

MÉMOIRE DE CPES 3

Thérapies contre le cancer :

Comparaison de traitements pour différents modèles de croissance
tumorale

Elise VIDAL et Lisa SHAFROTH

supervisé par
Yannick VIOSSAT

Table des matières

Introduction	2
1 Cadre du mémoire :	4
1.1 Travail effectué :	4
1.2 Outils utilisés :	4
2 Modèle et traitements étudiés :	4
2.1 Présentation du modèle :	5
2.2 Validité du modèle mathématique :	5
2.3 Traitements :	5
2.3.1 Maximal Tolerated Dose (MTD) :	5
2.3.2 Containment :	6
2.3.3 Switch :	6
2.3.4 Temps typiques observés pour comparer les traitements	6
3 Modèle de Gompertz à deux types de cellules cancéreuses	6
3.1 Variation du paramètre de sensibilité au traitement	6
3.1.1 Cas d'une sensibilité nulle	7
3.1.2 Cas d'un modèle avec des cellules semi-résistantes	7
3.2 Variation du paramètre de sensibilité et du taux de croissances des cellules tumorales	14
3.2.1 Cas où les cellules sensibles et partiellement résistantes ont le même taux de croissance :	14
3.2.2 Cas où les cellules sensibles et partiellement résistantes n'ont pas le même taux de croissance :	15
4 Modèle de Gompertz à trois types de cellules cancéreuses :	18
4.1 Attentes :	18
4.2 Variation du paramètre de sensibilité :	18
5 Discussion :	19
5.1 Modèle tumoral très simplifié :	19
5.2 Accès aux paramètres :	19
5.2.1 Cas du Containment :	19
6 Conclusion	20
Références	20
Annexe	21

Remerciements

Nous remercions Yannick Viossat notre directeur de mémoire, grâce à qui nous avons découvert ce sujet passionnant et qui nous a guidés et aidés tout le long de cette étude.

Introduction

Aujourd'hui, le but typique dans le traitement du cancer est de tuer le plus de cellules tumorales possibles. Dans le meilleur des cas on espère une disparition totale de la tumeur et ainsi la guérison du patient. Dans le pire des cas, on tente de maintenir le patient en vie le plus longtemps possible. Cependant on observe que pour certains cancer de stade avancé, peu importe la dose de médicament ou la façon dont elle est administrée, les cellules cancéreuses s'adaptent et traiter la tumeur peut entraîner l'émergence massive de cellules résistantes au traitement. Une fois la population de cellules résistantes suffisamment importante, le traitement n'est plus efficace et échoue puisque rien n'empêche plus les cellules devenues résistantes de se multiplier. C'est pourquoi, la communauté scientifique tente aujourd'hui de développer des stratégies pour combattre les cancers sans créer massivement des populations résistantes.

A cet effet, des scientifiques ont fait une analogie entre les cellules cancéreuses et des espèces vivantes invasives : elles sont toutes quasiment impossibles à éradiquer une fois dispersées dans leurs environnements et s'adaptent très bien à de nombreuses et variées conditions environnementales. Par exemple, en 1854, la fausse-teigne des crucifères, a été observée pour la première fois dans l'Illinois. Les larves de cette espèce se nourrissent de légumes tels que le chou et les choux de Bruxelles. En l'espace de cinq décennies, elle s'est répandue dans toute l'Amérique du Nord et elle infeste aujourd'hui tous les continents. Les tentatives pour l'éradiquer à l'aide de divers produits chimiques n'ont supprimé les populations que temporairement et, à la fin des années 1980, les biologistes ont trouvé des souches résistantes à tous les insecticides connus. Au cours des deux dernières décennies, les agriculteurs ont abandonné les efforts visant à éliminer la fausse-teigne des crucifères. Au lieu de cela, la plupart d'entre eux appliquent maintenant des insecticides uniquement lorsque l'infestation dépasse un certain seuil. Il existe beaucoup d'autres cas de ce type pour lesquels l'usage massif de pesticides pour éliminer des espèces nuisibles à l'agriculture a été un échec, à cause notamment de l'émergence de résistance au sein de l'espèce visée, ou d'autres nuisibles. Cet usage massif a laissé place à des plans de contrôle des nuisibles qui prennent en compte l'émergence de la résistance et traitent souvent de manière plus modérée. En partant de cette analogie, Gatenby *et al.* (2009) [2], en considérant les tumeurs comme des écosystèmes complexes et dynamiques, en sont venus à penser que la clé de la guérison du cancer pouvait résider dans un changement de paradigme et de stratégie. Ainsi, de la même façon qu'un usage judicieux et contrôlé de pesticides peut permettre de contrôler la population d'espèces invasives, une thérapie stabilisant la tumeur à un certain volume sans chercher à l'éradiquer pourrait augmenter le temps de survie d'un patient en permettant aux cellules sensibles de diminuer la croissance des cellules résistantes. De manière plus générale, Gatenby (2009) [2] (2018) [7] propose de considérer dans l'étude des cancers et des nouvelles thérapies des dynamiques d'évolution.

On peut supposer que la tumeur à taille fixée peut contenir un nombre fini de cellules et qu'il s'exerce une compétition pour les ressources entre elles. En traitant à forte dose, on tue les cellules sensibles et les cellules résistantes peuvent alors se développer rapidement. Tandis que si l'on traite à une dose plus faible ou à dose intermittente, la compétition entre les cellules peut-être maintenue, le nombre de cellules résistantes contrôlé, et la vie du patient ainsi prolongée.

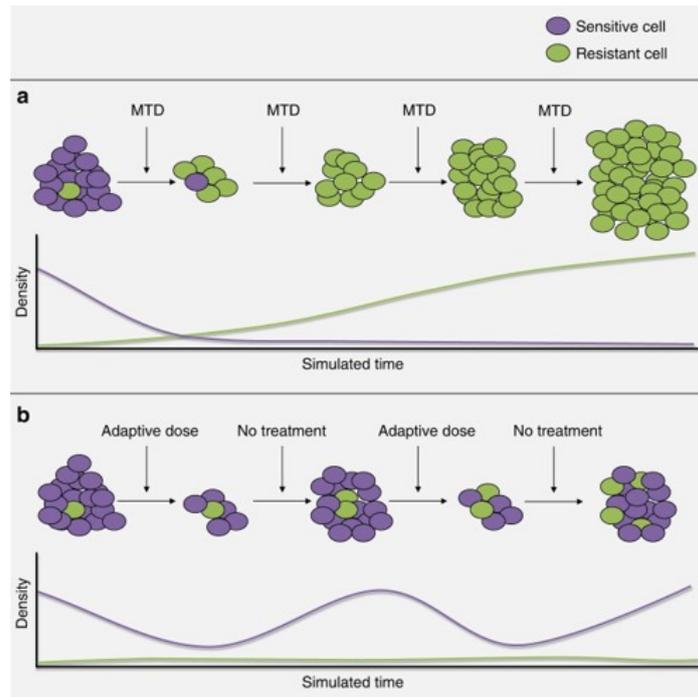


FIGURE 1 – Schéma issu de Zhang *et al.* (2017) [3] représentant l'évolution temporelle des cellules sensibles et résistantes avec deux traitements différents. Le premier traitement traite à la dose maximale supportée par le patient. Le second traitement utilise des doses adaptatives et maintient une compétition entre cellules sensibles et résistantes.

Ainsi, de nombreuses études proposent un traitement qui maintiendrait la tumeur à une certaine taille plutôt que de tenter de l'éradiquer. Gatenby *et al.* (2009) [2] ont d'abord réalisé des tests sur des souris. Un cancer humain des ovaires a été implémenté sur deux échantillons de souris. Le premier échantillon a été traité avec une forte dose de chimiothérapie. Le cancer a régressé conséquemment mais a ensuite récidivé et a tué les souris. Le second échantillon a été traité avec une dose adaptative de manière à maintenir la charge tumorale constante. Les animaux n'ont jamais été guéris mais ont survécu.

Peu de tests cliniques ont été réalisés mais ils se sont avérés concluants. C'est le cas par exemple des tests cliniques de Zhang *et al.* (2017) [3] sur le cancer de la prostate métastasé. Leurs résultats montrent qu'avec une dose standard de traitement administrée, le temps d'échec du traitement est en moyenne de 16,5 mois. Par ailleurs, sur 11 personnes ayant subi un traitement adaptatif, 10 personnes ont eu une charge tumorale oscillante stable et le temps d'échec du traitement a été d'au moins 27 mois. De plus, la dose de médicament qui leur a été administrée au total correspondait à 47% de la dose normalement administrée pour un traitement standard. Ces résultats semblent donc être très encourageants et motivent la recherche scientifique à ce sujet. Il y a encore beaucoup de recherche pour mieux comprendre ces stratégies adaptatives.

Nous étudierons dans ce mémoire l'efficacité de tels traitements adaptatifs pour différents modèles en nous basant sur des modèles mathématiques de croissance des cellules et des simulations informatiques.

1 Cadre du mémoire :

1.1 Travail effectué :

Nous avons commencé par lire plusieurs articles afin de nous familiariser avec le sujet : la complexité de l'environnement tumoral, l'approche thérapeutique actuelle, les motivations des scientifiques pour explorer un nouveau paradigme et des nouvelles thérapies dans le traitements des cancers, les tests effectués et quelques études existantes.

