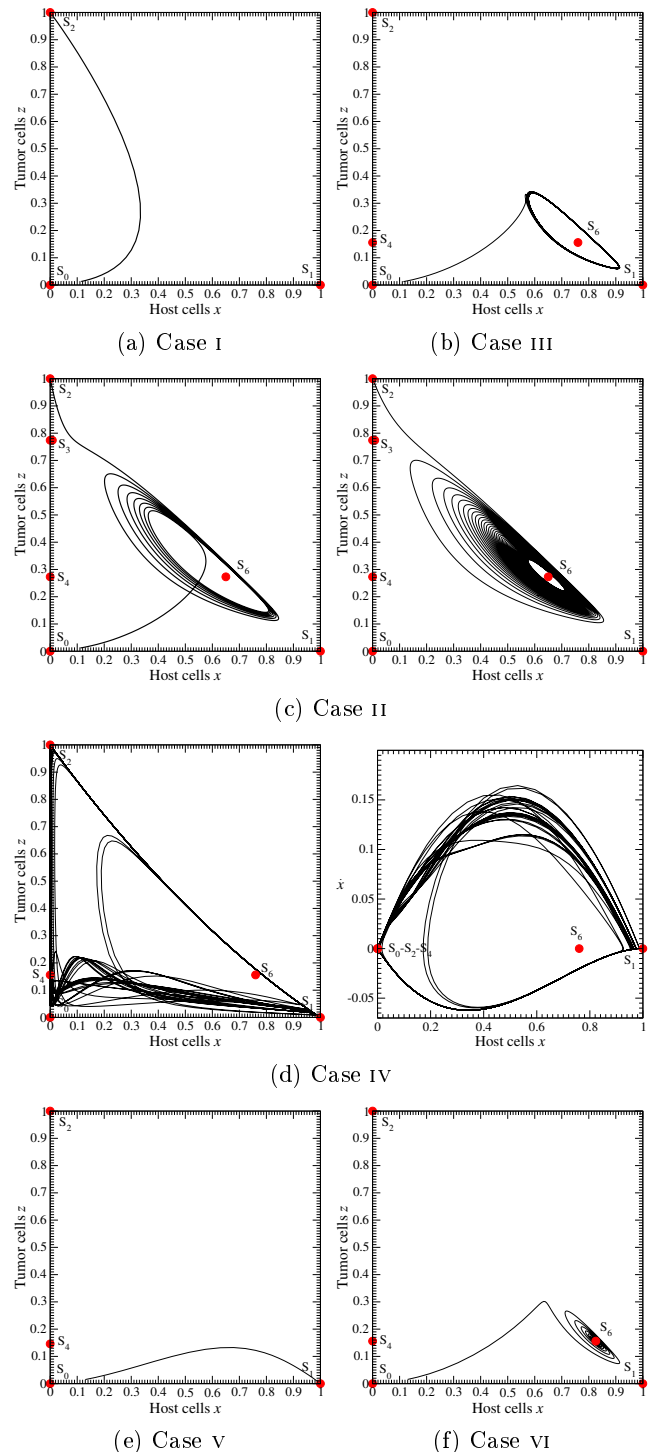


FIG. 6: Phase portraits of the dynamics produced by a single isolated site for the six different cases whose parameter values are reported in Tab. II.

associated with the eigenvalues

$$\begin{cases} \lambda_{1,2} = 0.0014 \pm 0.2423 i \\ \lambda_3 = -0.8308; \end{cases} \quad (3)$$

the small real part of the two complex conjugated eigen-

values indicate that this point is close to a Hopf bifurcation which occurs, for instance, for $\rho_i \approx 5.979$ and $\alpha_{th} = 1.333$ or $\rho_i = 6.0$ and $\alpha_{th} \approx 1.339$. This Hopf bifurcation is investigated with more details in [55]. Consequently, the asymptotic behavior is a limit cycle around point S_6 (Fig. 6b). There are small oscillations with a rather large population of host cells (and a small tumor cell population). The tumor therefore does not grow and remains limited to a single site. In case IV, compared to case III, point S_1 is no longer a saddle and has now a two-dimensional stable manifold and a marginal stability in the third direction. This means that the trajectory may visit the neighborhood of this point. This lead to a chaotic attractor as shown in Fig. 6d where the transient regime is removed. The trajectory oscillates between the neighborhoods of points S_2 and S_1 . This particular structure squeezes the trajectory in the upper part of the attractor (in the plane $x-\dot{x}$ projection). This attractor has a very particular structure as evidenced by the Poincaré section

