

MÉMOIRE RECHERCHE

**Dynamiques évolutionnistes
dans le traitement du cancer**

CYCLE PLURIDISCIPLINAIRE D'ETUDES SUPÉRIEURES

UNIVERSITÉ PARIS-DAUPHINE

Sophie CHERVET

Encadrée par M. VIOSSAT (Ceremade)

Janvier-Juin 2017

Table des matières

1	Présentation du contexte	2
1.1	Contexte biologique	2
1.2	Nouveau traitement	3
1.3	Modèle initial	3
1.4	Discussion	4
2	Amélioration du modèle	4
3	Comportement lorsqu'aucun traitement n'est donné ($d=0$)	6
3.1	Comportement du système lorsqu'une des trois densités est nulle	6
3.2	Conditions dues au seuil maximal de densités	11
4	Traitement constant ($d(t)=d$)	12
5	Stabilité des équilibres de la partie 3	15
6	Simulations sous MATLAB	16
6.1	Illustration des comportements de la partie 4	17
6.2	Comportement pour des valeurs de d constante ou oscillante	20
7	Conclusion	25
8	Remerciements et références	25

INTRODUCTION

Lorsqu'une tumeur grandit, des mutations apparaissent et de nouvelles populations de cellules en découlent. Les traitements classiques administrés aujourd'hui sont fixes et réguliers, si bien que la tumeur en devient rapidement résistante, par sélection naturelle des cellules. L'état du patient, même s'il s'améliore au début du traitement, se dégrade ensuite rapidement et rien ne permet d'inverser la tendance. L'idée qui a émergé chez certains chercheurs est que puisque la tumeur évolue sans cesse, des cellules résistantes au traitement apparaissent, donc le traitement doit évoluer lui aussi. On essaye alors de limiter le nombre de cellules résistantes en n'éliminant pas entièrement les cellules sensibles au traitement. Pour cela, on considère la tumeur comme un écosystème constitué de différentes populations, et on s'appuie sur des résultats de dynamique des populations en écologie pour construire un nouveau type de traitement.

Ce type de traitement est déjà en essai aujourd'hui et semble donner de très bons résultats (en tout cas meilleurs que les traitements classiques actuels).

1 Présentation du contexte

1.1 Contexte biologique

On s'intéresse au cancer de la prostate à un stade avancé (stade 3 ou plus).

Description actuelle (hypothétique) :

Il y aurait 3 types de cellules tumorales :

- Cellules T_+ qui utilisent de la testostérone
- Cellules TP qui utilisent de la testostérone mais peuvent en produire à partir de cholestérol
- Cellules T_- qui utilisent du cholestérol

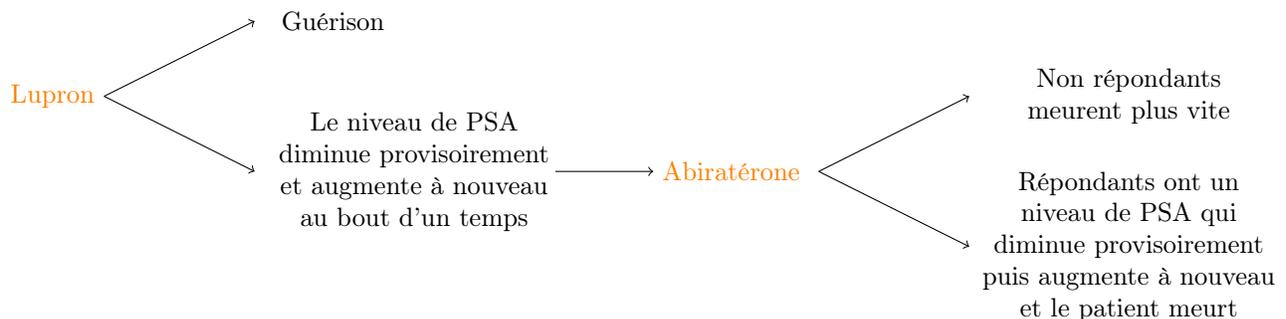
Ces 3 types de cellules sont en concurrence pour l'espace et les ressources.

Le PSA (Prostate-Specific Antigen) est une substance produite par la prostate. Le niveau de PSA est un indicateur du cancer de la prostate : plus il est élevé, plus le cancer est susceptible d'être mortel.

Deux types de traitements sont administrés aujourd'hui :

- **Lupron** : coupe la production directe de testostérone → attaque les cellules T_+
- **Abiratéron** : inhibe la production de testostérone par les cellules TP , ou les tue, ou les deux (pas de certitude dans l'état actuel des recherches) → attaque les cellules TP et donc indirectement les T_+

Actuellement, le traitement donné suit le schéma suivant :



Hypothèse :

Les non répondants sont des patients dont le nombre de T_- est déjà important au début du traitement. L'Abiratéron, en attaquant les T_+ et les TP , ne fait qu'aider les T_- à se développer en attaquant les autres types de cellules.

Au contraire, les répondants auraient un nombre de T_- peu élevé, donc cela prend plus de temps avant que les T_- ne se développent au point de devenir léthales.

1.2 Nouveau traitement

Idée : Réduire le nombre de T_+ et de TP pour baisser le niveau de PSA, tout en en laissant suffisamment concurrencer les T_- . Il s'agit donc pour l'instant de contenir la tumeur et non de l'éliminer.

Traitement alternatif :

- Choisir un niveau de PSA de référence à partir duquel on commence le traitement avec l'Abiratérone.
- Donner pendant un certain temps un traitement à base de petites doses d'Abiratérone pour réduire le niveau de PSA jusqu'à 50% du niveau de référence.
- Laisser le niveau de PSA augmenter à nouveau jusqu'à 100% du niveau de référence.
- Redonner le traitement d'Abiratérone
- Etc...

1.3 Modèle initial

L'idée de la modélisation est de mieux comprendre la situation grâce à un modèle pour l'instant très simplifié, avant de suggérer des changements pertinents.

La clé est de voir la tumeur comme un écosystème : les différents types de cellules sont des populations. On modélise alors notre système grâce aux équations de Lotka-Volterra par exemple.

On nomme x la densité de cellules T_+ et TP . On nomme y la densité de cellules T_- . On nomme d le taux de mortalité dû au traitement.

On a alors :

$$\begin{cases} x'(t) = \frac{r_1}{K_1}x(t) \left[K_1 - x(t) - ay(t) - d(t) \right] \\ y'(t) = \frac{r_2}{K_2}y(t) \left[K_2 - y(t) - bx(t) \right] \end{cases} \quad (1)$$

a représente l'impact de la présence de cellules T_- sur les cellules T_+ / TP , et b représente l'impact de la présence de cellules T_+ / TP sur les cellules T_- . r_1 et r_2 sont les taux de croissance des cellules. Enfin K_1 et K_2 sont les capacités porteuses des cellules T_+ / TP et des cellules T_- (c'est-à-dire les tailles maximales des populations de cellules que le milieu peut supporter). Ce sont aussi les densités limites de cellules T_+ / TP si elles étaient toutes seules et de cellules T_- si elles étaient toutes seules.

L'objectif idéal est alors d'avoir $\forall t \geq 0, x(t) + y(t) \leq L$ où L est le seuil que la densité totale de cellules tumorales ne doit pas dépasser. C'est l'objectif que l'on vise pour l'instant, mais il n'est pas nécessairement atteignable comme nous allons le voir dans la suite. On pourra alors considérer un objectif un peu moins ambitieux, comme retarder au maximum le moment où le seuil L sera dépassé.

On suppose qu'en l'absence de traitement et de concurrence entre les deux types de cellules modélisés, la densité de chaque type de cellules dépasse le seuil, c'est-à-dire $K_1 > L$ et $K_2 > L$.

→ L'objectif est-il atteignable ?

Cela dépend en fait crucialement de la valeur du paramètre b .

Une étude plus précise du système d'équations (2) permet d'arriver aux conclusions suivantes :

- Si $b \leq \frac{K_2}{L}$, c'est impossible.
En effet, si $b \leq 1$: tant que $x + y < L$, $-bx - y > -L$ donc $y' = \frac{r_2}{K_2}y(K_2 - bx - y) > \frac{r_2}{K_2}y(K_2 - L) > 0$.
Ainsi, par le lemme de Gronwall, $y' \geq y(0)e^{\frac{r_2}{K_2}(K_2 - L)t}$. Donc y augmente exponentiellement, dépassant éventuellement L .
De même, si $1 \leq b < \frac{K_2}{L}$: tant que $x + y < L$, $bx + y < bL < K_2$ donc $y' = \frac{r_2}{K_2}y(K_2 - bx - y) > \frac{r_2}{K_2}y(K_2 - bL) > 0$ donc y augmente aussi exponentiellement, dépassant éventuellement L .
Enfin, le cas $b = \frac{K_2}{L}$ est un cas limite mais qui donne le même résultat.
- Si $b > \frac{K_2}{L}$ et y_0 est trop élevé, c'est impossible car les T_- atteindront une densité supérieure à L avant même que les T_+ et TP ne contrebalancent.

- Si $b > \frac{K_2}{L}$ et y_0 est suffisamment petit, c'est possible!
En effet, si y_0 suffisamment petit, x atteint environ $\frac{K_2}{b}$ avant que y ne soit trop grand, et alors $y' < 0$ donc y décroît. On stabilise ensuite $x \sim \frac{K_2}{b}$ en choisissant d judicieusement, jusqu'à ce que $y \sim 0$. Alors on prend $d = K_1 - \frac{K_2}{b}$ (ou légèrement supérieur) afin de stabiliser $x \sim \frac{K_2}{b} < L$ et $y \sim 0$.

Ainsi, l'objectif est atteignable seulement lorsque $b > 1$ et même $b \gg 1$ (si $K_2 \gg L$). Est-ce une hypothèse raisonnable ?

1.4 Discussion

- Quelle est l'efficacité des T_- par rapport aux T_+ ? On s'attend en fait à ce que les différents types de cellules soient dans des niches écologiques un peu différentes, et donc ne se fassent pas une concurrence trop dure. Dans ce cas, l'hypothèse $b > 1$, et même $b \gg 1$, ne semble pas vraiment raisonnable dans le cadre du cancer de la prostate... L'objectif n'est donc déjà probablement pas atteignable.
- Quelle valeur choisir pour le niveau de référence ?
Quelle valeur choisir pour le pourcentage du niveau de référence à atteindre ?
- Vaut-il mieux un niveau de PSA stable ou fluctuant ? Y a-t-il une alternative préférable pour le patient notamment ?
- Peut-on se contenter de considérer seulement deux groupes de cellules au lieu de trois ou bien perd-on de l'information ?
- Y a-t-il vraiment seulement 3 types de cellules dans ce cancer ?
- Ne vaudrait-il pas mieux considérer un modèle dépendant de l'espace (les T_+ et TP plus proches des vaisseaux sanguins, et les T_- plus éloignées comme généralement observé, avec en conséquence une répartition différente des ressources et une concurrence différente) ?
- Est-ce le traitement optimal pour les cancers métastatiques ? En effet, dans un cancer métastatique, les métastases ont en général des proportions de T_+ , TP et T_- différentes alors que le traitement n'est pas localisé mais global... Comment choisir alors le niveau de référence et la dose de traitement optimaux ?