Pour mener notre étude, nous avons eu une approche peu réaliste. Nous sommes parties du principe que nous connaissons toutes les conditions initiales et que nous avons accès aux informations concernant la tumeur à tout instant t . Nous avons de plus supposé que le patient peut-être traité continuellement à tout instant. Nous nous sommes principalement basées sur le travail de Viossat et Noble (2020) [1] qui ont fait une analyse mathématique de modèles d'évolution tumorale sous l'influence de différents traitements. Nous avons repris l'un de ces modèles, le modèle de Gompertz, et nous avons fait des simulations informatiques en faisant varier plusieurs paramètres afin d'approfondir l'analyse. Dans ce cadre, nous n'avons pas cherché à justifier mathématiquement nos résultats. Notre objectif principal était de comparer les traitements afin de pouvoir apporter des éléments de réponses sur quel traitement utiliser et dans quel cas. Evidemment, il est important que par la suite nos résultats soient plus rigoureusement démontrés.

1.2 Outils utilisés :

Pour nos simulations nous avons utilisé le langage Python et la fonction Odeint de la librairie Scipy.integrate. Odeint permet de résoudre des système d'équations différentielles du type :

$$\begin{aligned} X'(t) &= F(t, X(t)) \in R^n, n \in N \\ X(t_o) &= X_o \end{aligned} \tag{1}$$

Avec : $F : \Omega \mapsto R^n$, $n \in N^*$, Ω un ouvert de $R \times R^n$ et $(t_o, X_o) \in \Omega$.

2 Modèle et traitements étudiés :

Nous avons utilisé pour toute notre étude le modèle de croissance de Gompertz en nous appuyant sur la publication de Viossat et Noble (2020) [1]. Il est également étudié par Monro et Gaffney (2009) [4] même si leur modèle de Gompertz est plus complexe car il modélise aussi des mutations de cellules sensibles au traitement vers cellules résistantes et inversement. Monro et Gaffney ont notamment choisi d'étudier un modèle de Gompertz car il fournit une bonne description des courbes de croissance de certaines tumeurs à un stade avancé. De plus, certaines tumeurs transplantées chez la souris, le rat et le lapin vérifient une croissance de Gompertz. Ce modèle est plus généralement utilisé pour représenter la croissance des populations. Viossat et Noble ont en particulier choisi d'étudier un modèle de Gompertz afin de pouvoir comparer leurs résultats avec le travail de Monro et Gaffney.

Pour nos différentes études au cours de ce mémoire, nous avons fait varier certains paramètres de ce modèle.

On peut noter qu'il existe plusieurs autres modèles d'évolution de croissance des cellules tumorales : Zhang *et al.* (2017), par exemple, utilisent un modèle avec trois types de cellules cancéreuses avec des équations de Lotka-Volterra. Et, Gerlee (2013) [5] présente une étude des différents modèles mathématiques possibles et utilisés pour la croissance des cellules tumorales.

2.1 Présentation du modèle :

On note $S(t)$ le nombre de cellules sensibles au temps t , $R(t)$ le nombre de cellules résistantes et $N(t)$ le nombre totale de cellules tumorales, c'est à dire $N(t) = S(t) + R(t)$. On appellera aussi $N(t)$ la taille de la tumeur.

Le modèle de Gompertz est le suivant :

$$\begin{aligned}\dot{S}(t) &= \rho \ln\left(\frac{K}{N(t)}\right)(1 - \lambda_s C(t))S(t) \\ \dot{R}(t) &= \rho \ln\left(\frac{K}{N(t)}\right)R(t)\end{aligned}\tag{2}$$

où :

- $C(t)$ est la dose de médicament donnée au patient au temps t ,
- K est la capacité de la tumeur, c'est à dire le nombre maximal de cellules tumorales que peut contenir la tumeur. Une fois cette taille atteinte, la tumeur cessera de grossir.
- ρ est le taux de croissance par cellule.
- λ_s est le paramètre de sensibilité des cellules sensibles.

On prendra ρ et K constants de valeurs respectives 0.0059 et 2×10^{12} .

Pour les conditions initiales de notre problème, on prend : $N(t = 0) = 10^{10} = N_0$, $R(t = 0) = 2,3 \times 10^5 = R_0$. Ces valeurs proviennent de Monro et Gaffney (2009) [4], la taille N_0 correspond à une tumeur d'un rayon d'environ 1.5 cm et la valeur R_0 provient de leurs modélisations. Il faut remarquer qu'en réalité, suivant le type de tumeur et le moment où l'on débute la thérapie, la valeur N_0 peut beaucoup varier.

On utilisera pour notre étude, des indicateurs de la taille de la tumeur N_0 est la taille initiale de la tumeur. N_{tol} correspond à la taille maximum de la tumeur tolérée. Au delà de cette taille, il est possible que le patient se sente mal. Et, N_{crit} correspond à la taille létale hypothétique de la tumeur. On prend $N_{tol} = 7 \times 10^{10}$ et $N_{crit} = 5 \times 10^{11}$. La valeur de N_{crit} provient également de Monro et Gaffney (2009) [4]. La valeur de N_{crit} est arbitraire, cependant plusieurs articles ont des valeurs du même ordre de grandeur pour N_{crit} . La valeur de N_{tol} a été reprise de l'analyse de Viossat et Noble (2020) [1] et elle est elle aussi arbitraire. Ces valeurs, bien que criticables car variables selon le cancer et le patient, constituent des indicateurs plutôt cohérents.

2.2 Validité du modèle mathématique :

Validité de l'ensemble de définition :

K étant la capacité de la tumeur, on a forcément que $N(t) \leq K$. De plus, on considère ce modèle tant que $N(t) > 0$. Ainsi, le logarithme est bien défini.

Existence de solutions au problème :

Ainsi on a un problème de type $X(t) = F(X(t), t)$ avec $F(X(t), t)$ de classe C^1 dont les conditions initiales sont fixées. D'après le théorème de Cauchy-Lipschitz, il existe une unique solution maximale à cette équation différentielle.

2.3 Traitements :

2.3.1 Maximal Tolerated Dose (MTD) :

Un traitement classique, appelé MTD (pour Maximal Tolerated Dose), consisterait à traiter à la dose maximale supportée par le patient, tout le long du traitement. On note cette dose C_{max} . Ainsi, pour ce traitement $C(t) = C_{max}$ pendant toute la durée du traitement. On prendra dans la suite $C_{max} = 2$ comme Viossat et Noble [1] (2020).

2.3.2 Containment :

Un traitement de Containment (stabilisation) à une taille N_c a pour objectif de maintenir la tumeur à la taille N_c . Ainsi, le patient ne sera pas traité tant que la tumeur n'a pas atteint une taille N_c et sera ensuite traité à une dose évolutive $C(t)$ telle que la tumeur garde la même taille. Lorsque la dose évolutive atteint la dose maximale tolérée C_{max} , le patient est alors traité à $C(t) = C_{max}$ jusqu'à l'échec du traitement. Mathématiquement, on trouve facilement la concentration de médicament à administrer à tout instant t pour maintenir la tumeur à la taille N_c :

En effet on souhaite que $N(t) = N_c$. Cela revient à chercher $C(t)$ telle que la variation de la taille de la tumeur $N(t)$ soit nulle dans le temps. En supposant que pendant la phase de Containment on a $N(t) < K$, on a que :

$$\dot{N}(t) = 0 \Leftrightarrow \rho \ln\left(\frac{K}{N(t)}\right) \times [(1 - \lambda_s C(t))S(t) + R(t)] = 0 \Leftrightarrow (1 - \lambda_s C(t))S(t) + R(t) = 0 \Leftrightarrow C(t) = \frac{S(t) + R(t)}{\lambda_s S(t)}$$

Nous avons utilisé des Containment à différentes tailles : N_0 , N_{tol} et N_{crit} . Nous parlerons d'un autre traitement de Containment dans la suite.

2.3.3 Switch :

Le traitement Switch consiste à utiliser un traitement de Containment à une certaine taille N_c tant que la concentration de médicament administrée est inférieure à un certain seuil C_s . Quand $C(t) > C_s$, on "switch" et on utilise alors un MTD : on traite à la dose maximale tolérée par la patient C_{max} jusqu'à la fin de la thérapie.

Un tel traitement peut s'avérer intéressant puisqu'il combine les avantages du traitement de Containment et ceux du traitement de MTD. Il permet grâce à la partie Containment d'établir une compétition entre cellules sensibles et résistantes, empêchant le développement massif des cellules résistantes, mais aussi de traiter fortement par la partie MTD du traitement.

2.3.4 Temps typiques observés pour comparer les traitements

Pour comparer les traitements, il faut observer des valeurs typiques pertinentes. Nous avons décidé d'observer deux temps typiques de l'évolution tumorale : le temps typique de survie du patient et le temps typique d'échec du traitement.

Le temps typique de survie du patient correspond au temps mis pour que $N(t) > N_{crit}$.

Le temps typique d'échec du traitement correspond au temps mis pour que $N(t) > N_{tol}$.

3 Modèle de Gompertz à deux types de cellules cancéreuses

3.1 Variation du paramètre de sensibilité au traitement

Dans cette partie on envisage que que les cellules résistantes ne sont pas complètement résistantes au traitement et qu'elles sont donc partiellement sensibles. On considère alors que la tumeur est composée de cellules totalement sensibles au traitement et de cellules qui y sont partiellement sensibles (semi-résistantes).

On reprend le modèle de Gompertz précédent en notant $SR(t)$ le nombre de cellules semi-résistantes à l'instant t et λ leur paramètre de sensibilité, et pour les cellules sensibles on prend $\lambda_s = 1$:

$$\begin{aligned} \dot{S}(t) &= \rho \ln\left(\frac{K}{N(t)}\right) (1 - C(t))S(t) \\ \dot{SR}(t) &= \rho \ln\left(\frac{K}{N(t)}\right) (1 - \lambda C(t))SR(t) \end{aligned} \tag{3}$$

On souhaite étudier l'évolution de la tumeur sous l'effet des traitements pour différentes sensibilités des cellules semi-résistantes.