$$\mathcal{P} \equiv \{(\dot{x}_n, y_n) \in \mathbb{R}^2 \mid x_n = 0.5, \dot{x}_n > 0\} \quad (4)$$

shown in Fig. 7. Such a “snail” structure was observed in the “funnel” Rössler attractor [47]. Nevertheless, the structure is not fully equivalent since we were not able to obtain a multimodal map as in the Rössler attractor. This case would correspond to a slow tumor growth as shown in [40].

Cases V and VI correspond to a situation for which the microenvironment provides strong barriers against tumor growth, the former due to the singular point S_1 that is a stable node (only the host cells colonize the site) and the latter due to the singular point S_6 which is a stable node-focus point at which there is a very large population of host cells with small ones of immune and tumor cells. In these two cases, there is no tumor (the tumor cells are not sufficiently numerous to form an expanding colony).

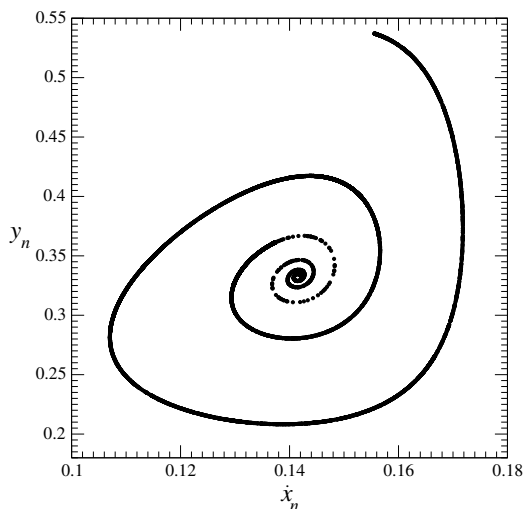


FIG. 7: Poincaré section \mathcal{P} of the chaotic attractor produced by an isolated system (1) with parameter values of case IV.

With these six cases, we depicted all possible cases we

can have from the tumor growth point of view. Cases III, IV, V and VI produce a colony confined in a single tumoral site. Cases I and II are shown in Fig. 8 at time $t = 8000 dt$. Case I is clearly the situation in which the tumor growth is the fastest.

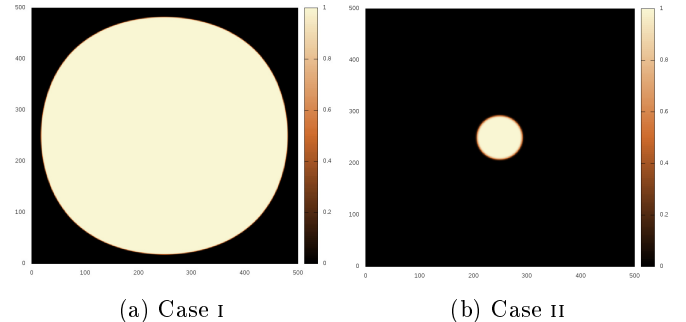


FIG. 8: Size of the tumor at time $t = 8000 dt$ for the two cases in which there is a detected tumor growth. Parameter values as reported in Tab. II.

IV. SPATIAL DYNAMICS

Many genomic changes occur simply in a random way during DNA replication. We considered that the endogenous mutation rate of all types of human cells is nearly the same [56, 57] — as also considered in [2]. Nevertheless, we considered that the apparition of a malignant cell is sufficiently frequent that the key factor is not this mechanism but rather the occurrence of a nesting tissue in favor of an expanding colony of tumor cells, the time state being characterized by the parameter ρ_i , α_{ht} , α_{it} , and α_{th} . Variations in the values of these four parameters allow to take into account how the spatial growth of the tumor mass mainly depends on carcinogenic factors as pesticides, benzene, light particles, tobacco, quality of the food, etc. [58, 59]. It is not our purpose here to relate directly how a given carcinogenic factor affects a given parameter. Typically, a set of parameter values providing a fast expanding tumor would correspond to a tissue which was degraded by carcinogenic factors.