On s'intéressera à présent à l'une de ces questions : peut-on se contenter de considérer seulement 2 groupes de cellules au lieu de 3 ?

2 Amélioration du modèle

On commence par résumer l'impact de chaque type de cellules sur les autres.

Chaque type de cellules est toujours en compétition avec lui-même pour l'espace et les ressources. En effet, pour se multiplier, les cellules ont besoin d'espace. De plus, pour être viables, elles consomment toutes du glucose, de l'oxygène... Mais chacune a également des besoins spécifiques (notamment la testostérone ou le cholestérol). La compétition avec les autres types de cellules est comme suit :

S'il y a de la testostérone dans le corps (pas de Lupron) :

- T_+ : les cellules T_- et TP ont un impact négatif à cause de la compétition pour l'espace et les ressources. Les cellules TP ont un impact négatif supplémentaire dû à la compétition pour la testostérone.
- TP : les cellules T_+ et T_- ont un impact négatif à cause de la compétition pour l'espace et les ressources. Les cellules T_+ ont un impact négatif supplémentaire dû à la compétition pour la testostérone.
- T_- : les cellules T_+ et TP ont un impact négatif à cause de la compétition pour l'espace et les ressources.

S'il n'y a pas de testostérone dans le corps (sous Lupron) :

- T_+ : les cellules TP et T_- ont un impact négatif à cause de la compétition pour l'espace et les ressources. Cependant, sans les cellules TP , les cellules T_+ ne survivraient pas. En effet, elles produisent la testostérone dont les T_+ ont besoin. Cependant, on ne sait pas très bien comment ces dernières parviennent à utiliser la testostérone produite par les TP : peut-être parce que certaines cellules TP fuient, ou parce que quand les TP meurent, leur intérieur se déverse dans le milieu. Quoi qu'il en soit, les cellules TP ont un impact global positif sur les T_+ .
- TP : les cellules T_+ et T_- ont un impact négatif à cause de la compétition pour l'espace et les ressources. Les cellules T_- ont un impact négatif supplémentaire dû à la compétition pour le cholestérol.
- T_- : les cellules T_+ et TP ont un impact négatif à cause de la compétition pour l'espace et les ressources. Les cellules TP ont un impact négatif supplémentaire dû à la compétition pour le cholestérol.

Dans toute la suite, on supposera que le Lupron est administré (patient sous castration chimique).

On adapte maintenant le modèle pour tenir compte des 3 types de cellules :

$$\begin{cases} x'_+(t) = \frac{r_+}{K_+}x_+(t) \left[K_+ - x_+(t) - a_P x_P(t) - a_- x_-(t) - ad(t) \right] \\ x'_P(t) = \frac{r_P}{K_P}x_P(t) \left[K_P - x_P(t) - b_+ x_+(t) - b_- x_-(t) - bd(t) \right] \\ x'_-(t) = \frac{r_-}{K_-}x_-(t) \left[K_- - x_-(t) - c_+ x_+(t) - c_P x_P(t) \right] \end{cases} \quad (2)$$

Où :

- x_+ , x_P , et x_- sont les densités respectives des cellules T_+ , TP et T_- .
- a_- , b_+ , et c_+ représentent la compétition pour l'espace et les ressources générales entre (respectivement) T_+ et T_- , TP et T_+ , et T_- et T_+ .
- a_P prend en compte la compétition pour l'espace et les ressources générales entre T_+ et TP , mais aussi l'aide procurée par la proportion de cellules TP qui fuient et de cellules TP qui meurent.
- b_- et c_P prennent en compte la compétition pour l'espace et les ressources générales entre TP et T_- , mais aussi la compétition pour le cholestérol.
- a et b sont les effets du traitement sur (respectivement) les cellules T_+ et TP .

Afin de pouvoir étudier ce système et trouver la dose de traitement d la plus adaptée, on a besoin de conditions sur les valeurs des différents coefficients.

Ces conditions, comparées notamment aux valeurs observées, permettront d'infirmer ou de confirmer certaines hypothèses de comportement de la tumeur.

On suppose déjà que a_- , b_+ , b_- , c_P , c_+ sont positifs et a_P est négatif (toute compétition a un effet négatif sauf pour les T_+ : les TP ont un impact positif puisque sans elles, les T_+ ne survivent pas). Cependant, il est intéressant de remarquer que les coefficients ne sont pas fixes et universels. En effet, une hypothèse émise consiste à dire que les cellules T_- proviennent de mutations sur les cellules T_+ et que les cellules TP proviennent de mutations sur les cellules T_- . Cela implique que pour chaque cancer, les types de cellules, bien que similaires, sont différents. On peut donc s'attendre à ce que les coefficients varient selon les patients.

3 Comportement lorsqu'aucun traitement n'est donné ($d=0$)

Supposons pour l'instant que $d = 0$ (pas de traitement donné). On vérifiera dans cette section que la modélisation correspond à ce à quoi on peut s'attendre dans la réalité.

3.1 Comportement du système lorsqu'une des trois densités est nulle

Étudions les cas où $x_+ = 0$, $x_p = 0$ et $x_- = 0$:

a) **Supposons que $x_+ = 0$**

Le système devient :

$$\begin{cases} x'_+(t) = 0 \\ x'_p(t) = \frac{r_p}{K_p} x_p(t) [K_p - x_p(t) - b_- x_-(t)] \\ x'_-(t) = \frac{r_-}{K_-} x_-(t) [K_- - x_-(t) - c_p x_p(t)] \end{cases} \quad (3)$$

Qu'attend-on du système? Les cellules TP pourraient écraser les cellules T_- (i.e. $\lim_{t \rightarrow +\infty} x_p(t) = K_p$ et $\lim_{t \rightarrow +\infty} x_-(t) = 0$), ou x_p et x_- pourraient tendre vers un équilibre (qui symboliserait l'aspect spatial : T_- pourraient rester le type de cellules majoritaire loin des vaisseaux, et les cellules TP le type de cellules majoritaire proche des vaisseaux).

On sait par ailleurs qu'il n'est pas possible que les T_- prennent le dessus sur les TP . En effet, dans un milieu où il n'y a que des cellules T_- , si l'on injecte des cellules TP , les cellules TP se développent bien.

Quatre cas se présentent :

- Cas où $\frac{K_-}{c_p} < K_p$ et $\frac{K_p}{b_-} < K_-$:

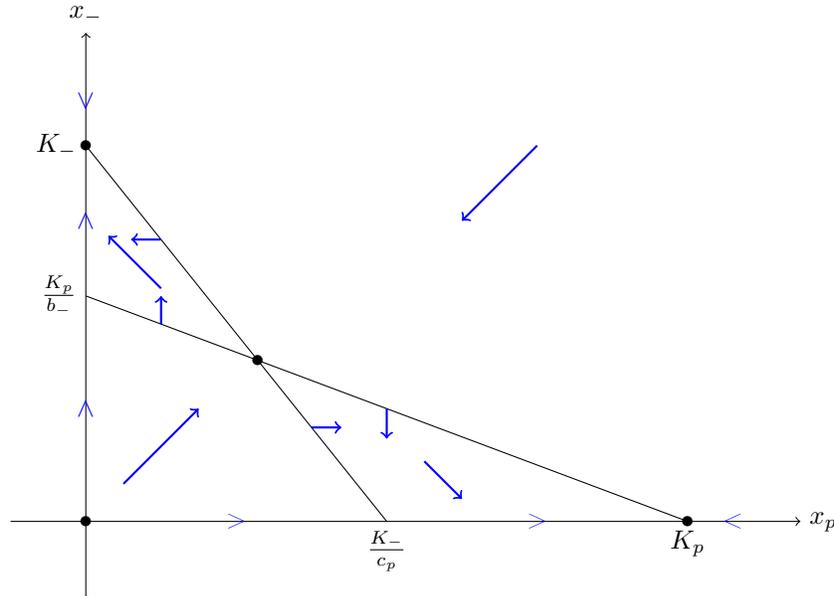


FIGURE 1 – Cas $\frac{K_-}{c_p} < K_p$ et $\frac{K_p}{b_-} < K_-$

On voit que sous certaines conditions sur $x_p(0)$ et $x_-(0)$, la condition est remplie. Cependant, on sait que l'issue ne semble pas dépendre des conditions initiales... Donc on n'a pas $\frac{K_-}{c_p} < K_p$ et $\frac{K_p}{b_-} < K_-$.

- Cas où $\frac{K_-}{c_p} > K_p$ et $\frac{K_p}{b_-} > K_-$:

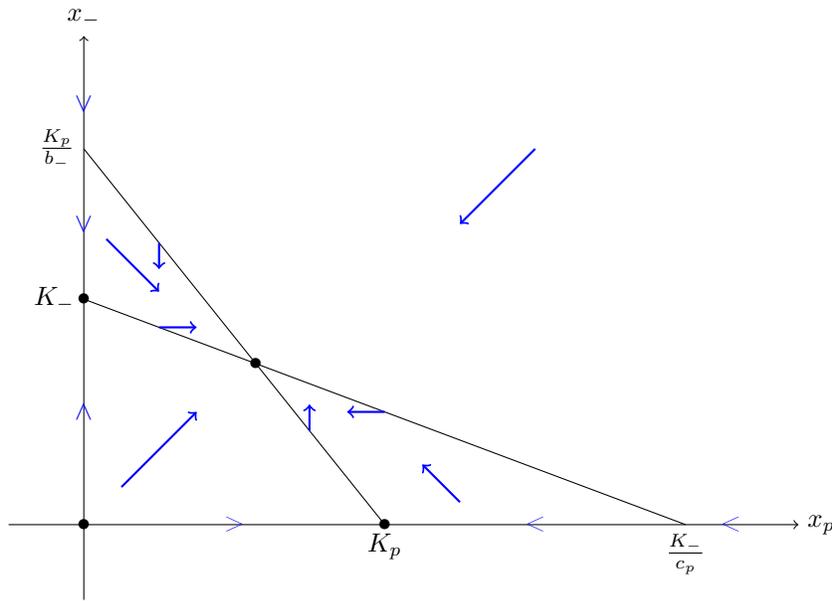


FIGURE 2 – Cas $\frac{K_-}{c_p} > K_p$ et $\frac{K_p}{b_-} > K_-$

On voit que pour toute condition initiale non nulle, x_p et x_- convergent vers un équilibre avec $x_- \neq 0$. C'est donc une des deux possibilités attendues ; on peut avoir $\frac{K_-}{c_p} > K_p$ et $\frac{K_p}{b_-} > K_-$.