Pour cela on va faire varier le paramètre de sensibilité λ entre 0 et 1. En effet, tel que le modèle est défini, quand $\lambda = 0$, on a des cellules complètement résistantes et quand $\lambda = 1$, les cellules sont totalement sensibles au traitement.

3.1.1 Cas d'une sensibilité nulle

Dans cette sous-partie, nous considérons le cas particulier de cellules sensibles et complètement résistantes au traitement. C'est le modèle classique de Gompertz qui est étudié par Viossat et Noble [1].

Partant de là, nous avons pu simuler sur Python l'évolution du nombre de cellules sensibles et résistantes dans la tumeur en fonction des différents traitements.

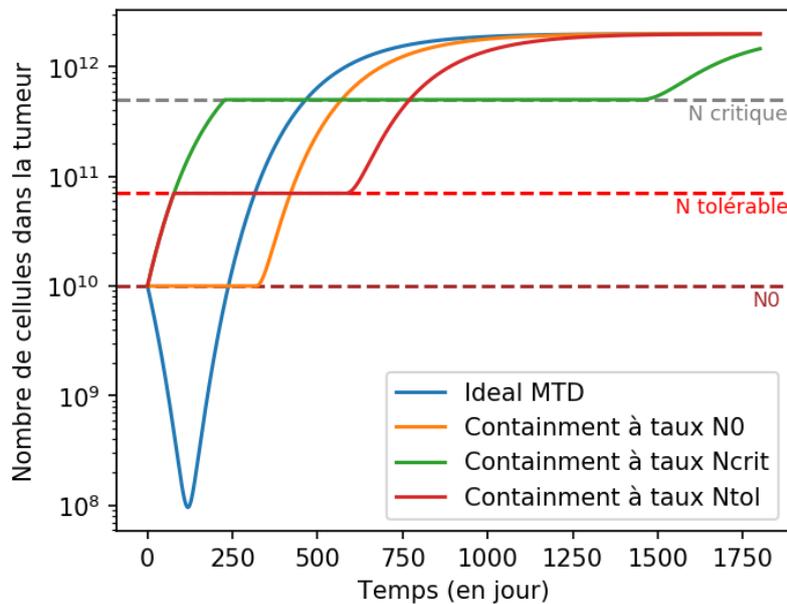


FIGURE 2 – Graphique représentant l'évolution temporelle (en jours) du nombre totale de cellules dans la tumeur en fonction des différentes techniques de traitement.

On remarque tout d'abord que pour un tel modèle, lorsque l'on applique le traitement de MTD, la population de cellules tumorales diminue drastiquement au début du traitement avant d'augmenter exponentiellement. Ce comportement est justement celui qui était à craindre : au début toutes les cellules sensibles sont tuées par le traitement, il n'existe alors plus de compétition entre cellules sensibles et résistantes et les cellules résistantes au traitement se développent alors massivement. Le traitement échoue rapidement (la taille de la tumeur atteint la taille $N_{critique}$ au bout de 460 jours).

Le containment à $N_{critique}$ apparaîtrait ici largement plus efficace que les autres traitements. Et l'on remarque que plus la taille à laquelle on contient la tumeur est élevée, plus le temps de mort (le temps auquel la tumeur dépasse la taille $N_{critique}$) est élevé.

3.1.2 Cas d'un modèle avec des cellules semi-résistantes

On peut déjà prévoir que si $\lambda \geq 0.5$, alors le MTD sera efficace. En effet, on remarque que dans notre modèle :

$$\lambda \geq \frac{1}{C_{max}} \Leftrightarrow (1 - \lambda C(t)) \leq 0 \Leftrightarrow S\dot{R}(t) \leq 0 \quad (4)$$

Or, $\frac{1}{C_{max}} = \frac{1}{2}$. Ainsi, si $\lambda \geq \frac{1}{2}$, la population de cellules semi-résistantes ne peut que stagner ($\lambda = \frac{1}{2}$) ou décroître ($\lambda > \frac{1}{2}$). Dans ce dernier cas, les cellules semi-résistantes sont donc suffisamment sensibles pour être éliminées par à un traitement à dose maximale tolérée. Les cas plus délicats sont ceux où $\lambda < 0.5$.

Détermination du seuil optimal de concentration de médicament auquel switcher pour le traitement Switch :

Avant d'analyser nos résultats, nous expliquons comment nous avons optimisé le traitement Switch pour les différentes tailles de Containment et sensibilités. Nous avons implémenté une fonction qui à une sensibilité et à une taille de Containment données, fait varier le seuil auquel switcher et calcule à chaque itération le temps de survie. La fonction renvoie alors le seuil pour lequel le temps de survie est maximal.

Pour chaque taille N_0 , N_{tol} , N_{crit} , nous avons calculé le seuil optimal pour plusieurs sensibilités et nous avons regroupé nos résultats dans une fonction qui renvoie le seuil optimal selon la sensibilité. Ces fonctions sont en annexe.

Il faut noter qu'un seuil optimal pour une sensibilité et une taille de Containment données peut varier selon les nombres de jours et de mesures pour lesquelles les simulations ont été faites. Par ailleurs, les courbes peuvent présenter des irrégularités suivant à quel point on a arrondi les seuils optimaux et comment on les a regroupés par sensibilité dans la fonction qui renvoie le seuil optimal selon la sensibilité. Cela peut également légèrement modifier nos résultats : par exemples cela peut modifier la sensibilité à laquelle un traitement peut devenir plus efficace que l'un autre. Cependant, ces variations sont petites et ne changent pas la globalité des résultats ni les conclusions.

Résultats :

Tout d'abord, pour $\lambda \in [0; 0.45[$, le traitement Switch à N_{crit} est le plus efficace de tous les traitements. Le deuxième traitement le plus efficace pour $\lambda \in [0; 0.42]$ (environ) est le Containment à la taille N_{crit} . Cependant nous avons vu que ces deux traitements ne sont en pratique pas envisageables.

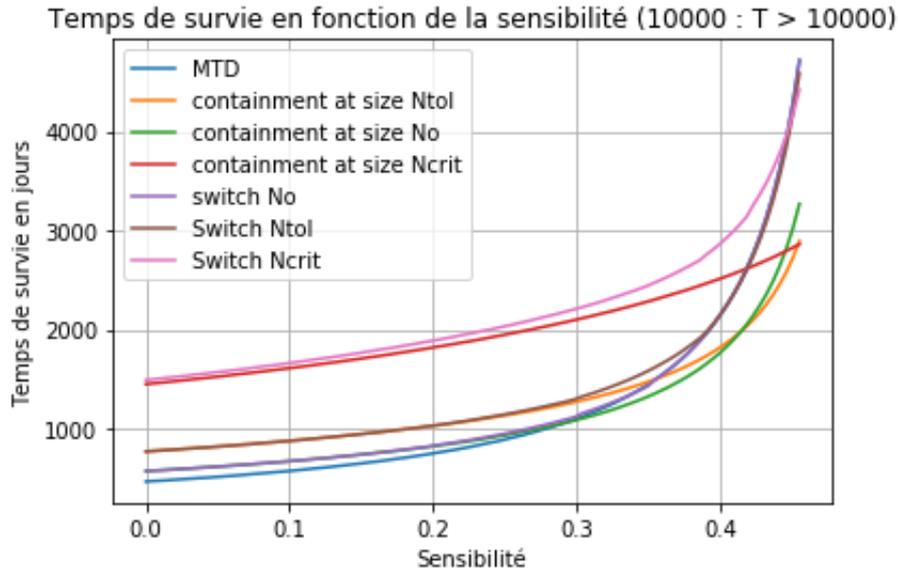


FIGURE 3 – Graphique représentant le temps de survie d’un patient selon la sensibilité des cellules semi-résistantes pour les traitements MTD ; Containment aux tailles N_0 , N_{tol} et N_{crit} ; Switch avec un Containment aux tailles N_0 , N_{tol} , N_{crit} . Temps de survie calculé pour des simulations où 8000 mesures sont réalisées sur 10000 jours. Sur le graphique, quand $\lambda \in [0; 0.3]$ les courbes MTD et Containment à la taille N_0 se chevauchent ainsi que les courbes Containment à la taille N_{tol} et Switch N_{tol} et $\lambda \in [0.35; 0.45]$ les courbes MTD et Containment à la taille N_{tol} se chevauchent.

En excluant alors ces deux traitements de notre considération, on observe que :

De manière générale, plus la sensibilité augmente, plus les temps de survie et les temps typiques d’échec des traitements augmentent. En particulier, quand $\lambda \in [0.49; 0.5[$ et λ tend vers 0.5, les temps de survie pour le MTD, le Containment aux tailles N_0 et N_{tol} et les traitements Switch avec des Containment aux tailles N_0 , N_{tol} et N_{crit} augmentent très rapidement et tendent vers l’infini. De plus les traitements Switch et le MTD sont beaucoup plus efficaces que les Containment.

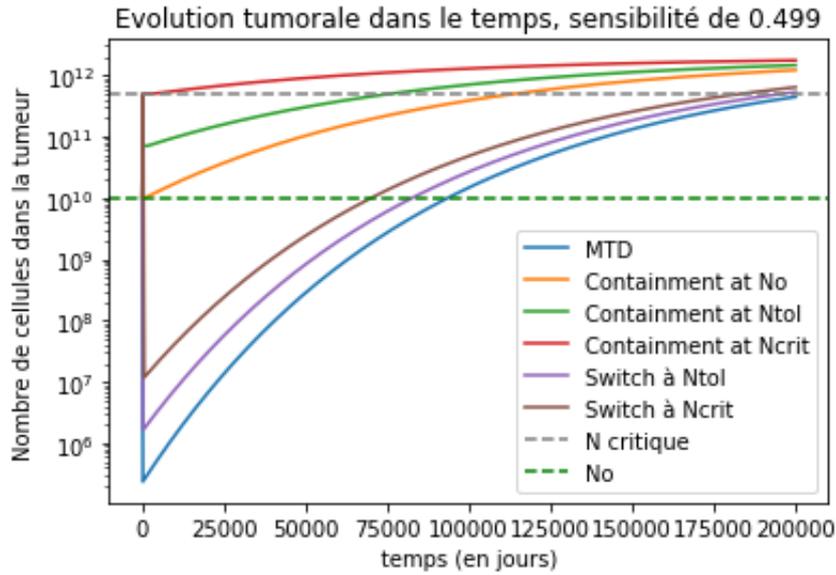


FIGURE 4 – Graphique représentant l'évolution du nombre de cellules cancéreuses dans le temps sous l'effet de tous les traitements pour une sensibilité de 0.499.

