

Sujet proposé par Fanny Delebecque

Projet “Étude de l'évolution d'une tumeur hétérogène sous traitement chimiothérapique”

On s'intéresse dans ce projet à l'étude et au traitement d'une tumeur. On veut ici comprendre les mécanismes qui mènent à l'émergence d'une tumeur résistante à la chimiothérapie. On va plus précisément étudier l'évolution au cours du temps d'une population mixte de deux types de cellules tumorales :

- une population de cellules sensibles à la chimiothérapie et dont on notera $s(t)$ la concentration au temps t
- une population résistante à la chimiothérapie et dont on notera $r(t)$ la concentration au temps t .

Les hypothèses de modélisation principales sont les suivantes :

- On suppose que les cellules ne peuvent muter d'un état à l'autre.
- On suppose que, prises séparément, les cellules ont une croissance logistique (c'est à dire exponentielle en temps quand la population est petite mais bornée par les limites imposées par l'espace K disponible dans le milieu d'étude). Les cellules s et r semblent avoir sensiblement les mêmes taux de croissance (noté ρ) mais des tailles différentes (on note m le rapport de taille entre cellules de type r et s).
- On suppose que, en l'absence de traitement, les cellules s dominent rapidement les cellules r , les empêchant de se développer. On modélise ce phénomène par un terme de compétition (d'intensité $\beta > 0$).
- Le traitement par chimiothérapie n'agit que sur les cellules sensibles et par sur les cellules résistantes. On modélise ce phénomène par un terme de mort proportionnel à la concentration $C(t)$ de médicament (d'intensité $\alpha > 0$).

Le modèle auquel on aboutit en faisant ces hypothèses s'écrit alors :

$$\begin{cases} \frac{ds}{dt} = \rho s(t) \left(1 - \frac{s(t) + mr(t)}{K}\right) - \alpha s(t)C(t) \\ \frac{dr}{dt} = \rho r(t) \left(1 - \frac{s(t) + mr(t)}{K}\right) - \beta r(t)s(t). \end{cases} \quad (1)$$

On propose, dans le cadre de ce projet intégratif, de démontrer le théorème suivant présentant les différentes évolutions possibles de s et r en fonction de la force du traitement *dans le cas où C est constant*.

Théorème : Étant donnée une donnée initiale $(s_0, r_0) \in \mathbb{R}_*^+ \times \mathbb{R}_*^+$ vérifiant $s_0 + mr_0 < K$, alors :

- Si $C = 0$, alors $(s(t), r(t)) \xrightarrow[t \rightarrow +\infty]{} (K, 0)$.
- Si $0 < C < \frac{K\beta\rho}{(\rho + K\beta)\alpha}$, alors, selon les données initiales, (s_0, r_0) , on peut avoir les deux comportements suivants : $(s(t), r(t)) \xrightarrow[t \rightarrow +\infty]{} (0, K \frac{\rho - \alpha C}{\rho})$ ou $(s(t), r(t)) \xrightarrow[t \rightarrow +\infty]{} (0, \frac{K}{m})$.

— Si $C \geq \frac{K\beta\rho}{(\rho+K\beta)\alpha}$, alors $(s(t), r(t)) \xrightarrow[t \rightarrow +\infty]{} (0, \frac{K}{m})$.

On propose d'implémenter des méthodes numériques pour simuler ce système et tester des valeurs différentes de C constant. Par la suite, on pourra faire varier C afin de "ramener" une tumeur dans une zone où son évolution peut être contenue (ce qui revient à éviter les comportements de convergence vers $(K, 0)$ et $(0, \frac{K}{m})$ où la tumeur a envahi la place disponible et est donc hors de contrôle.)

Références :

- thèse de Cécile Carrère pour la modélisation : "Prise en compte de l'hétérogénéité tumorale dans l'optimisation d'une chimiothérapie : contrôle optimal, analyse théorique et numérique".
- article "Optimization of an in vitro chemotherapy to avoid resistant tumors", C. Carrère, *Journal of Theoretical Biology* (2017)