- Cas où $\frac{K_-}{c_p} > K_p$ et $\frac{K_p}{b_-} < K_-$:

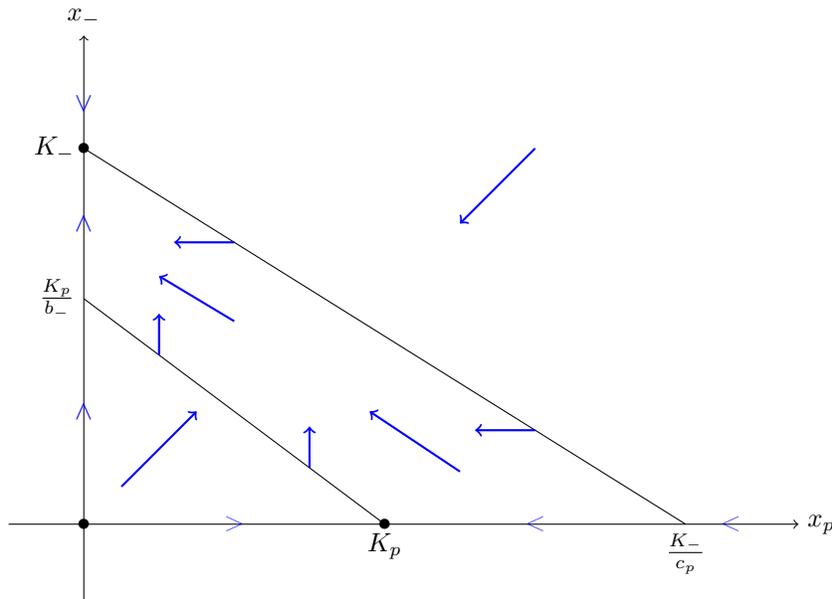


FIGURE 3 – Cas $\frac{K_-}{c_p} > K_p$ et $\frac{K_p}{b_-} < K_-$

On voit que pour toute condition initiale non nulle, $\lim_{t \rightarrow +\infty} x_p = 0$ et $\lim_{t \rightarrow +\infty} x_- = K_-$, ce qui est le contraire de ce qu'on attend a priori chez les patients qui répondent au traitement à l'Abiratérone (les autres ont

une densité de T_- élevée dès le départ et les T_- semblent prendre le dessus rapidement, ce qui est le cas ici). Donc on ne peut pas avoir à la fois $\frac{K_-}{c_p} > K_p$ et $\frac{K_p}{b_-} < K_-$.

- Cas où $\frac{K_-}{c_p} < K_p$ et $\frac{K_p}{b_-} > K_-$:

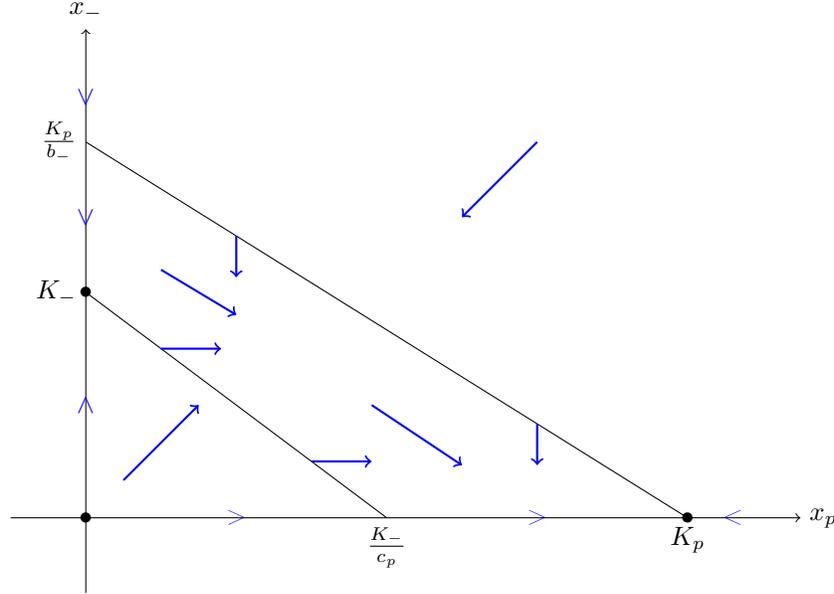


FIGURE 4 – Cas $\frac{K_-}{c_p} < K_p$ et $\frac{K_p}{b_-} > K_-$

On voit que pour toute condition initiale non nulle, $\lim_{t \rightarrow +\infty} x_- = 0$ et $\lim_{t \rightarrow +\infty} x_p = K_p$; c'est ce à quoi on s'attend a priori. Donc on peut avoir $\frac{K_-}{c_p} < K_p$ et $\frac{K_p}{b_-} > K_-$.

b) **Supposons que $x_P = 0$**

Le système devient :

$$\begin{cases} x'_+(t) = \frac{r_+}{K_+} x_+(t) [K_+ - x_+(t) - a_- x_-(t)] \\ x'_P(t) = 0 \\ x'_-(t) = \frac{r_-}{K_-} x_-(t) [K_- - x_-(t) - c_+ x_+(t)] \end{cases} \quad (4)$$

Qu'attend-on du système? Les cellules T_+ devraient mourir puisque les cellules T_P ne sont pas là pour leur fournir la testostérone nécessaire, i.e. $\lim_{t \rightarrow +\infty} x_+(t) = 0$ et $\lim_{t \rightarrow +\infty} x_-(t) = K_-$.

On remarque que comme les signes des coefficients sont les mêmes que dans le cas précédent, on obtient les même 4 cas différents, et le troisième est en accord avec ce qu'on attend ici. Cela nous donne directement les conditions sur les coefficients suivantes :

$$\frac{K_-}{c_+} > K_+ \quad \text{et} \quad \frac{K_+}{a_-} < K_-$$

c) **Supposons que $x_- = 0$**

Le système devient :

$$\begin{cases} x'_+(t) = \frac{r_+}{K_+} x_+(t) [K_+ - x_+(t) - a_P x_P(t)] \\ x'_P(t) = \frac{r_P}{K_P} x_P(t) [K_P - x_P(t) - b_+ x_+(t)] \\ x'_-(t) = 0 \end{cases} \quad (5)$$

Qu'attend-on du système? Les cellules T_+ devraient survivre grâce à la présence des cellules T_P , donc les proportions pourraient tendre vers un équilibre?

On obtient seulement deux cas cette fois :

- Cas où $\frac{K_P}{b_+} < K_+$:

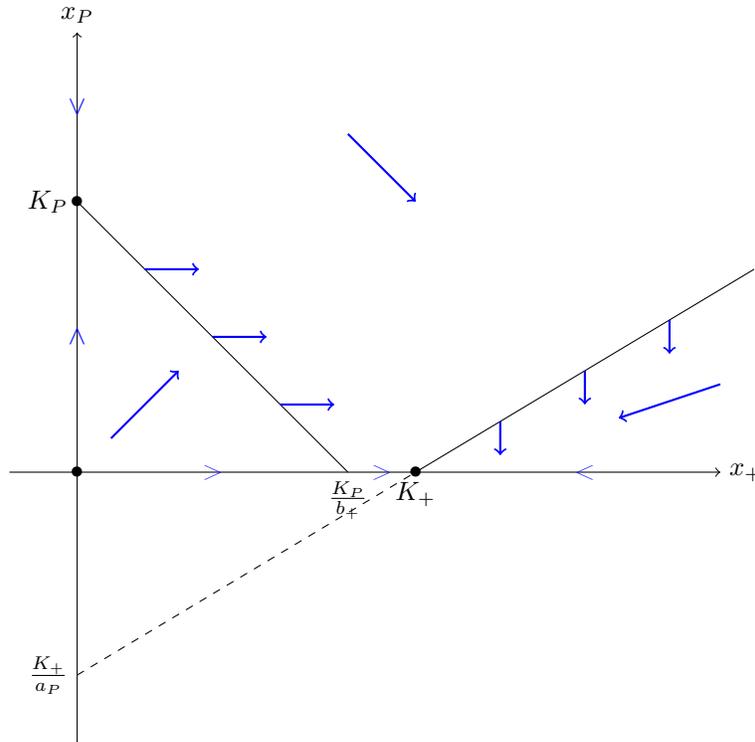


FIGURE 5 – Cas $\frac{K_P}{b_+} < K_+$

On voit que x_+ semble tendre vers K_+ , tandis que x_P tend vers 0. Cela n'est pas possible donc on n'a pas $\frac{K_P}{b_+} < K_+$.

Le second cas est-il cohérent dans ce cas?

- Cas où $\frac{K_P}{b_+} > K_+$:

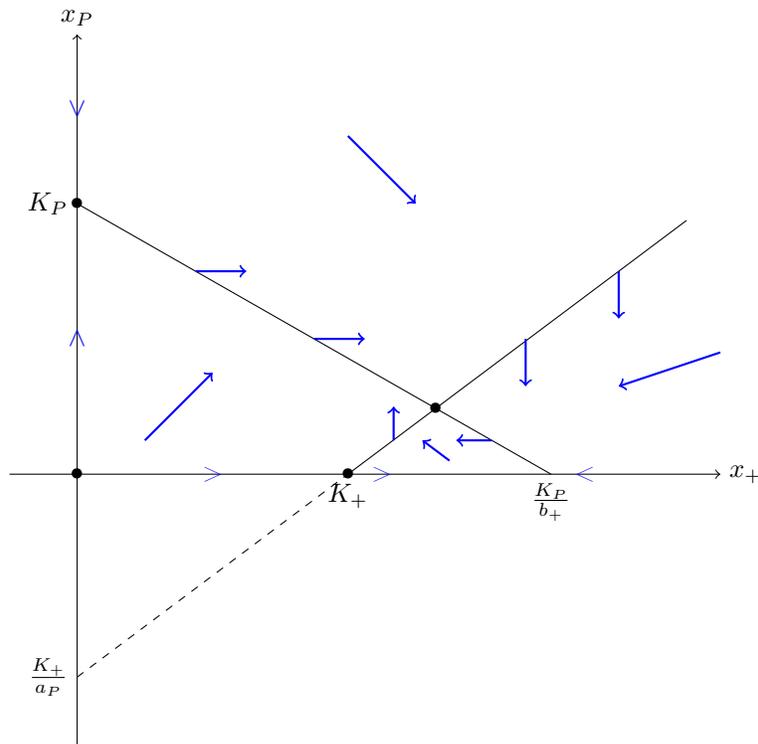


FIGURE 6 – Cas $\frac{K_P}{b_+} > K_+$

On voit qu'ici les solutions semblent tendre en spirale vers un équilibre non nul (notons que pour en être sûrs, il faudrait étudier le système linéarisé pour la restriction au plan $x_- = 0$). Ceci est en accord avec ce qu'on pourrait attendre ici. Donc on a sans doute $\frac{K_P}{b_+} > K_+$.