Cas du traitement Switch avec un containment à la taille N_0 (Switch N_0) :

Quand $\lambda \in [0; 0.3]$, le traitement switch N_0 donne environ les mêmes temps de survie que le Containment à la taille N_0 . A partir du moment où $\lambda \geq 0.3$, le seuil optimal pour switcher dans le traitement Switch N_0 est très proche de $C_0 = \frac{N_0}{S_0 + \lambda S R_0}$, on contient donc très peu la tumeur à la taille N_0 . Ce traitement est alors équivalent au MTD. Au vu des ces résultats, nous en avons conclu que le traitement Switch pour un containment à la taille N_0 n'est pas utile.

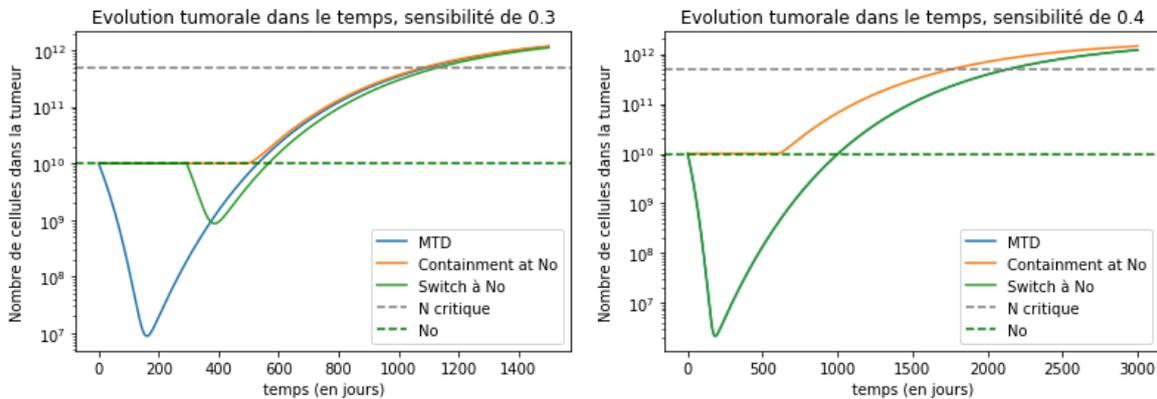


FIGURE 5 – Graphique représentant l'évolution du nombre de cellules cancéreuses dans le temps sous l'effet des traitements MTD, Containment aux tailles N_0 et Switch N_0 . Pour la sensibilité de 0.4 on observe bien que le Switch est équivalent au MTD : les tracés sont confondus.

Cas d'une sensibilité petite :

Pour des petites sensibilités, $\lambda \leq 0.2$, on observe que le traitement Containment à la taille N_{tol} est le plus efficace : il permet de gagner entre 200 et 300 jours de survie par rapport au MTD et environ 200 par rapport au Containment à la taille N_0 . Le traitement Containment à la taille N_0 permet de gagner environ une centaine de jours de survie par rapport au MTD. Enfin le traitement Switch avec un Containment à la taille N_{tol} donne les mêmes résultats que le Containment à la taille N_{tol} . Cependant il n'est dans ce cas pas idéal d'utiliser ce traitement car

on souhaite aussi améliorer la qualité de vie du patient, il faut donc mieux retarder au plus tard le moment où on passe au traitement MTD.

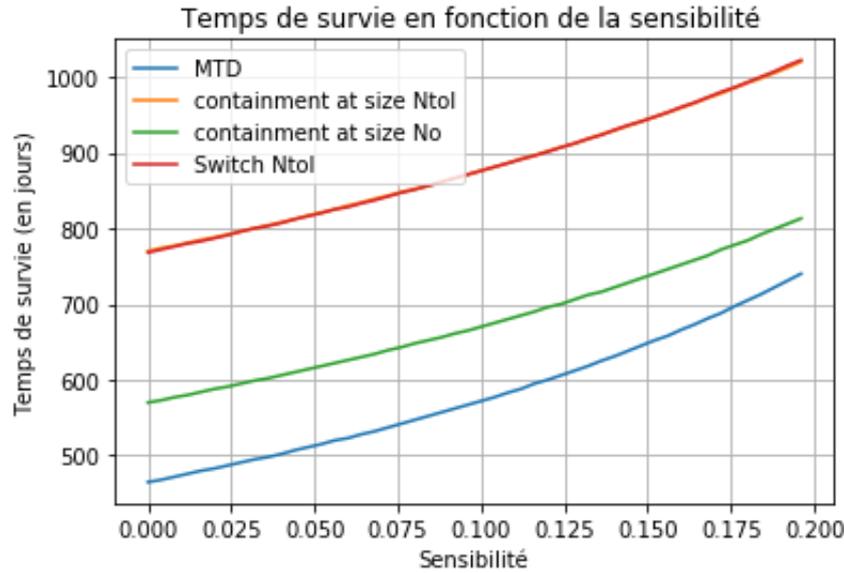


FIGURE 6 – Graphique représentant le temps de survie en fonction de la sensibilité pour des sensibilités entre 0 et 0.2. Les courbes correspondant aux traitements Containment à la taille N_{tol} et Switch N_{tol} sont confondues.

Cas $0.2 \leq \lambda < 0.39$:

Quand $\lambda \in [0.2; 0.3[$ les traitements Containment et Switch à la taille N_{tol} sont équivalents et sont les plus efficaces : ils permettent de gagner environ 200 jours de survie par rapport au MTD. Il vaut mieux utiliser le Containment pour les mêmes raisons que précédemment. Par ailleurs, on remarque que dans ce cas, à défaut d'utiliser un des deux traitements précédents, il est tout de même mieux d'utiliser un Containment à la taille N_0 plutôt que le MTD. En effet on peut gagner jusqu'à 100 jours de survie supplémentaires.

Quand $\lambda \in [0.3; 0.39[$, le Containment à la taille N_0 n'est plus intéressant car il est de moins en moins efficace par rapport au MTD.

Quand $\lambda \in [0.3; 0.39[$ il est idéal d'utiliser un traitement Switch avec un Containment à la taille N_{tol} . Pour $\lambda \in [0.3; 0.35[$, ce dernier permet de gagner entre 150 et 200 jours par rapport au MTD et entre 50 et 100 jours par rapport au Containment à la taille N_{tol} . Dans ce cas, le Containment à la taille N_{tol} est aussi significativement plus efficace que le MTD et peut être utile : il permet de gagner jusqu'à environ 200 jours de survie. Pour $\lambda \in [0.35; 0.39[$, le traitement Switch avec un containment à la taille N_{tol} permet de gagner entre 100 et 150 jours de survie par rapport au Containment à la taille N_{tol} et jusqu'à 150 jours pour le MTD. On remarque également qu'à partir de $\lambda = 0.35$, le MTD devient plus efficace que le Containment à la taille N_{tol} .

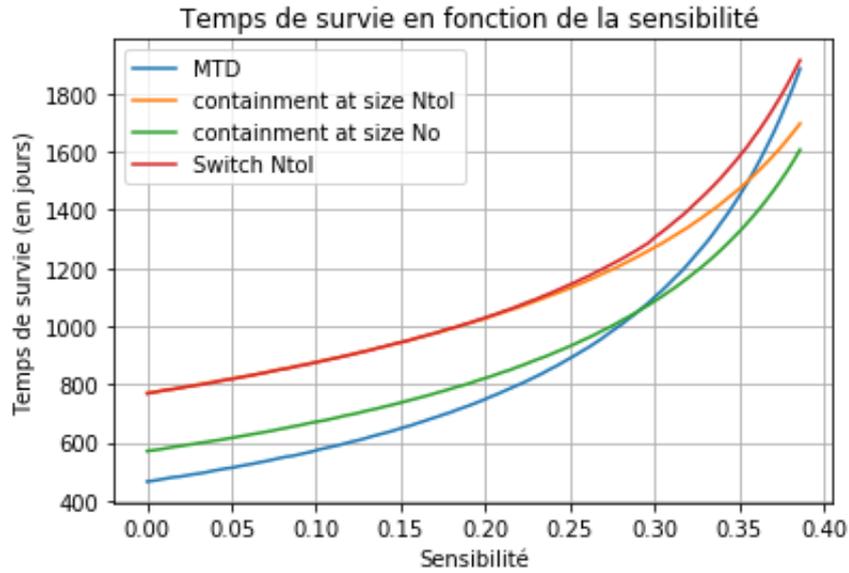


FIGURE 7 – Graphique représentant le temps de survie du patient en fonction de la sensibilité des cellules semi-résistantes pour les traitements MTD, Containment aux tailles N_{tol} et N_0 , Switch avec un Containment à la taille N_{tol} .