The central site ($i = 5$ and $j = 5$) is such that, at time $t = 0$, it contains a small colony of tumor cells. This site is thus initialized with $x_{5,5}(0) = 0.6$, $y_{5,5}(0) = 0.1$, and $z_{5,5}(0) = 0.2$. In all other sites, at time $t = 0$, the population y_{ij} of effector immune cells is null since there is no tumor cell in them. These sites are thus considered to be only filled with host cells. Initial conditions for sites S_{ij} ($i \neq 5$ and $j \neq 5$) are therefore $x_{ij}(0) = 1.0$, $y_{ij}(0) = 0$, and $z_{ij}(0) = 0$. When there are some tumor cells which diffuse at time $t > 0$ into one of these sites, the population y_{ij} of that site is set to a non-zero value ($y_{ij}^k(t) = 0.1$ for $k = \{N, S, W, E\}$ and $y_{ij}^k(t) = 0.05$ for $k = \{NE, NW, SE, SW\}$).

Each of the four parameters α_{ht} , ρ_i , α_{it} , and α_{th} was varied by using ten values equidistributed over the intervals reported in Tab. I. This was therefore 10^4 different

sets of parameter values which were investigated for each value of the growth rate ρ_h of host cells. We thus considered a given tissue (organ) in 10,000 different states from the cell interaction point of view. Since each patient has a tissue in a particular state, each tissue state can be interpreted as representing a given patient. This is thus a cohort of 10,000 different simulated patients which was considered.

Our simulations using 100 coupled copies of model (1) were performed using a fourth-order Runge-Kutta scheme for 50,000 time step ($dt = 5 \cdot 10^{-2}$ arbitrary units of time). Such a duration is large enough to allow a significant spatial growth of the tumor mass, provided that a diffusion of tumor cells occurs. In order to determine whether there is a spatial growth at the end of each simulation, we checked whether the population of tumor cells is such that $z_{8,5}(50,000) \neq 0$, that is, whether tumor cells are detected at a distance greater than $300 \mu\text{m}$ from the initial location. With 10,000 different simulated patients in our cohort, we can detect up to 10,000 expanding tumors for each ρ_h -value. The probability P_{gt} for a growing tumor is therefore the number of the sets of parameter values ($\alpha_{\text{ht}}, \rho_i, \alpha_{\text{it}}, \alpha_{\text{th}}$) leading to an expanding tumor divided by 10,000. This probability was thus computed for each value ρ_h (varied from 0 to 1 by a step $d\rho_h = 0.05$). By plotting the probability P_{gt} versus the growth rate ρ_h (Fig. 9), we show that the probability P_{gt} is highly significantly correlated ($r = 0.99$, $p < 10^{-6}$) to the growth rate ρ_h . This curve shows that tissue with fast regeneration lead more often to an expanding tumor than those with slow regeneration. This is equivalent the relationship between the number of stem cell divisions in the lifetime in a given tissue and the lifetime risk of cancer in that tissue which was obtained by Tomasetti and Vogelstein (see Fig. 1 in [2]). From that point of view our model is validated by the clinical data obtained by these authors.

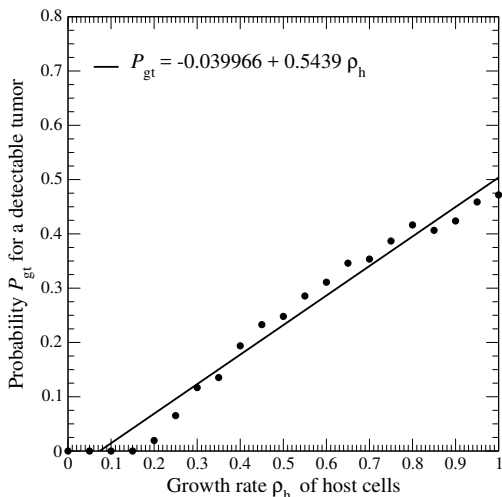


FIG. 9: The relationship between the probability P_{gt} for detecting a growing tumor after 50,000 arbitrary units of time versus the growth rate ρ_h of host cells.