Notons également que cette condition n'est pas très difficile à remplir puisque K_+ , la densité limite de cellules T_+ si elles étaient toutes seules, doit être très faible (voire 0).

→ **Pour conclure avec ces petites études, nous avons rassemblé trois conditions sur les coefficients :**

- $\frac{K_-}{c_+} > K_+$ et $\frac{K_{\pm}}{a_-} < K_-$
- $\frac{K_P}{b_+} > K_+$
- $\left\{ \frac{K_-}{c_p} > K_p \text{ et } \frac{K_p}{b_-} > K_- \right\}$ ou $\left\{ \frac{K_-}{c_p} < K_p \text{ et } \frac{K_p}{b_-} > K_- \right\}$

3.2 Conditions dûes au seuil maximal de densités

La densité maximale de cellules tumorales supportée par un organisme est notée L .

a) **Supposons que $x_+ = 0$**

On suppose que si on ne fait rien (pas de traitement), la densité totale de cellules tumorales dépasserait le seuil L .

$$\begin{aligned} & \text{— Cas où } \lim_{t \rightarrow +\infty} x_P(t) = K_P \text{ et } \lim_{t \rightarrow +\infty} x_-(t) = 0 \\ & \quad \rightarrow K_P > L \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} & \text{— Cas où } x_P \text{ et } x_- \text{ tendent vers un équilibre } x_{Peq} \text{ et } x_{-eq} \\ & \quad \rightarrow \begin{cases} K_P - x_{Peq} - b_- x_{-eq} = 0 \\ K_- - x_{-eq} - c_P x_{Peq} = 0 \end{cases} \iff \begin{cases} x_{Peq} = \frac{K_P - b_- K_-}{1 - c_P b_-} \\ x_{-eq} = \frac{K_- - c_P K_P}{1 - c_P b_-} \end{cases} \end{aligned}$$

La condition est donc :

$$x_{Peq} + x_{-eq} > L \iff \frac{K_P + K_- - c_P K_P - b_- K_-}{1 - c_P b_-} > L$$

b) **Supposons que $x_P = 0$**

$$\begin{aligned} & \text{On a } \lim_{t \rightarrow +\infty} x_+(t) = 0 \text{ et } \lim_{t \rightarrow +\infty} x_-(t) = K_- \\ & \quad \rightarrow K_- > L \end{aligned}$$

c) **Supposons que $x_- = 0$**

$$\text{On a } \lim_{t \rightarrow +\infty} x_+(t) = x_{+eq} \text{ et } \lim_{t \rightarrow +\infty} x_P(t) = x_{Peq}$$

$$\rightarrow \begin{cases} K_+ - x_{+eq} - a_P x_{Peq} = 0 \\ K_P - x_{Peq} - b_+ x_{+eq} = 0 \end{cases} \iff \begin{cases} x_{+eq} = \frac{K_+ - a_P K_P}{1 - a_P b_+} \\ x_{Peq} = \frac{K_P - b_+ K_+}{1 - a_P b_+} \end{cases}$$

Donc la condition est :

$$x_{+eq} + x_{Peq} > L \iff \frac{K_+ + K_P - a_P K_P - b_+ K_+}{1 - a_P b_+} > L$$

→ Pour conclure avec ces petites études, nous avons rassemblé trois conditions sur les coefficients :

- $K_- > L$
- $\frac{K_+ + K_P - a_P K_P - b_+ K_+}{1 - a_P b_+} > L$
- $K_P > L$ ou $\frac{K_P + K_- - c_P K_P - b_- K_-}{1 - c_P b_-} > L$

4 Traitement constant ($d(t)=d$)

Supposons maintenant que l'on donne un traitement constant, c'est-à-dire que $d(t) = d$. Que se passe-t-il lorsqu'on considère un traitement constant de plus en plus élevé ?

a) **Supposons que $x_+ = 0$**

Le système est :

$$\begin{cases} x'_+(t) = 0 \\ x'_P(t) = \frac{r_P}{K_P} x_P(t) [K_P - x_P(t) - b_- x_-(t) - bd] \\ x'_-(t) = \frac{r_-}{K_-} x_-(t) [K_- - x_-(t) - c_P x_P(t)] \end{cases} \quad (6)$$

A $d = 0$, nous avons deux possibilités :

- Cas où $\frac{K_-}{c_P} > K_P - bd$ et $\frac{K_P - bd}{b_-} > K_-$:

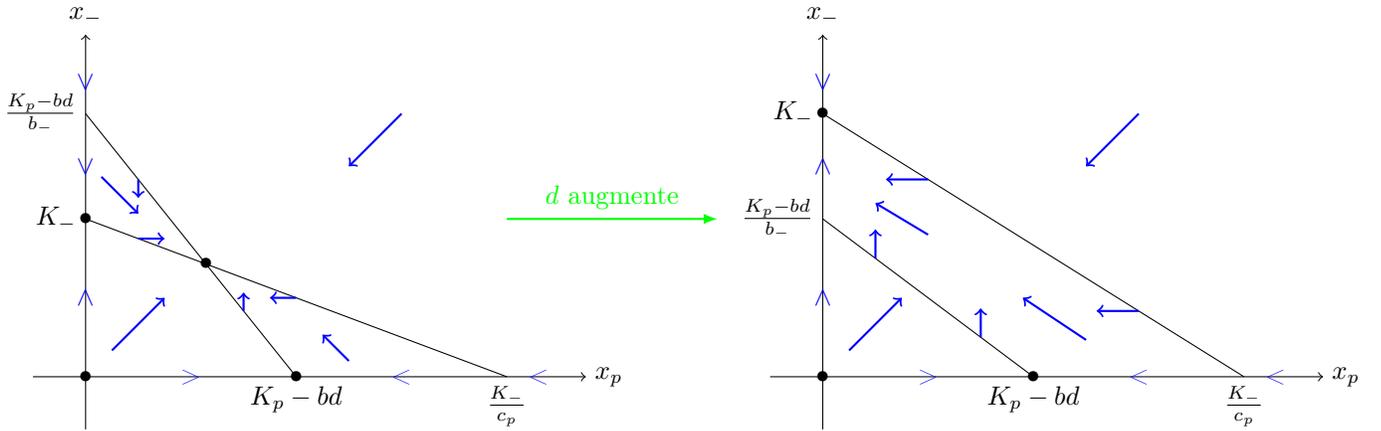


FIGURE 7 – Cas $\frac{K_-}{c_P} > K_P - bd$ et $\frac{K_P - bd}{b_-} > K_-$ pour différentes valeurs de d

On voit que lorsque d dépasse la valeur seuil $\frac{K_P - K_- b_-}{b}$, on a $\lim_{t \rightarrow +\infty} x_p = 0$ et $\lim_{t \rightarrow +\infty} x_- = K_-$. C'est cohérent puisque le traitement s'attaque aux cellules TP dont la densité diminue donc, laissant plus de place et de ressources pour permettre aux T_- de se développer.

Si on veut que le traitement fonctionne selon la nouvelle idée, et si on le prend toujours constant, il faut donc prendre une valeur de d inférieure à ce seuil.

- Cas où $\frac{K_-}{c_p} < K_p - bd$ and $\frac{K_p - bd}{b_-} > K_-$:

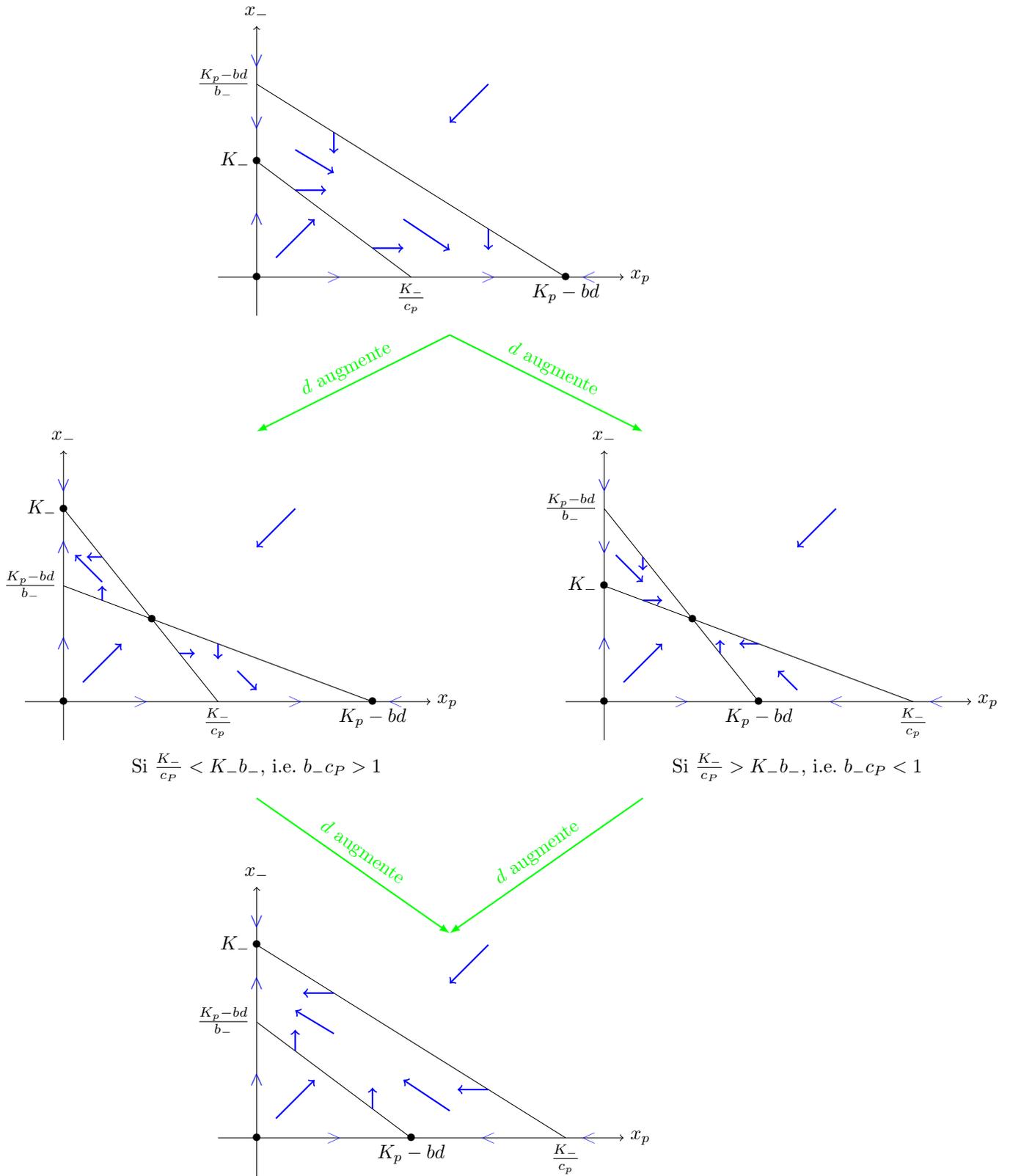


FIGURE 8 – Cas $\frac{K_-}{c_p} < K_p - bd$ et $\frac{K_p - bd}{b_-} > K_-$ pour différentes valeurs de d