Cas $\lambda \in [0.39; 0.5]$:

Quand $\lambda = 0.39$ le seuil pour switcher dans le traitement Switch avec un containment à la taille N_{tol} intervient quasiment dès que l'on commence à traiter : il est très proche de $C_0 = \frac{N_0}{S_0 + \lambda S R_0}$. Cela signifie qu'on laisse la tumeur atteindre la taille N_{tol} avant de traiter en MTD. Cela n'apporte rien en gain de temps : le traitement est alors équivalent au MTD ou un peu moins efficace. Donc, pour des sensibilités supérieures ou égales à 0.39 il n'est pas intéressant d'utiliser ce traitement. Ainsi, en pratique, pour $\lambda \geq 0.39$ il vaut mieux avoir recours au MTD qui est plus efficace que les autres traitements envisageables.

Enfin, on remarque que dès lors que $\lambda \geq 0.42$, le traitement MTD devient équivalent puis plus efficace que le Containment à la taille N_{crit} .

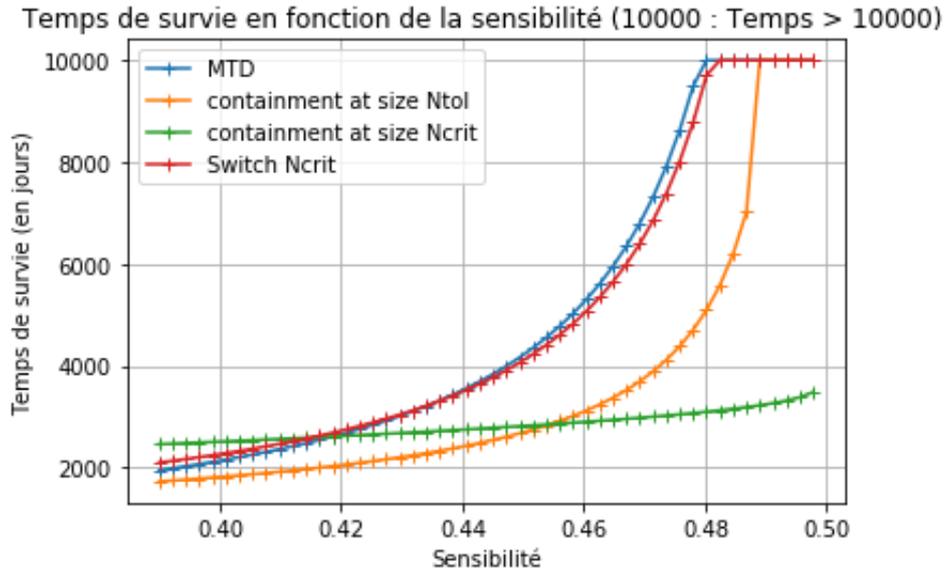


FIGURE 8 – Graphique représentant le temps de survie du patient en fonction de la sensibilité des cellules semi-résistantes pour les traitements MTD, Containment à N_{crit} et à N_{tol} , Switch à N_{crit} . Le temps de survie est calculé pour une simulation réalisée sur 10000 jours avec 8000 mesures. Si le temps de survie est égal à 10000 sur le graphique, cela signifie que le patient n'est pas mort pendant le temps des mesures et donc qu'il survit plus longtemps que 10000 jours. Cela explique la pente verticale dans la courbe du Containment à la taille N_{tol} vers la sensibilité $\lambda = 0.4$.

Cas $\lambda \geq 0.5$:

Quand $\lambda \geq 0.5$, les résultats des simulations correspondent bien à nos attentes. Si $\lambda = 0.5$, alors les cellules cancéreuses peuvent être contenues indéfiniment avec tous les traitements. Le patient peut survivre en étant en permanence traité. Dans ce cas, le meilleur traitement va sans doute dépendre du patient et du type de tumeur : est-ce plus supportable d'être traité en permanence à C_{max} pour maintenir la tumeur à une taille très faible, ou vaut-il mieux contenir la tumeur à une taille plus grande, quitte à être traité à C_{max} au bout d'un certain temps (temps qui pourrait être court) ?

Quand $\lambda > 0.5$, toutes les cellules de la tumeur peuvent être éliminées par le MTD et les Switch, ou contenues indéfiniment par les Containment. Il semble donc plus intéressant d'utiliser le MTD.

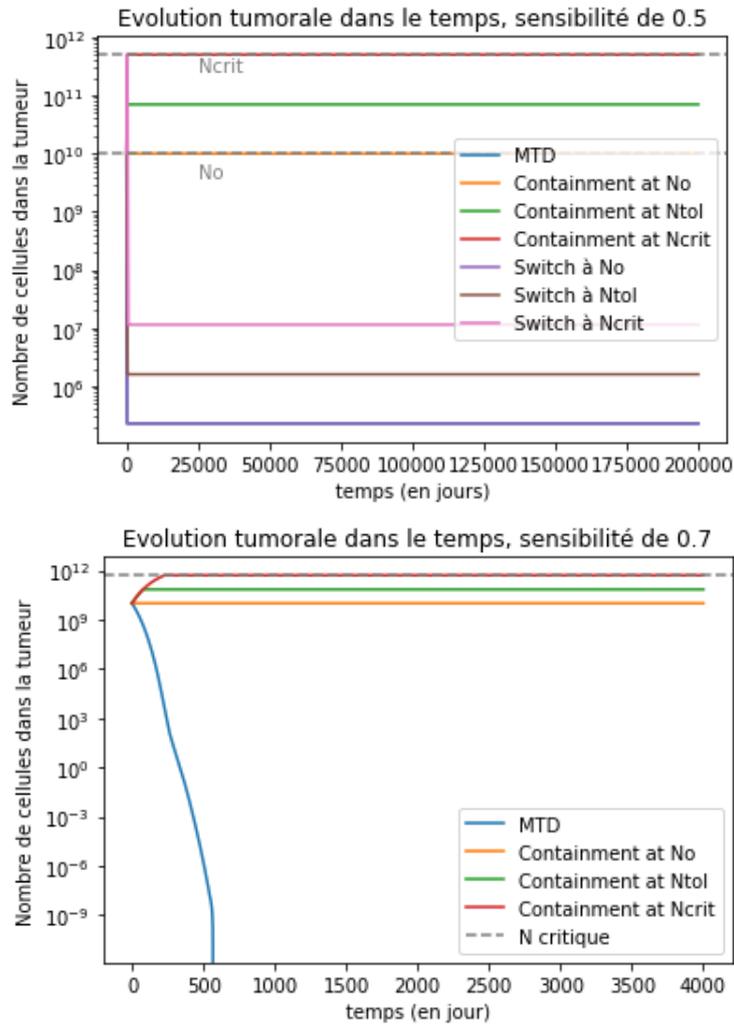


FIGURE 9 – Graphiques représentant les évolutions temporelles du nombre de cellules dans la tumeur pour une sensibilité $\lambda = 0.5$ et pour une sensibilité $\lambda = 0.7$. Dans le premier graphique, les courbes correspondant aux évolutions tumorales sous MTD et Switch à N_0 sont confondues.

3.2 Variation du paramètre de sensibilité et du taux de croissances des cellules tumorales

Un autre paramètre que l'on peut étudier est le taux de croissance des cellules tumorales ρ . Dans nos études précédentes on a pris $\rho = 0,0059$ constant. Néanmoins, on pourrait penser qu'il existe un coût de la résistance : le taux de croissance des cellules résistantes serait alors plus faible que celui des cellules sensibles. Cela pourrait par exemple être expliqué par le fait que la capacité d'une cellule tumorale à résister au traitement lui coûte de l'énergie ; énergie qu'elle ne peut plus investir dans la division cellulaire. Nous allons donc étudier dans cette section l'effet d'un coût de la résistance.

3.2.1 Cas où les cellules sensibles et partiellement résistantes ont le même taux de croissance :

Dans un premier temps, on remarque que si les cellules sensibles et celles partiellement résistantes ont le même taux de croissance ρ , alors le changer revient à changer la vitesse d'évolution de la tumeur. Si on diminue ρ , la croissance de la tumeur ralentit et si on augmente ρ , elle accélère.

Ainsi, changer ρ dans notre étude revient à changer le temps de survie pour chaque traitement mais n'influe pas sur la comparaison des traitements.

3.2.2 Cas où les cellules sensibles et partiellement résistantes n'ont pas le même taux de croissance :

Dans cette partie on suppose que les cellules sensibles et les cellules partiellement résistantes n'ont pas pas le même taux de croissance.

Pour réaliser notre étude, nous avons donc fixé arbitrairement le taux de croissance des cellules sensibles ρ_s et nous avons fait varier le taux de croissance des cellules partiellement résistantes ρ_r de telle sorte que : $\frac{\rho_r}{\rho_s} \in [\frac{1}{2}; 1]$, pour modéliser le coût de la résistance.

Le modèle utilisé est alors le suivant :

$$\begin{aligned} \dot{S}(t) &= \rho_S \ln\left(\frac{K}{N(t)}\right)(1 - C(t))S(t) \\ \dot{SR}(t) &= \rho_R \ln\left(\frac{K}{N(t)}\right)(1 - \lambda C(t))SR(t) \end{aligned} \quad (5)$$

Cas $\lambda \geq 0.5$:

On peut facilement intuiter que dans ce cas, malgré la variation du rapport $\frac{\rho_r}{\rho_s}$, les résultats restent identiques à la partie précédente. En effet, le MTD permet dans le cas $\lambda = 0.5$ de stabiliser le nombre de cellules résistantes et d'éliminer toutes les cellules sensibles et dans le cas où $\lambda > 0.5$ d'éliminer toutes les cellules tumorales.

Cas $0.44 < \lambda < 0.5$:

On peut par ailleurs pressentir que comme précédemment, pour des valeurs de $\lambda < 0.5$ mais suffisamment proche de 0.5, le MTD restera le traitement le plus efficace quel que soit le rapport $\frac{\rho_r}{\rho_s}$.