V. DISCUSSION

With our purely deterministic model, we were able to show that the lifetime risk is strongly correlated with the total number of divisions of the normal self-renewing cells. Nevertheless, contrary to what was asserted by Tomasetti and Vogelstein [2], the random mutations arising during DNA replication does not play any role in our approach since we here considered any case with an initial small population of tumor cells (a mutation occurred in each case). Indeed, the correlation we obtained between the probability for a growing tumor and the growth rate of host cells results from the variations in the parameter values of the model (1) describing the inter-patient variability related to the interactions tumor cells have with the surrounding micro-environment. For instance, the smallest growth rate ρ_h (0.15) of host cells for which the number of detected growing tumors is non-zero would correspond to Pelvis osteocarcinoma in the work of Tomasetti and Vogelstein [2] and the largest (1.0) to the basal cell cancer. This shows that the variations in the probabilities for an expanding tumor is fully explained by the nesting tissue state mostly affected by the way of life and external factors. We therefore provided with our simulations a new argument against Tomasetti and Vogelstein’s interpretation (see [15, 35, 60–62] for other critics). Our explanation offers a fully deterministic relationship between the lifetime risks for cancer and the way of life.

Our simulations clearly show that the state of the surrounding tumor tissue is preponderant in the evolution of a cancer. Since the state of the nesting tissue is only related to 10% to the heredity [63], this state necessarily results from the way of life and external factors as the quality of the air breathed, working conditions, sleep quality, exercise, etc. The optimal functioning of a given body with its genetic properties is only governed by the way of life. For instance, obesity induces high level of saturated fatty acids in blood which, in turns, promotes inflammation. Such a feature has a direct consequence on the parameter values governing interaction of immune and host cells with tumor ones. Obesity increases the rate of IGF1 that directly affects the growth rate of tumor cells [64]. We could also mention the level of exercise performed by patients: exercise is known for improving the response of the immune system and for increasing the rate of intra-cellular glutathione [65]. Exercise therefore affects values of parameter ρ_i , α_{it} and α_{ti} . Smoking, alcohol drinking, and ingesting anti-oxidant agents also influence these parameter values. Our results therefore confirm that preserving the tissue, where mutations always occur, in good conditions, could be an efficient strategy to reduce cancer risks.

Consequently, cancer risks are not seen as resulting from “bad luck”. It might be not useless to recall how Laplace was considering “randomness” [66]:

“All events, even those which on account of

their insignificance do not seem to follow the great laws of nature, are a result of it just as necessarily as the revolutions of the sun. In ignorance of the ties which unite such events to the entire system of the universe, they have been made to depend on final causes or on hazard, according as they occur and are repeated with regularity, or appear without regard to order, but these imaginary causes have gradually receded with the widening bounds of knowledge and disappear entirely before sound philosophy, which sees in them only the expression of our ignorance of the true causes.”

What was designated by “bad luck” would be therefore the way of life and external factors that can affect the complex system made of a tumor and its environment,

and certainly not the random mutation occurring in cell divisions. The way such environment — the organ tissue — is affected by the way of life (food, drink, air pollutant, tobacco, stress, overtiredness, exercise...) is only very partially understood. With our model, we showed that it might be of a primary importance to keep our tissues in good conditions. Prevention in favor of a good way of life could thus reduce cancer risk.

Acknowledgements

Louise Viger’s Ph.D. thesis was supported by the company HYPÉRION in collaboration with TAKEDA and CHUGAI companies, and with the ROCHE Group. There was a CIFRE agreement for her Ph.D. thesis.