On voit qu'on obtient le même résultat cohérent que dans le premier cas lorsque d est élevé.

b) **Supposons que $x_P = 0$**

Le système devient :

$$\begin{cases} x'_+(t) = \frac{r_+}{K_+} x_+(t) [K_+ - x_+(t) - a_- x_-(t) - ad] \\ x'_P(t) = 0 \\ x'_-(t) = \frac{r_-}{K_-} x_-(t) [K_- - x_-(t) - c_+ x_+(t)] \end{cases} \quad (7)$$

Quelle que soit la valeur de d , cela ne change presque rien au comportement du système. En effet, le traitement n'attaque pas les T_- et ici, la densité de T_+ tend de toutes façons vers 0 (absence de TP donc de testostérone). Avec un traitement élevé, x_+ devrait simplement tendre plus vite vers 0.

c) **Supposons que $x_- = 0$**

Le système devient :

$$\begin{cases} x'_+(t) = \frac{r_+}{K_+} x_+(t) [K_+ - x_+(t) - a_P x_P(t) - ad] \\ x'_P(t) = \frac{r_P}{K_P} x_P(t) [K_P - x_P(t) - b_+ x_+(t) - bd] \\ x'_-(t) = 0 \end{cases} \quad (8)$$

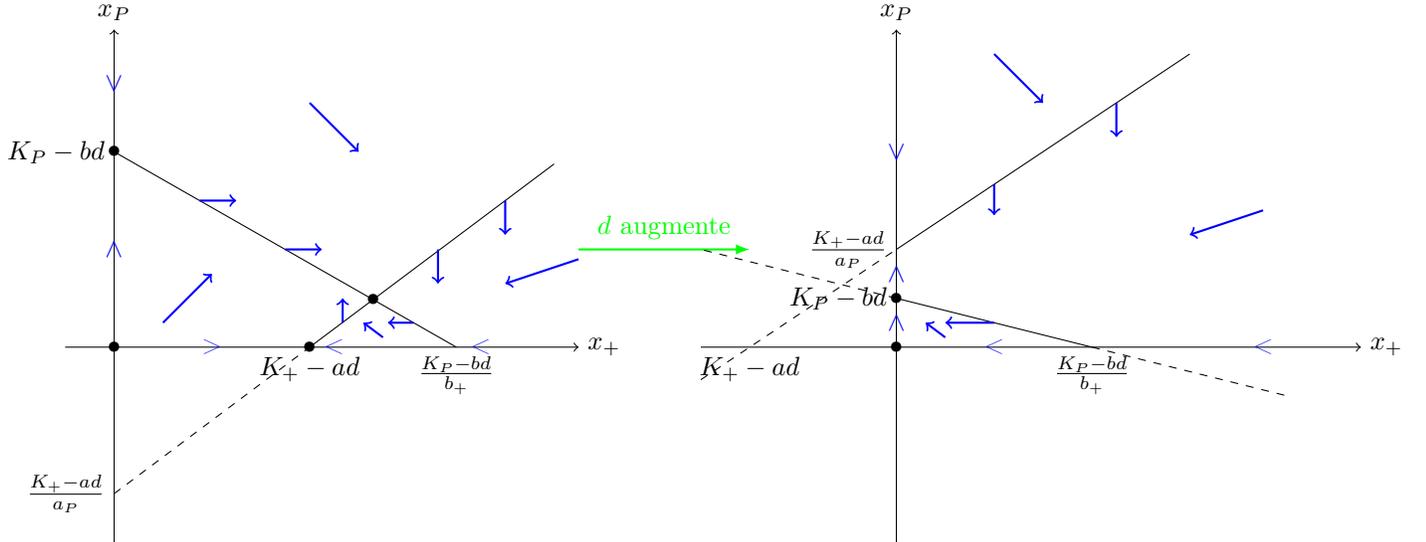


FIGURE 9 – Case $x_- = 0$ pour différentes valeurs de d

On a a priori toujours que $\frac{K_P - bd}{b_+} > K_+ - ad$, puisque K_+ est très petit, et donc très vite $K_+ - ad$ devient négatif.

Ainsi, on a d'abord simplement que l'équilibre se déplace vers des valeurs inférieures lorsque d augmente (et reste raisonnable, i.e. inférieur à $\frac{K_+}{a}$), puis les T_+ tendent à disparaître, puis enfin les TP .

Cela correspond bien à ce que l'on attend.

5 Stabilité des équilibres de la partie 3

a) Équilibres où $x_+ = 0$

- Cas où $\frac{K_-}{c_P} > K_P$ et $\frac{K_P}{b_-} > K_-$:

L'équilibre $(0, 0, K_-)$ est instable. En effet, on voit sur le schéma de la partie 3.1 a) que si l'on éloigne x_P de 0, x_P augmente donc on ne revient pas à $(0, 0, K_-)$.

L'équilibre $(0, K_P, 0)$ est instable pour la même raison.

L'équilibre $\left(0, \frac{K_P - b_- K_-}{1 - c_P b_-}, \frac{K_- - c_P K_P}{1 - c_P b_-}\right)$ est asymptotiquement stable pour x_P et x_- .

Eloignons x_+ de 0, i.e. prenons $x_+ = \epsilon$ avec $\epsilon > 0$.

On a alors $x'_+ = \frac{r_+}{K_+} \epsilon \left(K_+ - \epsilon - a_P \frac{K_P - b_- K_-}{1 - c_P b_-} - a_- \frac{K_- - c_P K_P}{1 - c_P b_-} \right)$.

En fait, la stabilité de cet équilibre dépend crucialement des paramètres : si l'équilibre est constitué de beaucoup de cellules T_- et peu de TP , alors les cellules T_+ ne peuvent pas envahir l'espace : l'équilibre est asymptotiquement stable (on a bien dans ce cas $x'_+ < 0$).

Au contraire, si l'équilibre est constitué de beaucoup de TP et peu de T_- , alors les T_+ peuvent envahir : l'équilibre est alors instable (on a bien dans ce cas $x'_+ > 0$).

- Cas où $\frac{K_-}{c_P} < K_P$ et $\frac{K_P}{b_-} > K_-$:

L'équilibre $(0, 0, K_-)$ est instable (même raison que ci-dessus).

L'équilibre $(0, K_P, 0)$ est asymptotiquement stable pour x_P et x_- .

En effet, si on augmente (resp. diminue) x_P , $x'_P < 0$ (resp. $x'_P > 0$) donc x_P revient à son état d'équilibre.

De même, si on augmente x_- , $x'_- < 0$ donc x_- revient à son état d'équilibre.

Si $x_+ = \epsilon$, avec $\epsilon > 0$, on a $x'_+ = \frac{r_+}{K_+} \epsilon (K_+ - \epsilon - a_P K_P - a_- \times 0)$.

Or dans la partie 3.2 c), on a vu que l'équilibre est $\left(\frac{K_+ - a_P K_P}{1 - a_P b_+}, \frac{K_P - b_+ K_+}{1 - a_P b_+}, 0\right)$. Or $K_P - b_+ K_+ > 0$ donc $1 - a_P b_+ > 0$ donc on a $K_+ - a_P K_P > 0$.

Donc pour de petites valeurs de ϵ , $x'_+ > 0$.

Donc l'équilibre est instable.

b) Équilibres où $x_P = 0$

L'équilibre $(K_+, 0, 0)$ est instable.

L'équilibre $(0, 0, K_-)$ est asymptotiquement stable pour x_+ et x_- .

Si $x_+ = \epsilon$, avec $\epsilon > 0$, on a $x'_P = \frac{r_P}{K_P} \epsilon (K_P - \epsilon - b_+ \times 0 - b_- K_-)$. Or $K_P - b_- K_- > 0$.

Donc pour de petites valeurs de ϵ , $x'_P > 0$.

Donc l'équilibre est instable.

c) Équilibres où $x_- = 0$

La stabilité de l'équilibre $\left(\frac{K_+ - a_P K_P}{1 - a_P b_+}, \frac{K_P - b_+ K_+}{1 - a_P b_+}, 0\right)$ ne peut être déduite des schémas. Il faudrait pour cela étudier le système linéarisé pour la restriction au plan $x_- = 0$. Cela reste à faire.

6 Simulations sous MATLAB

Malgré les études ci-dessus, nous avons toujours du mal à visualiser le comportement du système. C'est pourquoi il semble judicieux de faire quelques simulations en prenant des valeurs particulières pour les paramètres. Les valeurs ont été choisies grâce à des travaux et essais récents de l'équipe de Floride ayant publié l'article *Evolutionary Dynamics in Cancer Therapy* (cf section Références).

Coefficients d'influence : chaque coefficient du tableau représente l'influence du type de cellules "colonne" sur le type de cellules "ligne". Seul a_P a été fixé indépendamment des données de l'équipe américaine puisque leur modèle différait un peu du nôtre. Il a donc été fixé à -1 car il devait être négatif, et les données précisait qu'une cellule TP subvenait aux besoins en testostérone de $1,5$ cellules T_+ . Prendre en compte la concurrence des TP et des T_+ nous ramène à -1 .

	T_+	TP	T_-
T_+	1	$a_P = -1$	$a_- = 0,794$
TP	$b_+ = 0,01$	1	$b_- = 0,598$
T_-	$c_+ = 0,206$	$c_P = 0,99$	1

FIGURE 10 – Coefficients d'influence

Coefficients intrinsèques des cellules : K_+ a été fixé arbitrairement. Il devait être très faible (voire nul) donc a été fixé à 50 . Quant aux conditions initiales : on s'intéresse au cas de patients répondants donc avec une densité initiale de cellules T_- plutôt faible. De plus, l'équipe de Floride précise que les coefficients ci-dessus sont valables pour un patient dont la densité initiale de T_+ est supérieure à celle de TP .

