

# Modélisation mathématique des tumeurs au cerveau

Roman Lemonde, encadré par Bertrand Maury

4 juin 2023

## 1 Introduction

Les tumeurs cérébrales représentent un défi médical complexe et un enjeu majeur de santé publique. Ces affections, caractérisées par une croissance anormale de cellules dans le cerveau, peuvent avoir des conséquences graves sur la santé et la qualité de vie des patients. La compréhension des mécanismes sous-jacents à la croissance tumorale et la prédiction de son évolution sont des enjeux cruciaux pour le développement de traitements efficaces. La modélisation mathématique des tumeurs cérébrales émerge comme un outil prometteur pour mieux appréhender la complexité de ces maladies. En utilisant des concepts et des techniques mathématiques, cette approche permet de représenter et de simuler le comportement des tumeurs, en prenant en compte les interactions entre les cellules tumorales, les vaisseaux sanguins, le système immunitaire et l'environnement tissulaire.

La modélisation mathématique offre plusieurs avantages dans l'étude des tumeurs cérébrales. Elle permet de quantifier et d'analyser des phénomènes biologiques difficiles à observer expérimentalement, d'explorer différentes hypothèses et scénarios, et de prédire l'effet de traitements potentiels. De plus, elle facilite l'intégration de données cliniques et d'imagerie dans les modèles, ce qui peut aider à personnaliser les stratégies thérapeutiques en fonction des caractéristiques spécifiques de chaque patient.

Les modèles mathématiques des tumeurs cérébrales peuvent prendre différentes formes, allant des équations différentielles aux automates cellulaires en passant par les modèles basés sur des réseaux complexes. Ils sont construits en se basant sur les connaissances biologiques existantes et en utilisant des données expérimentales pour calibrer et valider les paramètres. Ces modèles peuvent ensuite être utilisés pour simuler la croissance tumorale, prédire la réponse aux traitements et identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. Nous nous concentrerons ici sur les modèles à base d'équations différentielles.

Cependant, la modélisation mathématique des tumeurs cérébrales présente également des défis. La complexité biologique des tumeurs, les incertitudes quant aux paramètres à inclure dans les modèles et les limitations des données disponibles sont autant de facteurs qui peuvent limiter la précision et la fiabilité des prédictions. De plus, les modèles doivent être continuellement améliorés et validés à l'aide de données cliniques et expérimentales pour garantir leur pertinence et leur utilité dans un contexte médical.

Malgré ces défis, la modélisation mathématique des tumeurs cérébrales offre un potentiel considérable pour améliorer notre compréhension de ces affections complexes. En combinant les connaissances biologiques, les avancées en imagerie médicale et les

outils mathématiques, cette approche ouvre de nouvelles perspectives pour la recherche fondamentale, le développement de thérapies personnalisées et l'amélioration des soins aux patients atteints de gliomes.

## 2 Un premier modèle basique

Les tumeurs cancéreuses découlent souvent de la mutation d'une ou plusieurs cellules, croissant rapidement de manière incontrôlée, nuisant au bon fonctionnement des tissus normaux. Les cancers sont très nombreux, et ont des caractéristiques très différentes. Nous nous intéresserons ici aux cancers du cerveau, et plus particulièrement aux gliomes : ce sont des tumeurs cérébrales primaires se développant à partir des cellules gliales, les cellules de soutien du système nerveux central, qui apportent des nutriments et de l'oxygène aux neurones. Elles sont aussi en charge de la production de myéline, substance qui forme la gaine de certaines fibres nerveuses. Ces tumeurs sont particulièrement agressives, et le taux de survie est en général relativement faible. Néanmoins, elles métastasent que très rarement à l'extérieur du cerveau

Le cerveau est constitué de deux types de tissus : la matière grise, composée de neurones et de cellules gliales qui contrôlent l'activité cérébrale alors que le cortex (toujours de la matière grise) couvre le cerveau, et la matière blanche, tissu du système nerveux central principalement composés des axones myélinisés des neurones, reliant les différentes aires de la matière grise.

Les gliomes sont classés en différents grades. Le grade donne des indices sur la malignité du cancer, et se repose sur le degré d'anaplasie des cellules cancéreuses. Plus le grade est haut, plus le gliome est sévère.

Nous commençons par présenter plusieurs modèles d'évolution d'un gliome, sans traitement [1]. Chaque problème possède ses avantages et ses inconvénients. En général, plus le modèle est précis, moins son étude est facile. L'enjeu est donc de trouver un modèle suffisamment représentatif pour que son étude soit utile, mais suffisamment simple pour que son étude soit possible.

### 2.1 Présentation de modèles d'évolution d'un gliome

#### 2.1.1 Introduction des paramètres

Le premier modèle présenté ici est assez simple, mais raisonnable. Celui-ci a pour seule inconnue  $c^*$ , fonction du temps ( $t^*$ ) et de l'espace ( $x^* \in B$ ), le nombre de cellule cancéreuses en  $(x^*, t^*)$ . On suppose que la propagation des cellules peut simplement être modélisé par de la diffusion :

$$\frac{\partial c^*}{\partial t^*} = \nabla J + \rho c^*,$$

où  $\rho$  (*temps*<sup>-1</sup>) est le taux net de croissance des cellules (prenant en considération la prolifération et la mort), et  $J$  le flux de diffusion de cellules, que l'on suppose proportionnel à  $\nabla c^*$  :

$$J = D^* \nabla c^*,$$

$D^*$  ( $\frac{\text{distance}^2}{\text{temps}}$ ) étant le coefficient de diffusion des cellules dans les tissus du cerveau. On commence par prendre  $D^*$  constant (cela revient à supposer les tissus du cerveau homogènes).