-
- [1] R. SIEGEL, J. MA, Z. ZOU & A. JEMAL, Cancer Statistics, *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **64**, (1), 9-29, 2014
- [2] C. TOMASETTI & B. VOGELSTEIN, Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions, *Science*, **347**, 78-81, 2015.
- [3] C. TOMASETTI, L. LI, B. VOGELSTEIN, Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention, *Science*, **355**, 1330-1334, 2017.
- [4] M. J. BISSELL & W. C. HINES, Why don’t we get more cancer? A proposed role of the microenvironment in restraining cancer progression, *Nature Medicine*, **17** (3), 320-329, 2011.
- [5] A. M. SOTO & C. SONNENSCHN, The somatic mutation theory of cancer: growing problems with the paradigm?, *Bioessays*, **26** (10), 1097-1107, 2004.
- [6] T. BOROVSKI, F. DE SOUSA E MELO, L. VERMEULEN, & J. P. MEDEMA, Cancer stem cell niche: The place to be, *Cancer Research*, **71** (3), 634-639, 2011.
- [7] H. DUCASSE, A. ARNAL, M. VITTECOQ, S. P. DAoust, B. UJVARI, C. JACQUELINE, T. TISSOT, P. EWALD, R. A. GATENBY, K. C. KING, F. BONHOMME, J. BRODEUR, F. RENAUD, E. SOLARY, B. ROCHE & F. THOMAS, Cancer: an emergent property of disturbed resource-rich environments? Ecology meets personalized medicine, *Evolutionary Applications*, **8** (6), 527-540, 2015.
- [8] P. A. KENNY & M. J. BISSELL, Tumor reversion: correction of malignant behavior by microenvironmental cues, *International Journal in Cancer*, **107** (5), 688-695, 2003.
- [9] J. A. JOYCE & J. W. POLLARD, Microenvironmental regulation of metastasis, *Nature Review Cancer*, **9** (4), 239-252, 2009.
- [10] J. D. NAGY, E. M. VICTOR & J. H. CROPPER, Why don’t all whales have cancer? A novel hypothesis resolving Peto’s paradox, *Integrative and Comparative Biology*, **47** (2), 317-328, 2007.
- [11] F. DENIS & C. LETELLIER, Is high cancer rate in human due to a weakness in biology resulting from the rapid increase in lifetime expectancy ? *Bulletin du Cancer*, **103** (3), 224-226, 2016.
- [12] R. B. LANDY, in *Pathology of zoo animals*, R. J. Montali & G. Migaki (eds), Smithsonian Institution Press (Washington DC), 1980.
- [13] A. F. CAULIN & C. C. MALEY, Peto’s Paradox: evolution’s prescription for cancer prevention, *Trends in Ecology and Evolution*, **26** (4), 175-182, 2011.
- [14] M. KEANE, J. SEMEIKS, B. THOMSEN & J. P. DE MAGALHAES, Insights into the Evolution of longevity from the Bowhead Whale Genome, *Cell Reports*, **10**, 1-11, 2015.
- [15] D. SORNETTE & M. FAVRE, Debunking mathematically the logical fallacy that cancer risk is just “bad luck”, *EPJ Nonlinear Biomedical Physics*, **3**, 10, 2015.
- [16] E. R. FEARON, Human cancer syndromes: clues to the origin and nature of cancer, *Science*, **278**, 1043-1050, 1997.
- [17] P. LICHTENSTEIN, N. V. HOLM, P. K. VERKASALO, A. ILIADOU, J. KAPRIO, M. KOSKENVUO, E. PUKKALA, A. SKYTTE & K. HEMMINKI, Environmental and heritable factors in the causation of cancer—analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland, *New England Journal of Medicine*, **343**, 78-85, 2000.
- [18] R. R. HUXLEY, A. ANSARY-MOGHADDAM, P. CLIFTON, S. CZERNICHOW, C. L. PARR & M. WOODWARD, The impact of dietary and lifestyle risk factors on risk of colorectal cancer: a quantitative overview of the epidemiological evidence, *International Journal of Cancer*, **125**, 171-180, 2009.
- [19] C. D. LLEWELLYN, N. W. JOHNSON & K. A. WARRAKULASURIYA Risk factors for squamous cell carcinoma of the oral cavity in young people – a comprehensive literature review, *Oral Oncology*, **37** (5), 401-418, 2001.
- [20] S. P. SCHANTZ & G. P. YU, Head and neck cancer incidence trends in young Americans: 1973-1997, with a special analysis for tongue cancer, *Archives in Otolaryngology and Head Neck Surgery*, **128** (3), 268-274, 2002.
- [21] E. M. STURGIS & P. M. CINCIRIPINI, Trends in head and neck cancer incidence in relation to smoking prevalence: an emerging epidemic of human papillomavirus-