	T_+	TP	T_-
Taux de croissance	$r_+ = 0,025$	$r_P = 0,001$	$r_- = 0,0005$
Capacités porteuses	$K_+ = 50$	$K_P = 800$	$K_- = 800$
Conditions initiales	$x_+(0) = 500$	$x_P(0) = 400$	$x_-(0) = 100$

FIGURE 11 – Coefficients intrinsèques des cellules

Notons que ces choix de valeurs sont tout à fait discutables et qu'il serait intéressant d'avoir des connaissances plus précises de la biologie du système à ce sujet afin de choisir des coefficients éventuellement plus pertinents.

Commençons par observer ce qui se passe lorsqu'on n'administre pas de traitement.

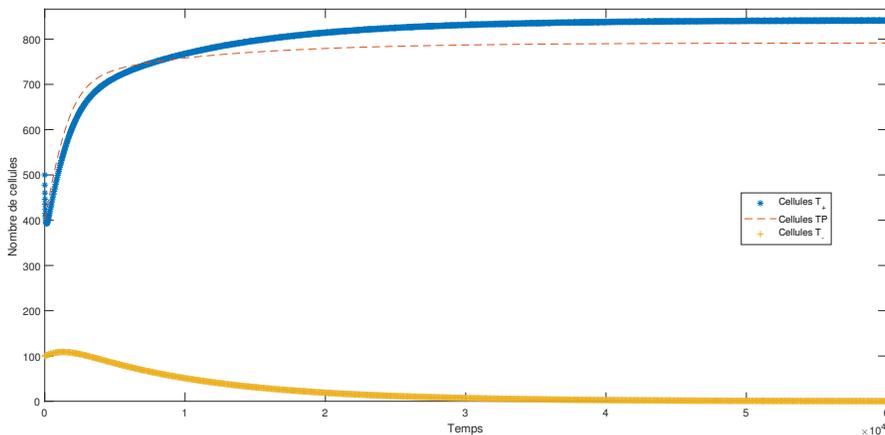


FIGURE 12 – Comportement lorsque $d = 0$

On obtient ce que l'on attendait : les cellules T_+ et TP se développent au maximum, tandis que les T_- sont éliminées.

6.1 Illustration des comportements de la partie 4

a) Cas où $x_+ = 0$:

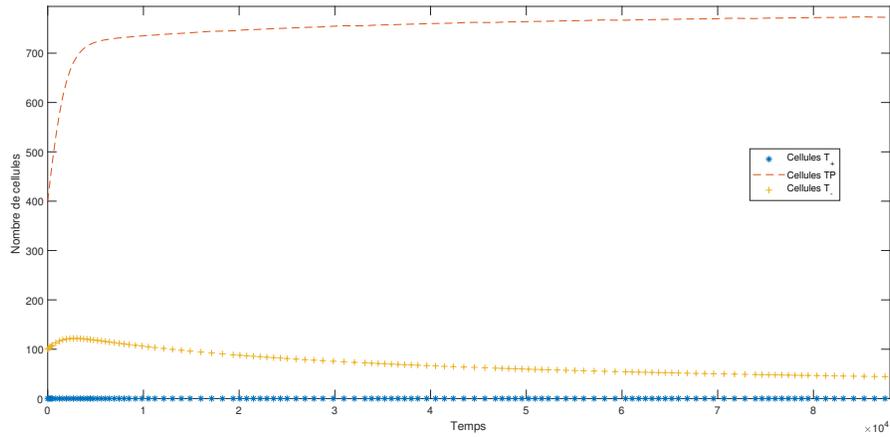


FIGURE 13 – Comportement lorsque $x_+ = 0$ et $d = 0$

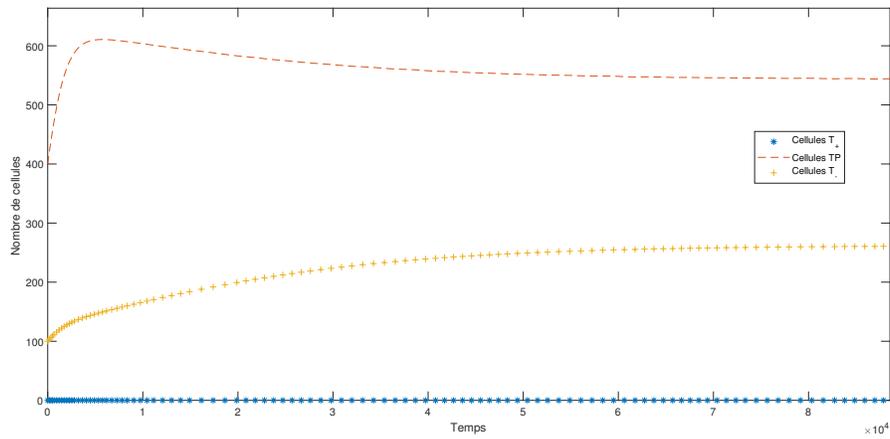


FIGURE 14 – Comportement lorsque $x_+ = 0$ et $d = 100$

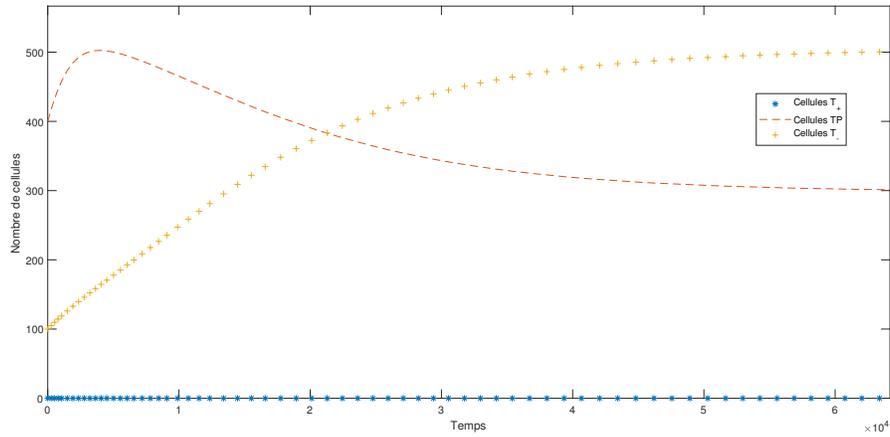


FIGURE 15 – Comportement lorsque $x_+ = 0$ et $d = 200$

C'est bien ce à quoi on s'attendait : plus d augmente, plus les T_- se développent au détriment des TP .

b) Cas où $x_P = 0$:

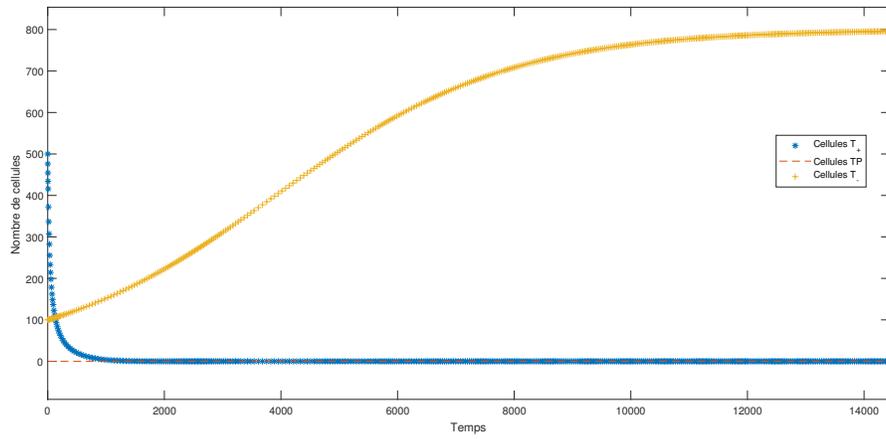


FIGURE 16 – Comportement lorsque $x_P = 0$ et $d = 0$

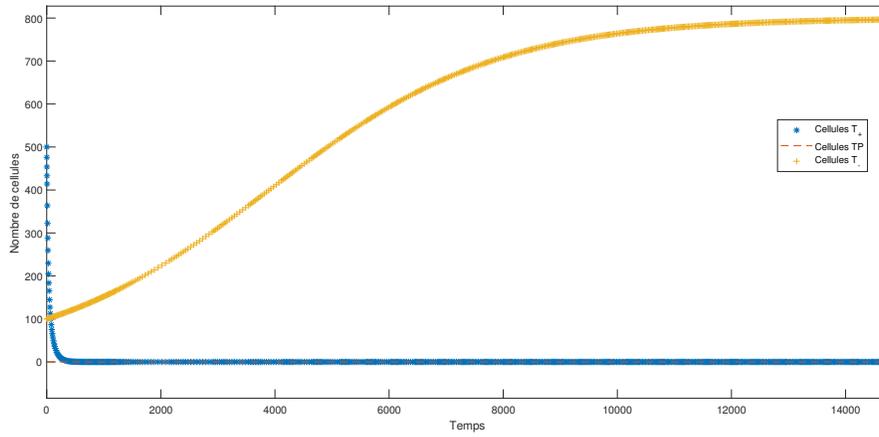


FIGURE 17 – Comportement lorsque $x_P = 0$ et $d = 200$

C'est également ce à quoi on s'attend : un développement des T_- en parallèle d'une extinction rapide des cellules T_+ à cause de l'absence de TP . L'extinction est d'autant plus rapide que le traitement est élevé.

c) Cas où $x_- = 0$:

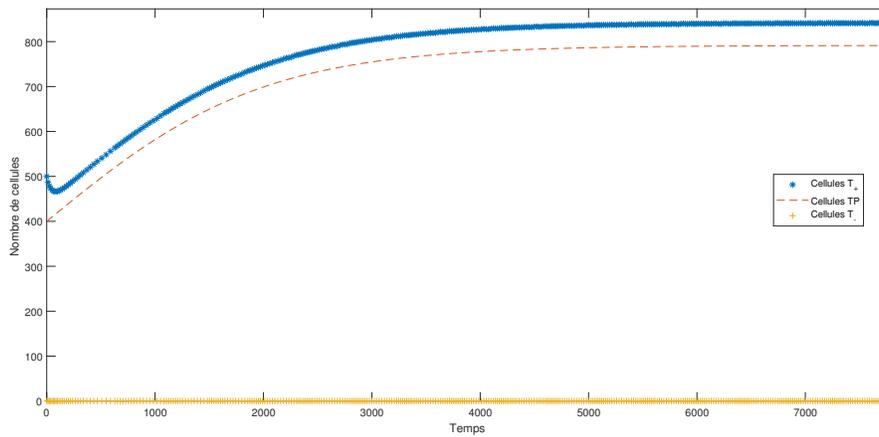


FIGURE 18 – Comportement lorsque $x_- = 0$ et $d = 0$

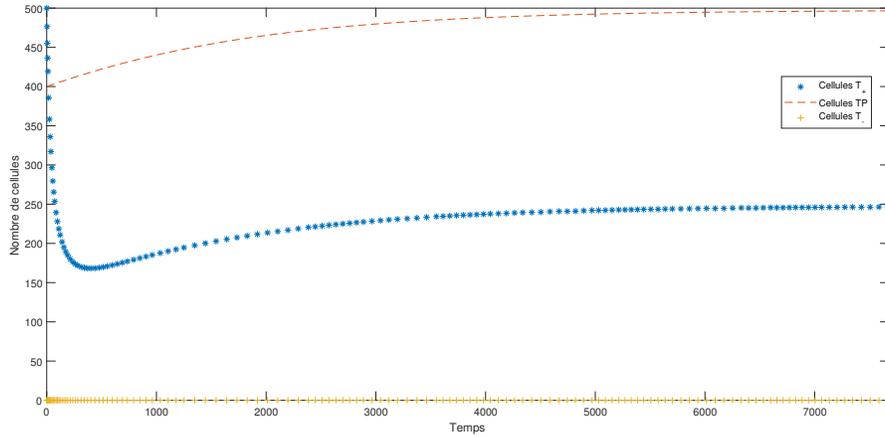


FIGURE 19 – Comportement lorsque $x_- = 0$ et $d = 300$

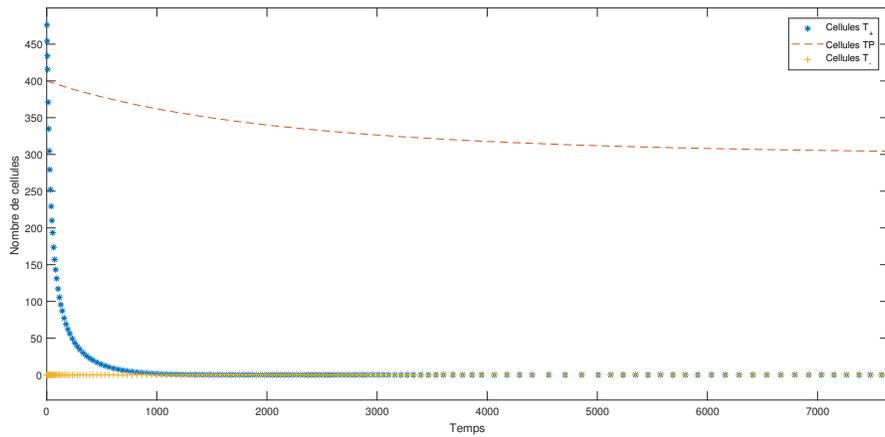


FIGURE 20 – Comportement lorsque $x_- = 0$ et $d = 500$

C'est bien ce à quoi on s'attendait : plus d augmente, moins les cellules T_+ et TP se développent. De plus, le traitement porte plus préjudice aux T_+ qu'aux TP car il agit directement ET indirectement (via les TP) sur elles.

6.2 Comportement pour des valeurs de d constante ou oscillante

On modélise le comportement du système : lorsque $d(t)$ est constant, lorsque $d(t)$ oscille entre $d - 50$ et $d + 50$ (même valeur moyenne) et lorsque $d(t)$ oscille entre 0 et $2d$ (même valeur moyenne). On compare ensuite pour différentes valeurs de d (100 et 200), et pour des durées des phases dans les traitements oscillants différents (100, 500, 1000, 2000)

- Pour $d = 100$ et $T = 500$:

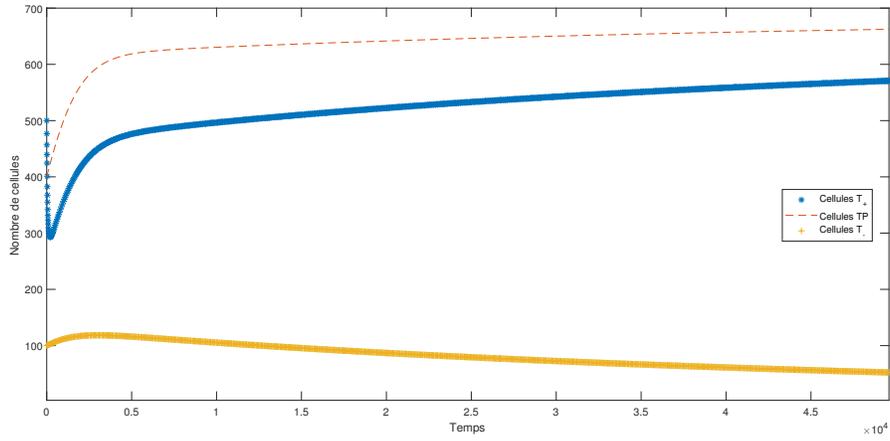


FIGURE 21 – Comportement lorsque $d(t) = d$

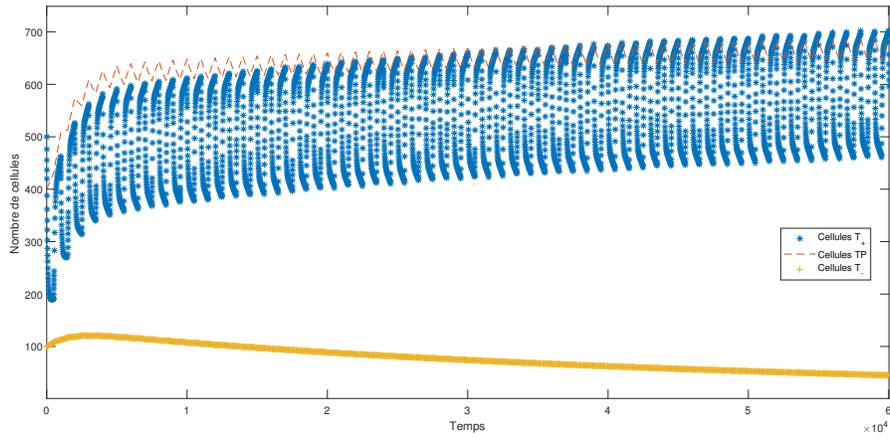


FIGURE 22 – Comportement lorsque $d(t)$ oscille entre $2d$ et 0

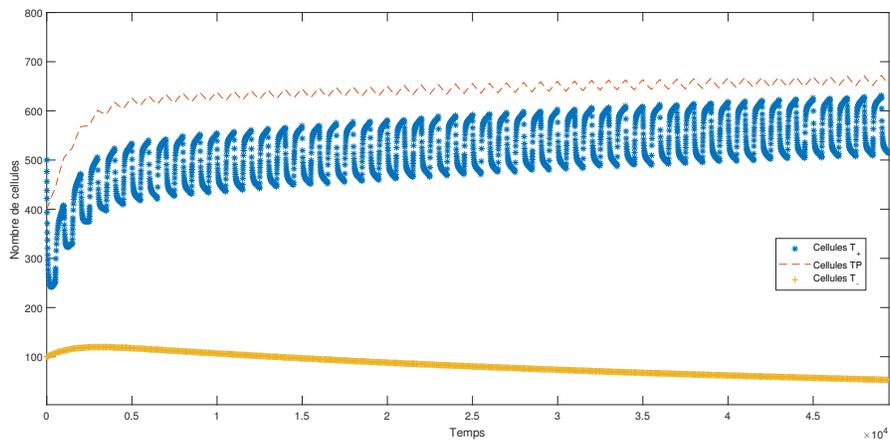


FIGURE 23 – Comportement lorsque $d(t)$ oscille entre $d - 50$ et $d + 50$

On voit ici que les trois résultats sont semblables.

- Pour $d = 200$ et $T = 500$:

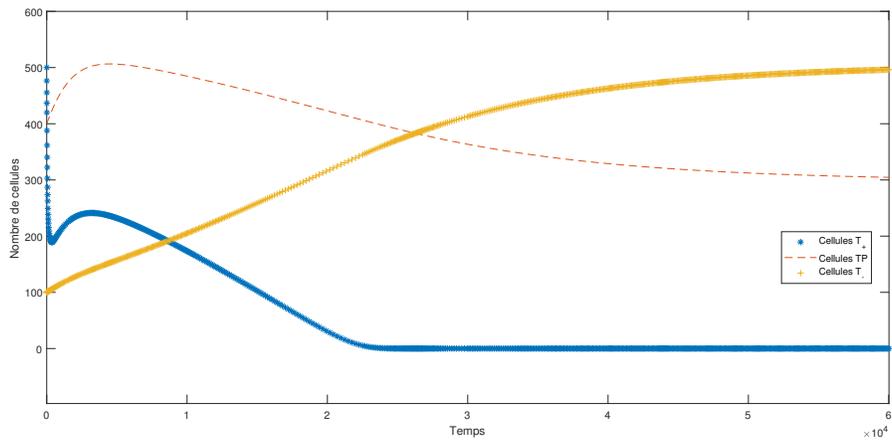


FIGURE 24 – Comportement lorsque $d(t) = d$

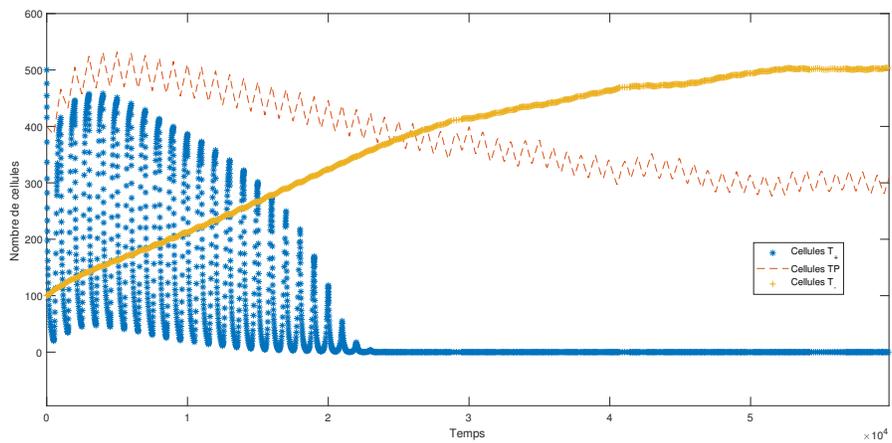


FIGURE 25 – Comportement lorsque $d(t)$ oscille entre $2d$ et 0

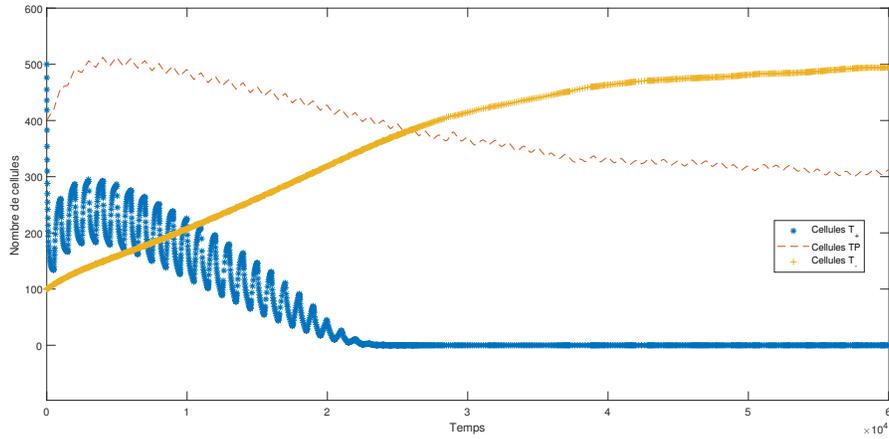


FIGURE 26 – Comportement lorsque $d(t)$ oscille entre $d - 50$ et $d + 50$

On voit à nouveau que les 3 modes de traitement donnent les mêmes résultats.
Donc la dose de traitement ne semble pas avoir d'influence sur les différents types de traitement.