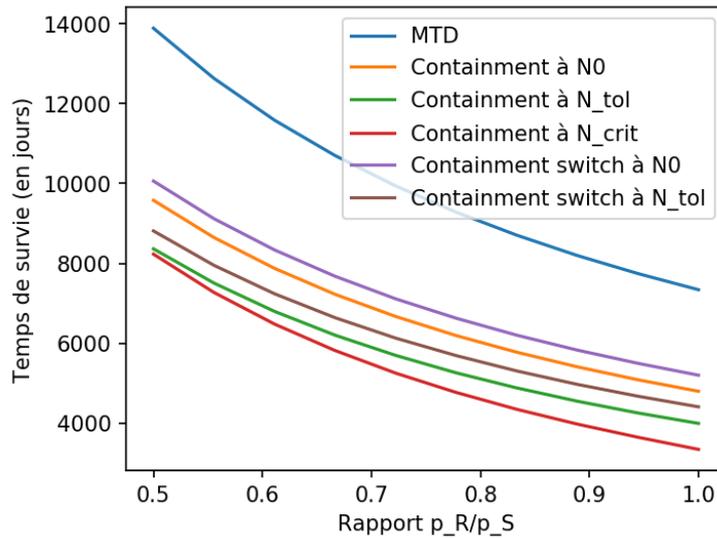


FIGURE 10 – Graphique montrant l'évolution du temps de survie pour différents traitements en fonction du rapport $\frac{\rho_r}{\rho_s}$ pour $\lambda = 0.47$.

On observe grâce à nos simulations que comme nous avons pu l'intuiter, le MTD dans cette situation est le traitement qui permet au patient de survivre le maximum de temps. On remarque par ailleurs que plus le rapport $\frac{\rho_r}{\rho_s}$ est grand, plus le temps de survie diminue. Effectivement,

lorsque $\lambda < 0.5$, $\dot{SR}(t) > 0$ et donc plus ρ_R augmente, plus la population de cellules semi-résistantes croît vite.

De plus, ici encore la variation du rapport $\frac{\rho_r}{\rho_s}$ ne modifie pas l'efficacité relative du Containment-switch par rapport au Containment, pour une taille donnée.

Cas $0.42 < \lambda < 0.44$:

Nous avons vu dans la partie précédente que le MTD était le traitement le plus efficace dès lors que $\lambda > 0.42$. Cela n'est ici pas le cas si $0.42 < \lambda < 0.44$ pour des petits rapports $\frac{\rho_r}{\rho_s}$: le Containment à taux N_{crit} est alors plus efficace.

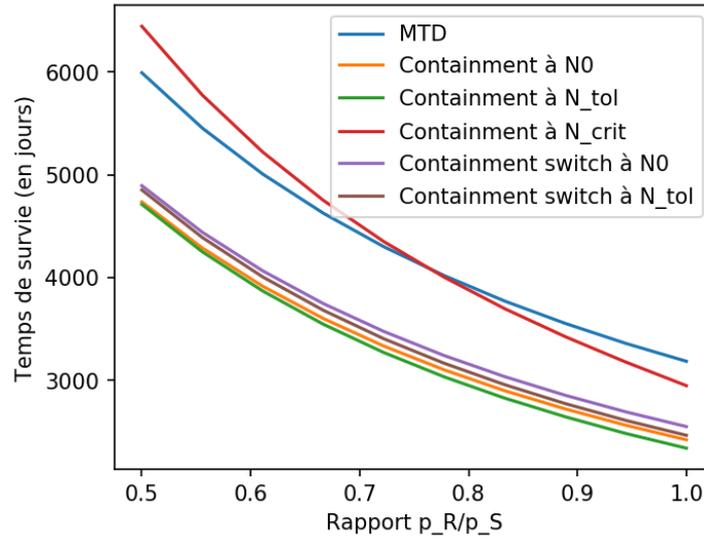


FIGURE 11 – Graphique montrant l'évolution du temps de survie pour différents traitements en fonction du rapport $\frac{\rho_r}{\rho_s}$ pour $\lambda = 0.43$.

Cas $\lambda < 0.42$:

Pour des valeurs plus petites de λ , les résultats sont équivalents à ceux de la partie précédente, si ce n'est que les valeurs critiques diffèrent légèrement. Par exemple, lorsque $\frac{\rho_r}{\rho_s} = 1$, on avait que le Containment à N_{tol} devenait plus intéressant que le MTD pour $\lambda = 0.35$, alors qu'ici selon les valeurs du rapport, la valeur critique varie entre 0.37 et 0.35.

On remarque par ailleurs, une nette augmentation du temps de survie pour le Containment à N_{crit} si le rapport $\frac{\rho_r}{\rho_s}$ est petit, notamment pour des petites sensibilités au traitement.

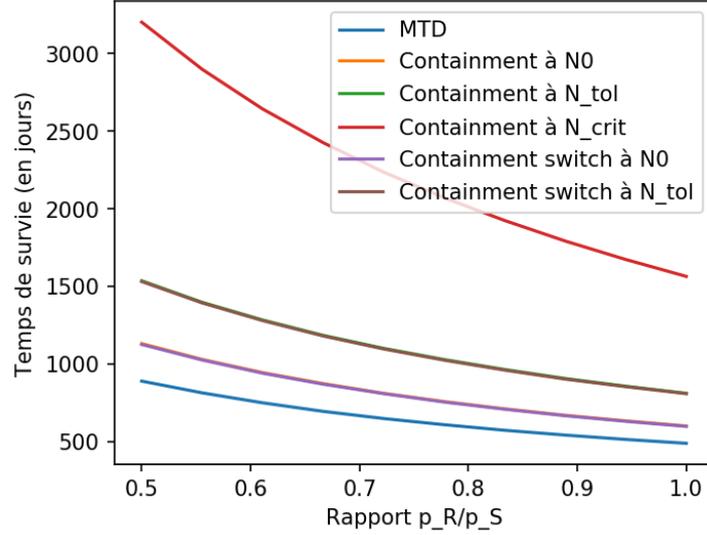


FIGURE 12 – Graphique montrant l'évolution du temps de survie pour différents traitements en fonction du rapport $\frac{\rho_r}{\rho_s}$ pour $\lambda = 0$. Le traitement de Containment à N_0 et de Containment-switch à N_0 sont ici confondus et donc pas distinguables. De même, les traitements de Containment à N_{tol} et de Containment-switch à N_{tol} sont confondus.

On peut aisément comprendre ce résultat. D'une part, le cas λ proche de 0 est le plus favorable au containment, comme nous l'avons vu précédemment. D'autre part, diminuer ρ_r est a priori intéressant pour tous les traitements car les cellules résistantes se développent alors moins vite. Enfin, à ρ_r fixé, augmenter ρ_s est favorable aux stratégies de Containment à des tailles supérieures à N_0 . En effet, dans la phase où l'on laisse croître la tumeur, si le nombre de cellules sensibles augmente plus vite, l'intensité de la compétition augmente plus rapidement, et donc cela crée un effet de compétition plus fort avec les cellules résistantes. Ainsi, il est logique que la diminution du rapport $\frac{\rho_r}{\rho_s}$ profite au Containment à N_{crit} pour des λ faibles.

Ce résultat est par ailleurs aussi mathématiquement compréhensible :

On note $C(t)$ la concentration de traitement administrée au cours du temps pendant la phase de containment à N_{crit} .

Au cours du containment, $\dot{N}(t) = \dot{S}(t) + \dot{SR}(t) = 0$.

D'où, $\rho_S \ln\left(\frac{K}{N(t)}\right)(1 - C(t))S(t) + \rho_R \ln\left(\frac{K}{N(t)}\right)(1 - C(t))SR(t) = 0$

Comme $N(t) < K$, on obtient que $C(t) = \frac{\rho_S S(t) + \rho_R SR(t)}{\rho_S S(t) + \lambda \rho_R SR(t)} = \frac{S(t) + \frac{\rho_R}{\rho_S} SR(t)}{S(t) + \lambda \frac{\rho_R}{\rho_S} SR(t)}$.

On a alors, sous hypothèse de régularité, que $\frac{\partial C(t)}{\partial \frac{\rho_R}{\rho_S}} = \frac{S(t)SR(t)(1-\lambda)}{(S(t) + \lambda \frac{\rho_R}{\rho_S} SR(t))^2}$

Ainsi, la valeur de $C(t)$ diminue avec le rapport $\frac{\rho_r}{\rho_s}$ d'autant plus que λ est petit, à t fixé. Or, si $C(t)$ diminue, cela veut dire que le temps avant que $C(t)$ atteigne C_{max} sera plus grand et donc que le temps de survie sera lui aussi plus grand. Cela rejoint donc notre constat.

Pour conclure cette sous-partie, on note que la valeur du rapport $\frac{\rho_r}{\rho_s}$ fait varier le temps de survie du patient pour tous les traitements et qu'il ne modifie pas beaucoup notre étude sur les sensibilités de la section 3.1. On pourra donc se contenter d'approcher $\frac{\rho_r}{\rho_s}$ par 1 dans la mesure où c'est la comparaison des différents traitements qui nous intéresse plus que le temps de survie du patient. De plus, la variation du rapport $\frac{\rho_r}{\rho_s}$ ne fait pas varier l'efficacité relative du Containment-switch par rapport au Containment.