- associated cancers?, *Cancer*, **110** (7), 1429-1435, 2007.
- [22] J. Q. HUANG, S. SRIDHAR, Y. CHEN & R. H. HUNT, Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer, *Gastroenterology*, **114**, 1169-1179, 1998.
- [23] P. BOFFETTA & F. NYBERG, Contribution of environmental factors to cancer risk, *British Medical Bulletin* **68**, 71-94, 2003.
- [24] M. A. SHAH, R. KHANIN, L. TANG, Y. Y. JANJIGIAN, D. S. KLIMSTRA, *et al.*, Molecular classification of gastric cancer: a new paradigm, *Clinical Cancer Researches*, **17**, 2693-2701, 2011.
- [25] A. AL SAGHIER, J. H. KABANJA, S. AFREEN & M. SAGAR, Gastric cancer: environmental risk factors, treatment and prevention, *Journal of Carcinogenesis & Mutagenesis*, **S14**, 008, 2013.
- [26] J. N. WOLFE, Breast patterns as an index of risk for developing breast cancer, *American Journal of Roentgen*, **126** (6), 1130-1137, 1976.
- [27] N. F. BOYD, B. O'SULLIVAN, E. FISHELL, I. SIMOR, G. COOKE, Mammographic signs as risk factors for breast cancer, *Breast Journal Cancer*, **45** (2), 185-193, 1982.
- [28] N. F. BOYD, H. GUO, L. J. MARTIN, L. SUN, J. STONE, E. FISHELL, R. A. JONG, G. HISLOP, A. CHIARELLI, S. MINKIN, M. J. YAFFE, Mammographic density and the risk and detection of breast cancer, *New England Journal of Medicine*, **356** (3), 227-236, 2007.
- [29] W. D. DUPONT & D. L. PAGE, Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease, *New England Journal of Medicine*, **312**, 146-151, 1985.
- [30] W. D. THOMPSON, Genetic epidemiology of breast cancer, *Cancer*, **74**, 279-287, 1994.
- [31] J. TYRER, S. W. DUFFY & J. CUZICK, A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors, *Statistics in Medicine*, **23**, 1111-1130, 2004.
- [32] M. H. GAIL, L. A. BRINTON, D. P. BYAR, D. K. CORLE, S. B. GREEN, C. SCHAIRER & J. J. MULVIHILL, Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually, *Journal of the National Cancer Institute*, **81**, 1879-1886, 1989.
- [33] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies, *Lancet*, **347** (9017), 1713-1727, 1996.
- [34] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer, *Lancet*, **350** (9084), 1047-1059, 1997.
- [35] A. ALBINI, S. CAVUTO, G. APOLONE & D. M. NOONAN, Strategies to prevent "bad luck" in cancer, *Journal of the National Cancer Institute*, **107** (10), djv213, 2015.
- [36] R. DOLL & R. PETO, The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today, *Journal of the National Cancer Institute*, **66**, 1192-1308, 1981.
- [37] Committee on cancer control in low- and middle-income countries board on global health, *Cancer control opportunities in low- and middle-income countries*, (F. A. Sloan & H. Gelband, Eds), Institute of Medicine of The National Academies (Washington, D.C.), 2006.
- [38] D. WORDARZ & A. G. ZAUBER, Risk factors and random chances, *Nature*, **517**, 563-564, 2015.
- [39] L. G. DE PILLIS & A. RADUNSKAYA, A mathematical tumor model with immune resistance and drug therapy: an optimal control approach, *Journal of Theoretical Medicine*, **3**, 79-100, 2001.
- [40] L. VIGER, F. DENIS, C. DRAGHI, T. MÉNARD & C. LETELLIER, Spatial avascular growth of tumor in a homogeneous environment, *Journal of Theoretical Biology*, **416**, 99-112, 2016.
- [41] C. LETELLIER, F. DENIS & L. A. AGUIRRE What can be learned from a chaotic cancer model?, *Journal of Mathematical Biology*, **322**, 7-16, 2013.
- [42] S. HODGE & W. ARTHUR, Contramensal interactions between species, *Oikos*, **77** (2), 371-375, 1996.
- [43] M. PATRA & M. KARTUNEN, Stencils with isotropic discretization error for differential operators, *Numerical Methods for Partial Differential Equations*, **22** (4), 936-953, 2006.
- [44] A. H. PANARETOS, J. T. ABERLE & R. E. DIAZ, The effect of the 2-D Laplacian operator approximation on the performance of finite-difference time-domain schemes for Maxwell's equations, *Journal of Computational Physics*, **227**, 513-536, 2007.
- [45] K.-S. CHAN, C.-G. KOH & H.-Y. LI, Mitosis-targeted anti-cancer therapies: where they stand, *Cell Death and Disease*, **3**, e411, 2012.
- [46] A. LANDAHL, Tissue homeostasis, in *Tissue Engineering*, J. De Boer, C. Van Blitterswijk, P. Thomsen, J. Hubbell, R. Cancedda, J. D. de Bruijn, A. Lindahl, J. Sohier, D. F. Williams Eds, Academic Press, pp. 73-87, 2008.
- [47] C. LETELLIER, P. DUTERTRE & B. MAHEU, Unstable periodic orbits and templates of the Rössler system: toward a systematic topological characterization, *Chaos*, **5** (1), 271-282, 1995.
- [48] C. LETELLIER, S. K. SASMAL, C. DRAGHI, F. DENIS & D. GHOSH, A chemotherapy combined with an anti-angiogenic drug applied to a cancer model including angiogenesis, *Chaos, Solitons & Fractals*, **99**, 297-311, 2017.
- [49] J. C. MOTTRAM, On the correlation between malignancy and the rate of growth of tar warts in mice, *American Journal of Cancer*, **22**, 801-830, 1934.
- [50] G. M. COOPER, *The cell: A molecular approach*, 2nd edition, Sunderland (MA): Sinauer Associates, 2000.
- [51] J. SPRENT & D. F. TOUGH, Lymphocyte life-span and memory, *Science*, **265**, 1395-1400, 1994.
- [52] D. F. TOUGH & J. SPRENT, Life span of naive and memory T cells, *Stem Cells*, **13** (3), 242-249, 1995.
- [53] M. A. GIMBRONE, S. B. LEAPMAN, R. S. COTRAN & J. FOLKMAN, Tumor dormancy in vivo by prevention of neovascularization, *Journal of Experimental Medicine*, **136** (2), 261-276, 1972.
- [54] M. A. GIMBRONE, R. S. COTRAN, S. B. LEAPMAN & J. FOLKMAN, Tumor growth and neovascularization: An experimental model using the rabbit cornea, *Journal of the National Cancer Institute*, **52** (2), 413-427, 1974.
- [55] D. GHOSH, S. KHAJANCHI, S. MANGIAROTTI, F. DENIS, S. K. DANA & C. LETELLIER, How tumor growth can be influenced by delayed interactions between cancer cells and the microenvironment?, *Biosystems*, **158**, 17-30, 2017.
- [56] M. LYNCH, *Proceedings of the National Academy of Science (USA)*, **107**, 961-968, 2010.