- Pour $d=100$ et $T = 100$:

Oscillations entre $d - 50$ et $d + 50$ pour différentes durées de phase

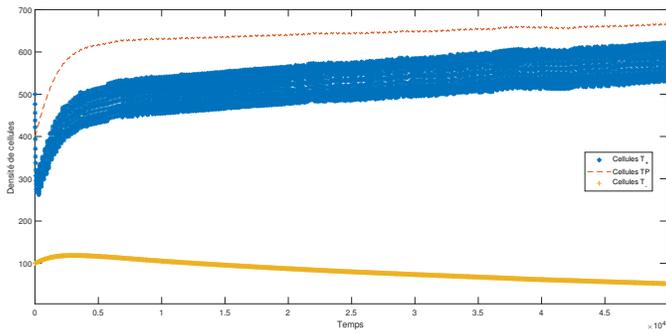


FIGURE 27 – $d(t)$ oscille entre 50 et 150 et $T = 100$

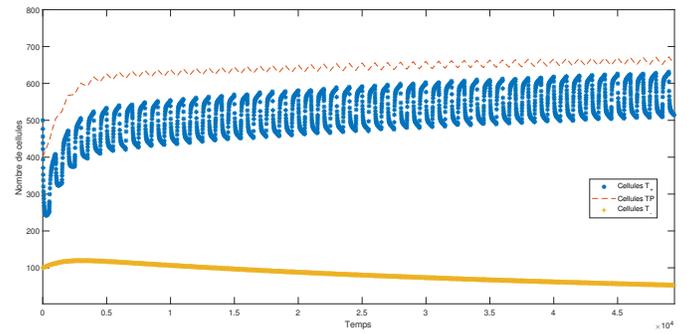


FIGURE 28 – $d(t)$ oscille entre 50 et 150 et $T = 500$

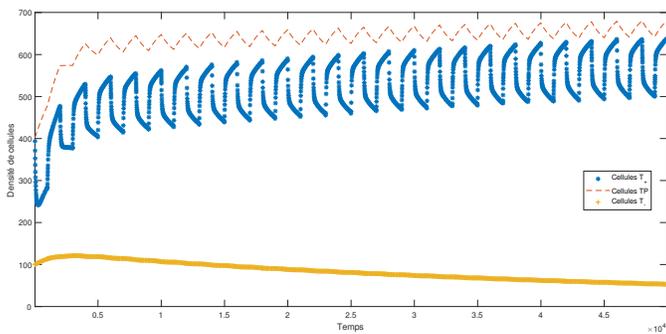


FIGURE 29 – $d(t)$ oscille entre 50 et 150 et $T = 1000$

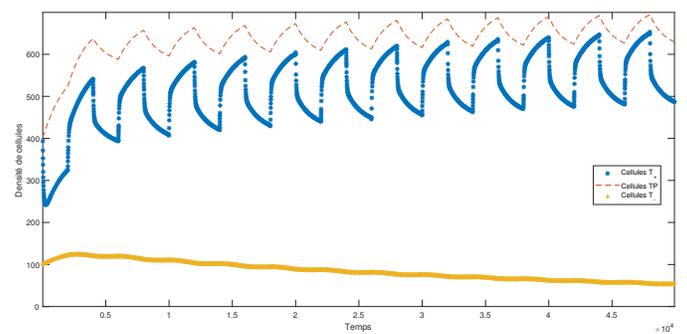


FIGURE 30 – $d(t)$ oscille entre 50 et 150 et $T = 2000$

Oscillations entre 0 et $2d$ pour différentes durées de phase

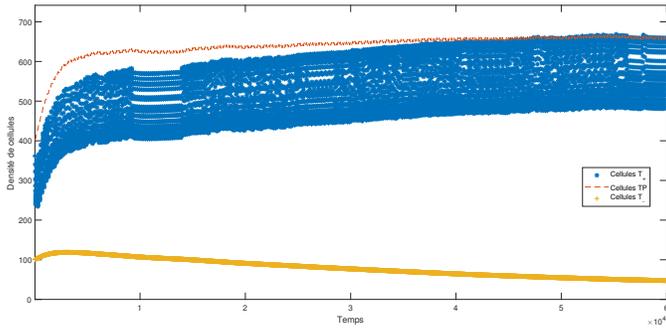


FIGURE 31 – $d(t)$ oscille entre 0 et 200 et $T = 100$

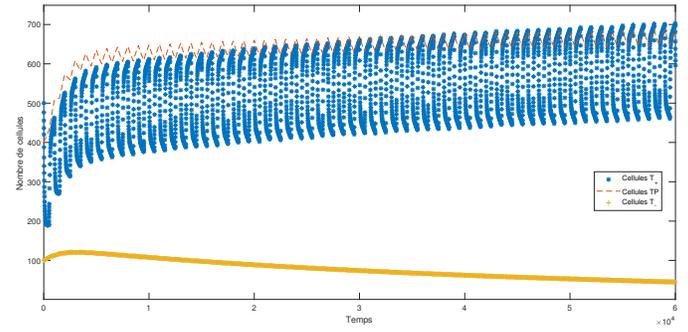


FIGURE 32 – $d(t)$ oscille entre 0 et 200 et $T = 500$

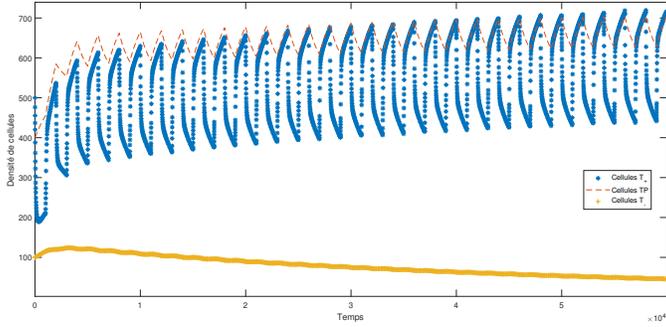


FIGURE 33 – $d(t)$ oscille entre 0 et 200 et $T = 1000$

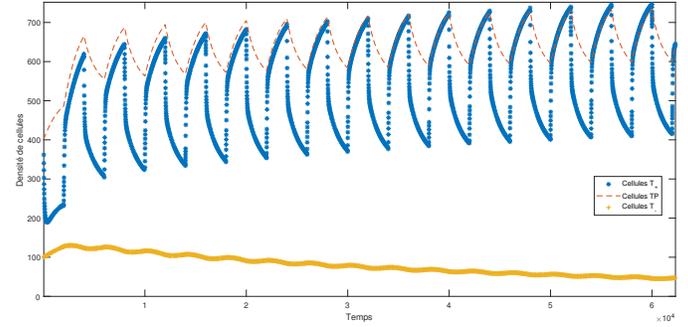


FIGURE 34 – $d(t)$ oscille entre 0 et 200 et $T = 2000$

On voit donc que des durées de phase de traitement différentes n'influent absolument pas sur le comportement global du système, quel que soit le mode de traitement oscillant (petite/grande dose, ou traitement/pas de traitement).

En conclusion, pour l'instant nous n'avons pas dégagé de mode de traitement à privilégié, les comportements étant tous identiques.

Il serait cependant judicieux d'étudier un traitement adaptatif comme testé actuellement, où les phases du traitement oscillant ne seraient plus arbitraires mais dépendraient de la masse totale de cellules.

7 Conclusion

La modélisation du cancer par un système à 3 équations doit pouvoir nous permettre de trouver la dose de traitement ou le mode de traitement (constant, oscillant) le plus efficace ou adapté pour répondre à notre contrainte et contenir (voire éradiquer) la tumeur le plus longtemps possible. Nous nous sommes donc assurés ici que le modèle vérifie bien les comportements caractéristiques attendus dans certains cas (absence de médicament, un des types absent...). De plus amples tests médicaux devraient nous permettre de préciser ces études et confirmer ou infirmer certains comportements encore flous. Il semble important de noter qu'une grande partie des comportements ou fonctionnements cités ci-dessus ne sont encore qu'hypothétiques quoique pour la plupart fortement suspectés (à commencer par le nombre de types de cellules par exemple).

Un grand travail reste encore à faire, dont certaines pistes ont été évoquées ci-dessus (étudier des systèmes linéarisés, trouver l'équilibre à 3 équations et sa stabilité). On pourrait enfin faire des simulations plus évoluées, avec toujours des valeurs particulières de paramètres (quitte à généraliser lorsque les données seront suffisantes), notamment pour se rapprocher des traitements testés cliniquement à l'heure actuelle et qui semblent donner de très bons résultats.

L'espoir est qu'un jour, ce type de traitement soit suffisamment évolué pour guérir le plus grand nombre de malades, et que l'on puisse même adapter ce type de traitement à d'autres cancers que celui de la prostate !

8 Remerciements et références

Un grand merci à M. Viossat de m'avoir guidée avec patience pendant toute la durée de ce mémoire.

- Y. Viossat, *Adaptive prostate cancer therapy for dummies*, 7 juillet 2016
- C. Willyard, *Cancer : an evolving threat*, *Nature*, 14 avril 2016, vol 532, p.166 à 168
- JJ. Cunningham, RA. Gatenby and JS. Brown, *Evolutionary Dynamics in Cancer Therapy*, *Molecular Pharmaceutics*, 2011, 8, p.2094 à 2100
- C. Carrère, *Optimization of an in vitro chemotherapy to avoid resistant tumours*, *Journal of Theoretical Biology* 413, 2017, p.24 à 33