4 Modèle de Gompertz à trois types de cellules cancéreuses :

On peut à présent considérer que l'on a trois types de cellules : des cellules complètement résistantes, des cellules semi résistantes et des cellules sensibles. Le modèle utilisé est alors le suivant :

$$\begin{aligned}\dot{S}(t) &= \rho_s \ln\left(\frac{K}{N(t)}\right)(1 - C(t))S(t) \\ \dot{R}(t) &= \rho_r \ln\left(\frac{K}{N(t)}\right)R(t) \\ \dot{SR}(t) &= \rho_p \ln\left(\frac{K}{N(t)}\right)(1 - \lambda C(t))SR(t)\end{aligned}\tag{6}$$

Dans cette partie on prendra les valeurs suivantes :

- $\rho_s = \rho_r = \rho_p = 0.0059$
- $N_0 = N(t = 0) = 10^{10}$
- $R_0 = SR_0 = 2.3 \times 10^5 \times \frac{1}{2}$
- $C_{max} = 2$
- $N_{crit} = 5 \times 10^{11}$ et $N_{tol} = 7 \times 10^{10}$

4.1 Attentes :

Intuitivement, ce modèle peut-être ramené à une étude à deux types de cellules : des cellules sensibles et des cellules résistantes. On peut penser que la présence de cellules semi-résistantes ici ne fera que changer la proportion des cellules sensibles et des cellules résistantes. On s'attend donc à retrouver l'allure obtenue pour un modèle avec des cellules sensibles et des cellules semi-résistantes.

4.2 Variation du paramètre de sensibilité :

On observe que pour $\lambda \in [0.1]$ les traitements Switch à toutes les tailles sont soit équivalents au Containment à la même taille, soit moins efficaces. Ce n'est pas surprenant, car le traitement Switch est moins intéressant que le Containment dans un modèle avec des cellules sensibles et des cellules totalement résistantes au traitement.

Temps de survie en fonction de la sensibilité des cellules semi-résistantes

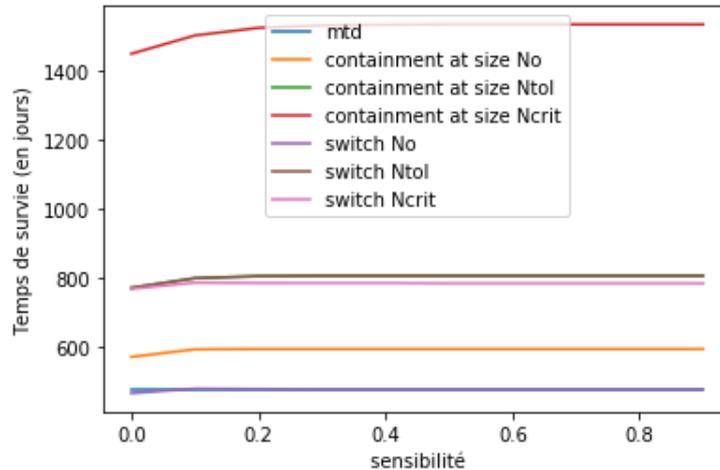


FIGURE 13 – Graphique représentant le temps de survie selon la sensibilité des cellules semi-résistantes pour un modèle à trois types de cellules. Les courbes pour le MTD et le Switch N_0 sont confondues, de même que les courbes pour le Switch N_{tol} et le Containment à la taille N_{tol} .

Les temps de survie augmentent très faiblement avec la sensibilité pour $\lambda \in [0.1; 1]$ et augmentent faiblement quand λ croît entre 0 et 0.1. Ainsi, la sensibilité des cellules semi-résistantes influe peu sur le temps de survie du patient. Cela montre que ce sont les cellules résistantes qui donnent la tendance de l'évolution de la tumeur.

Le traitement le plus efficace est le Containment à la taille N_{crit} . Cependant, d'un point de vue réaliste, il vaut mieux utiliser le Containment à la taille N_{tol} qui permet de gagner entre 300 et 400 jours de temps de survie par rapport au MTD et environ 200 jours par rapport au Containment à la taille N_0 . Le Containment à la taille N_0 est également envisageable car il est significativement plus efficace que le MTD.

5 Discussion :

5.1 Modèle tumoral très simplifié :

Dans les articles que nous avons lus ainsi que dans notre étude, les modèles d'évolution temporelle d'une tumeur sont simples afin de simplifier l'analyse. Ils ne rendent pas compte de la complexité de l'environnement tumoral et ne sont pas définis pour un type particulier de cancer. Il existe un grand nombre de cancers et les tumeurs peuvent se comporter très différemment selon leur type et les circonstances. Dans notre modèle, de nombreux facteurs ne sont pas pris en compte. Pour complexifier le modèle, on pourrait par exemple supposer que les cellules peuvent muter d'un type à l'autre : c'est l'objet de l'étude de Monro et Gaffney (2009) [4] et aussi de Willyard (2016) [6]. On pourrait également supposer que les taux de croissance et la sensibilité des cellules cancéreuses évoluent dans le temps. Les résultats mathématiques existants aujourd'hui sur les thérapies adaptatives ne fournissent qu'un premier élément de réponse.

5.2 Accès aux paramètres :

Dans nos études, nous avons fait varier plusieurs paramètres comme la sensibilité des cellules au traitement et le taux de croissance des cellules. Nous avons également déterminé un seuil optimal de concentration de médicament pour lequel on passe d'un Containment à un MTD pour le traitement Switch. Cependant, accéder à ces valeurs peut s'avérer très compliqué. Nous ne savons pas comment déterminer en pratique un seuil optimal pour le traitement Switch chez un patient par exemple. De plus, pour accéder à la sensibilité des cellules cancéreuses, ou de manière équivalente à leur résistance, il pourrait être nécessaire de d'abord déterminer les causes de la résistance des cellules. Quantifier cette résistance (ou sensibilité) peut soulever une difficulté supplémentaire. De manière plus générale, Gatenby et Brown (2018) [7] expliquent que ces nouvelles thérapies qui prennent en compte des dynamiques d'évolution doivent être aussi dynamiques que le système tumoral traité. Cela soulève de nombreux enjeux.

5.2.1 Cas du Containment :

Pour nos analyses, nous avons étudié un Containment : un traitement où on peut traiter continuellement à tout temps t et où la concentration exacte de médicament à administrée est connue. Cela n'est peut être pas réalisable en pratique (par exemple, un patient se rendrait toutes les semaines à l'hôpital), même si on pourrait envisager l'existence d'un traitement sous forme de comprimés à prendre quotidiennement.

On peut envisager un autre Containment, un Containment intermittent, qui consisterait à laisser la tumeur atteindre la taille du containment souhaitée, puis traiter avec une concentration de médicament adaptée jusqu'à ce que la taille de la tumeur réduise –de moitié par exemple– et enfin arrêter le traitement et laisser la tumeur atteindre la taille du containment et ainsi de suite. Ce traitement a notamment été étudié par Monro et Gaffney (2009) [4].

6 Conclusion

Nous avons vu que dans le cas d'un modèle avec des cellules sensibles et semi-résistantes, le MTD est le traitement le plus efficace à partir d'une certaine sensibilité (0.42 dans nos simulations), pour tous les taux de croissance tels que $\frac{\rho_r}{\rho_s} \in [0.5; 1]$, et qu'il permet une guérison totale pour une sensibilité strictement supérieure à 0.5. Pour des sensibilités inférieures, et pour tous taux de croissance, on observe que plus la taille de Containment est élevée, plus les temps typiques de survie pour les traitements Containment et Switch augmentent. Les traitements Switch apparaissent comme de bons compromis entre le MTD et le Containment pour des sensibilités pas trop proches de 0 et inférieures à 0.42 et pour tous les taux de croissance. Cependant, nous ne savons pas encore comment en pratique accéder au seuil optimal pour switcher entre le Containment et le MTD. De plus, il faudrait que le médecin soit en mesure de déterminer les sensibilités et les taux de croissance des cellules cancéreuses chez le patient.

Dans un modèle à trois types de cellules : sensibles, résistantes et semi-résistantes, les conclusions sont similaires à celles d'un modèle avec des cellules sensibles et résistantes.

En conclusion, même si le modèle étudié est très simplifié, notre étude montre que lorsque le patient n'a pas de chance de guérison, utiliser une thérapie adaptative permet une survie plus longue qu'avec une thérapie usuelle.

Références

- [1] Yannick Viossat, Robert Noble. The logic of containing tumors. *BioRxiv*, 2020.01.22.915355, 2020.
- [2] Robert A Gatenby, Ariosto S Silva, Robert J Gillies, and B R Frieden. Adaptive Therapy. *Cancer Research*, 69(11) :4894–4903, jun 2009.
- [3] Jingsong Zhang, Jessica J Cunningham, Joel S Brown, and Robert A Gatenby. Integrating evolutionary dynamics into treatment of metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Nature Communications*, 8(1) :1816, dec 2017.
- [4] Helen C. Monro and Eamonn A. Gaffney. Modelling chemotherapy resistance in palliation and failed cure. *Journal of Theoretical Biology*, 257(2) :292–302, 2009.
- [5] Philip Gerlee. The model muddle : in search of tumour growth laws. *Cancer Res*, 10.1158/0008-5472.CAN-12-4355, 2013
- [6] Cassandra Willyard. Cancer : an evolving threat. *Nature*, Vol : 532, p.166-168 , 2016
- [7] Robert A Gatenby, Joel Brown. The Evolution and Ecology of Resistance in Cancer Therapy. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 8(3) :a033415, 2018

Annexes

```
#Précision sur les cellules tumorales :  
l = 0.5  
rho_sensible = 0.0059  
rho_r = rho_sensible
```

FIGURE 14 – On a que, pour la suite, la sensibilité et le taux de croissance ρ_r des cellules semi-résistantes qui sont définis hors des fonctions qui permettent d’obtenir l’évolution tumorale dans le temps.

```
#Sans traitement :  
def f_untreated(X,t):  
    rho_s = 0.0059  
    K = 2 * 10**12  
    S = X[0]  
    R = X[1]  
    N = R + S  
    C = 0  
  
    dSdt = rho_s * log(K / N) * (1 - l * C) * S  
    dRdt = rho_r * log(K / N) * R  
    dXdt = [dSdt, dRdt, Xo[2]]  
    return(dXdt)
```

```
#MTD:  
def f_MTD(X,t):  
    rho_s = 0.0059  
    K = 2 * 10**12  
    S = X[0]  
    R = X[1]  
    N = R + S  
    Cmax = 2  
  
    if N > 0 :  
        dSdt = rho_s * log(K / N) * (1 - Cmax) * S  
        dRdt = rho_r * log(K / N) * R * (1 - l * Cmax)  
    else :  
        dSdt, dRdt = 0, 0  
    dXdt = [dSdt, dRdt, Xo[2]]  
    return(dXdt)
```