- [57] C. TOMASETTI, B. VOGELSTEIN & G. PARMIGIANI, Half or more of the somatic mutations in cancers of self-renewing tissues originate prior to tumor initiation, *Proceedings of the National Academy of Science (USA)*, **110**, 1999-2004, 2013.
- [58] See the IARC monograph on the evaluation of carcinogenic risks to humans, at <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/PDFs/index.php>.
- [59] National Cancer Institute (NCI) and the National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS), *Cancer and the environment: What you need to know what you can do*, NIH Publication, No. 03-2039, 2003.
- [60] C. WILD, P. BRENNAN, M. PLUMMER, F. BRAY, K. STRAIF & J. ZAVADIL, Cancer risk: Role of chance overstated, *Science*, **347**, 728, 2015.
- [61] C. R. WEINBERG & D. ZAYKIN, Is bad luck the main cause of cancer?, *Journal of the National Cancer Institute*, **107** (7), djv125, 2015.
- [62] S. WU, S. POWERS, W. ZHU & Y. A. HANNUN, Substantial contribution of extrinsic risk factors to cancer development, *Nature*, **529**, 43-47, 2016.
- [63] P. ANAND, A. B. KUNNUMAKARA, C. SUNDARAM, K. B. HARIKUMAR, S. T. THARAKAN, O. S. LAI, B. SUNG & B. B. AGGARWAL, Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes, *Pharmaceutical Research*, **25** (9), 2097-2116, 2008.
- [64] L. R. HOWE, K. SUBBARAMAIAH, C. A. HUDIS & A. J. DANNENBERG, Molecular pathways: Adipose inflammation as a mediator of obesity-associated cancer, *Clinical Cancer Research*, **19** (22), 6074-6083, 2013.
- [65] A. RUNDLE, Molecular epidemiology of physical activity and cancer, *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, **14** (1), 227-236, 2005.
- [66] P.-S. LAPLACE, *A philosophical essay on probabilities* (1825), Translated by F. W. Truscott and F. L. Emory, Dover, 1953.