FIGURE 15 – Codes pour une évolution tumorale sans l’influence d’un traitement et sous l’influence du MTD.

```

#Containment à la taille Ntol :
def f_icNtol(X,t):
    rho_s = 0.0059
    K = 2 * 10**12
    S = X[0]
    PR = X[1]
    j = X[2]
    N = PR + S
    Nspe = 7 * 10 ** 10
    Cmax = 2

    if N < Nspe and j == 0 :
        dSdt = rho_s * log(K / N) * S
        dPRdt = rho_r * log(K / N) * PR

    else:
        if N != K:
            C=N/(S+1*PR)
            if C < Cmax and j != 2:
                dSdt= rho_s*log(K/N)*(1-C)*S
                dPRdt = rho_r*log(K/N)*PR*(1-1*C)
                j = 1
            else:
                dSdt= rho_s*log(K/N)*(1-Cmax)*S
                dPRdt = rho_r*log(K/N)*PR*(1-1*Cmax)
                j = 2
        else:
            dSdt=0
            dPRdt=0

    dXdt = [dSdt, dPRdt,j]

    return(dXdt)

```

FIGURE 16 – Code générique pour une évolution tumorale sous l’influence d’un traitement de Containment à la taille N_{tol} . Pour les tailles N_0 et N_{crit} le code est le même : il suffit de remplacer N_{spe} par la valeur souhaitée.

```

#On commence par définir la fonction qui donne le seuil optimal :
def SeuilOpti(TailleIC, sensibilité):
    l = sensibilité
    if TailleIC == 10**10 : #No
        if l < 0.1 :
            return(1.75)
        if l >= 0.1 and l < 0.2 :
            return(1.25)
        if l >= 0.2 and l < 0.3 :
            return(1.05)
        if l < 0.35 and l >= 0.3 :
            return(1.01)
        else :
            return(1)
    if TailleIC == 7 * 10 ** 10 : #Ntol
        if l < 0.1 :
            return(1.41)
        if l >= 0.1 and l < 0.2 :
            return(1.36)
        if l >= 0.2 and l < 0.3 :
            return(1.12)
        if l < 0.39 and l >= 0.3 :
            return(1.01)
        else :
            return(1)
    else : #Ncrit
        if l < 0.3 :
            return(1.23)
        if l >= 0.3 and l < 0.35 :
            return(1.18)
        if l >= 0.35 and l < 0.37 :
            return(1.1)ou 1 pour éviter un saut de la courbe
        if l >= 0.37 and l < 0.38 :
            return(1.06)ou 1.1
        if l >= 0.38 and l < 0.39 :
            return(1.05)ou 1.1
        if l >= 0.39 and l < 0.4 :
            return(1.04)ou 1
        if l >= 0.4 and l < 0.42 :
            return(1.03)ou 1
        if l < 0.46 and l >= 0.42 :
            return(1.01)ou 1
        else :
            return(1)

```

```

# Switch Ntol :
def f_switch_Ntol(X,t):
    K = 2 * 10**12
    S = X[0]
    PR = X[1]
    j = X[2]
    N = PR + S
    Cmax = 2
    rho_s = 0.0059
    Nspe = 7 * 10 ** 10

    seuil = SeuilOpti(Nspe, l)

    if N < Nspe and j == 0 :

        dSdt = rho_s * log(K / N) * S
        dPRdt = rho_r * log(K / N) * PR

    else:
        if N != K:
            C=N/(S+l*PR)
            if C < seuil and j != 2:
                dSdt= rho_s*log(K/N)*(1-C)*S
                dPRdt = rho_r*log(K/N)*(1-l*C)*PR
                j = 1
            else:
                dSdt= rho_s*log(K/N)*(1-Cmax)*S
                dPRdt = rho_r*log(K/N)*(1-l*Cmax)*PR
                j = 2
        else:
            dSdt=0
            dPRdt=0

    dxdt = [dSdt, dPRdt, j]

    return(dxdt)

```

FIGURE 17 – Code donnant le seuil optimal selon la sensibilité et code générique pour une évolution tumorale sous l’influence d’un traitement Switch avec un Containment à la taille N_{tol} . Pour les tailles N_0 et N_{crit} le code est le même : il suffit de remplacer N_{spe} par la valeur souhaitée.

```

#Fonction pour trouver le seuil optimal selon la sensibilité (on va regarder le temps de survie):
def TrouverSeuil(Nspe, sensibilité, tailleMax, n, nbjours, nbmesures, tpsinf): #ici la sensibilité est fixée
    seuil = No / (So + sensibilité * Pro) #seuil minimal
    pas = (2 - seuil)/n #2 pour Cmax = 2
    Ttypic = [] #T typique pour containment
    S = []
    tmax = 0
    so = seuil

    for i in range(n) :
        def f_switch(X, t):
            rho_s = 0.0059 #ro
            rho_r = rho_s
            K = 2 * 10**12
            S = X[0]
            PR = X[1]
            j = X[2]
            N = PR + S
            Cmax = 2
            l = sensibilité

            if N < Nspe and j == 0 : #Etape 1 : on laisse la tumeur atteindre la taille Nspe
                mc = 0
                dSdt = rho_s * log(K / N) * S
                dPRdt = rho_r * log(K / N) * PR

            else :
                if N != K :
                    C = N / (S + 1 * PR)
                    if C <= seuil and j!=2 :
                        dSdt = rho_s * log(K / N) * (1 - C) * S
                        dPRdt = rho_r * log(K / N) * (1 - 1 * C) * PR
                        j=j-1
                    else :
                        dSdt = rho_s * log(K / N) * (1 - Cmax) * S
                        dPRdt = rho_r * log(K / N) * (1 - 1 * Cmax) * PR
                        j=j-2

                else :
                    dSdt, dPRdt = 0, 0

            dXdt = [dSdt, dPRdt, j]
            return(dXdt)

        Xic = odeint(f_switch, Xo, T)

        Sic = Xic[:,0]
        Ric = Xic[:,1]
        Nic = Sic + Ric

        t = to(nbmesures, nbjours, tailleMax, Nic, tpsinf)
        Ttypic.append(t)

        if t > tmax : #on cherche le temps de survie maximal
            tmax = t
            so = seuil

        S.append(seuil)
        seuil = seuil + pas

    return(S, Ttypic, so)

```

FIGURE 18 – Fonction qui permet de trouver le seuil optimal auquel switcher pour une sensibilité donnée dans le traitement Switch pour une taille de Containment choisie.

```

#Fonction pour obtenir un temps typique :
def to(nbm, nbj, tailleMax, N, tpsinfini):
    #En pratique on prend tpsinfini = nbj
    # nbj : nombre de jours ; nbm : nombre de mesures
    #tailleMax : taille dont on cherche temps mis par la tumeur
    #pour l'atteindre
    #tpsinfini : temps à renvoyer si la taille de la tumeur
    #ne dépasse pas tailleMax
    indice = 0
    k = 0
    while k < nbm and N[k] <= tailleMax :
        k = k + 1
    if k == nbm :
        t = tpsinfini
    else :
        mpj = nbm / nbj #le nombre de mesures par jour
        t = floor(k / mpj)
    return(t)

```

FIGURE 19 – Fonction renvoyant un temps typique dans l'évolution tumorale

```

#Fonction pour obtenir un temps typique selon la sensibilité MTD
def MTD(lmax, lmin, n, tailleLimite, nbm, nbj, tpsinf):
# lmax et lmin : limites de notre étude
# n : le nombre de sensibilités que l'on veut regarder
#tailleLimite = tailleMax de la fonction to (temps typique)
#nbj,nbm : nombre de jours, de mesures
#tpsinf : nbj en pratique

    Tmtd = np.linspace(0,nbj,nbm) #Le temps qui sert pour l'intégration avec odeint
    l = lmin
    h = (lmax-l)/n #le pas
    Ttypmtd = [] #Liste des temps typiques
    Lambdamtd = [] #Liste des sensibilités utilisées
    print(l,h)

    for i in range(n):
        def f_mtd(X,t):
# A chaque itération, on redéfinit la fonction traitement qui va faire appel à
# la nouvelle sensibilité
            p = 0.0059
            K = 2 * 10**12
            S = X[0]
            PR = X[1]
            j = [2]
            N = PR + S
            C = 2 # C correspond à Cmax

            if N > 0 :
                dSdt = p * log(K / N) * (1 - C) * S
                dPRdt = p * log(K / N) * (1 - 1 * C) * PR
            else :
                dSdt, dPRdt = 0, 0

            dXdt = [dSdt, dPRdt, X[2]]
            return(dXdt)

        Xmtd = odeint(f_mtd, Xo, Tmtd)

        Nmtd = []
        for k in range(nbm):
            nk = Xmtd[k][0] + Xmtd[k][1]
            Nmtd.append(nk)

        t = to(nbm, nbj, tailleLimite, Nmtd, tpsinf) #on cherche le temps typique
        Ttypmtd.append(t)
        Lambdamtd.append(l)
        l = l + h

    return(Lambdamtd, Ttypmtd)

```

FIGURE 20 – Fonction renvoyant deux listes qui permettent par la suite de visualiser dans un graphe un temps typique selon la sensibilité. Quand on fait varier les taux de croissance, le principe est le même mais il faut changer le pas et les listes envoyées.