Individualisation des modèles prédictifs de croissance tumorale

Résumé

Les dynamiques de croissance tumorale se révèlent être très différentes d'un patient à l'autre pour un même type de cancer. De nombreux paramètres peuvent affecter cette croissance. D'une part les mutations génétiques peuvent être responsables de l'activation ou l'inactivation de certaines voies de signalisation cellulaire, et d'autre part la réponse de l'hôte à une croissance tumorale dépend cruciallement de l'état général du patient. Prédire l'évolution d'une tumeur apparaît ainsi difficile pour le clinicien. La théorie des systèmes dynamiques non linéaires permet d'étudier et de comprendre des phénomènes complexes. Son utilisation en oncologie pourrait ainsi offrir des perspectives intéressantes pour l'individualisation des traitements. Dans un premier temps, nous avons créé un modèle mathématique afin de reproduire l'évolution d'un adénocarcinome prostatique après prostatectomie radicale. Grâce à un algorithme génétique, nous avons obtenu quelques jeux de paramètres permettant de reproduire avec précision des évolutions du taux de PSA mesurée chez quelques patients. Ces modèles nous ont ainsi permis d'étudier l'impact de différents modes d'administration d'une thérapie intermittente par analogue de la LHRH. Dans un second temps, nous avons créé un modèle mathématique permettant de reproduire l'évolution d'une croissance tumorale sur un domaine bidimensionnel et d'étudier l'impact de différents jeux de paramètres reproduisant certaines thérapies ou l'influence de la géométrie vasculaire sur la forme d'un carcinome épidermoïde pulmonaire. Ce travail représente une première approche de l'individualisation des croissances tumorales et permettra, à terme, une application clinique afin d'optimiser les thérapeutiques, de diminuer les récurrences et d'améliorer la survie.

Mots-clés : *système dynamique, modèle mathématique, modèle spatial, individualisation thérapeutique, cancer, cancer de la prostate*

Abstract

Dynamics of tumor growth of a given type of cancer are very different from one patient to another. Numerous parameters can affect this growth. On the one hand, genetic mutations may be responsible for the activation or inactivation of certain cell signaling pathways and, on the other hand, host's response to tumor growth crucially depends on patient's general state. Predicting the evolution of a tumor is rather difficult for clinician. The nonlinear dynamical systems theory is very helpful to investigate and to understand complex phenomena. Its use in oncology could thus offer interesting prospects for the individualization of treatments. We started by constructions a mathematical model to reproduce the evolution of a prostatic adenocarcinoma after radical prostatectomy. Thanks to a genetic algorithm, we obtained a few sets of parameters allowing us to accurately reproduce changes in the PSA level measured in some patients. These models allowed us to study the impact of different intermittent therapies by GnRH analogs. Then, we developed a mathematical model to reproduce the evolution of tumor growth on a two-dimensional domain and to study the impact of different sets of parameters reproducing certain therapies or the influence of vascular geometry on the form of a pulmonary squamous cell carcinoma. This work represents a first approach towards the individualization of tumor growth and will ultimately be used clinically for optimizing therapeutics, reducing recurrences and improving survival.

keywords: *dynamical system, mathematical model, spatial model, therapeutic individualization, cancer, prostate cancer*