On a donc l'équation :

$$\frac{\partial c^*}{\partial t^*} = D^* \nabla^2 c^* + \rho c^*$$

On verra que ce modèle nous procure des résultats permettant de prédire le temps de survie de manière étonnamment précise sous différents types de traitements. C'est une équation de réaction-diffusion. Ce type d'équations est présent dans de nombreux domaines biologiques, comme la modélisation du pelage d'animaux.

Certaines variantes (un peu plus compliquées) permettent de rendre le modèle un peu plus réaliste, en rendant la croissance logistique par exemple :

$$\frac{\partial c^*}{\partial t^*} = D^* \nabla^2 c^* + \rho c^* \left(1 - \frac{c^*}{c_0}\right),$$

où  $c_0$  est la concentration maximale possible de cellule cancéreuse : ce modèle permet justement de borner la concentration de cellules cancéreuses.

Un autre modèle décrivant l'évolution du nombre total de cellules cancéreuses  $N$  (sans considérations spatiales) est le modèle de Gompertz :

$$\frac{dN}{dt} = -\omega N \ln(\theta^{-1} N),$$

Où  $\theta$  est la taille maximale que la tumeur peut atteindre. La solution gompertzienne est sigmoïdale, tendant donc vers la taille maximale  $\theta$ . Néanmoins, cette taille maximale n'est souvent jamais approchée, car la tumeur est létale beaucoup plus tôt. On peut exprimer les solutions de cette équation différentielle de manière analytique, ce qui peut expliquer son succès médical. Toutefois, le taux de croissance relatif tend vers l'infini pour de petites tailles de tumeurs, ce qui n'est pas possible. De plus, ce modèle n'est pas basé sur des explications biologiques, et ne vise qu'à décrire de manière phénoménologique le système.

Ces modèles semblent très simples, mais permettent d'obtenir des résultats d'une précision surprenante à partir d'eux, comme une estimation du temps de survie d'un gliome de haut grade.

### 2.1.2 Estimation du temps de survie

Nous repartons de l'équation d'évolution suivante :

$$\frac{\partial c^*}{\partial t^*} = D^* \nabla^2 c^* + \rho c^*,$$

Où l'on suppose  $D^*$  constant, et l'on ne prend pas en compte les effets de bord possibles.

Si les conditions initiales sont une fonction delta de Dirac de valeur  $N_0$  en  $x^* = 0$ , on obtient comme solution :

$$c^*(x^*, t^*) = \frac{N_0}{4\pi D^* t^*} \exp\left(\rho t^* - \frac{|x^*|^2}{4D^* t^*}\right)$$

Lors d'une IRM, la tumeur n'est détectée qu'à partir d'un certain seuil  $c_0$  de densité de cellules cancéreuses en un point  $x$ . Si l'on définit le rayon de la tumeur comme  $r^* = |x^*(c^* = c_0)|$ , on obtient :

$$r^* = 2\sqrt{D^* \rho t^*} \sqrt{1 - \frac{1}{\rho t^*} \ln\left(4\pi D^* t^* \frac{c_0}{N_0}\right)} \sim 2\sqrt{D^* \rho t^*} \text{ pour } t^* \text{ assez grand}$$

Maintenant, si l'on suppose que notre tumeur a été découverte avec un rayon  $r_d$  et est mortelle pour un rayon  $r_m$ , le temps de survie serait :

$$t_{survie} = t_m - t_d \approx \frac{1}{\sqrt{D^* \rho}} (r_m - r_d)$$

On retrouve des propriétés assez intuitives : plus la prolifération des cellules cancéreuses est élevée ( $\rho$  élevé), moins le temps de survie est grand, et de même pour le coefficient de diffusion.

Si l'on suppose que notre tumeur est de haut grade (on verra plus tard comment déterminer les paramètres du problème, à partir des données disponibles, c'est à dire les imageries des patients), une tumeur est habituellement découverte pour un rayon de 1,5 cm, et est mortelle pour un rayon de 3,0 cm, on trouve  $t_{survie} \approx 200$  jours. Ceci est étonnement proche des données réelles, pour lesquelles un tel patient survie entre 6 et 12 mois, mais avec traitement (ce qui explique pourquoi c'est un peu plus long).

## 2.2 Prise en compte de l'espace et adimensionalisation du système

### 2.2.1 Conditions initiales

Commençons par déterminer les conditions initiales du système : l'évolution du système va beaucoup dépendre de  $c^*(x^*, 0)$ . Savoir exactement comment le cancer croît lors de sa formation et de ses premiers stades est impossible (théoriquement, le cancer part d'une unique cellule). Néanmoins, les premiers développements du cancer ne sont pas importants du point de vue de la modélisation, car l'on ne peut détecter un cancer aussi tôt. Il n'est pas absurde de supposer que lors de la détection de la tumeur, celle-ci a déjà atteint un stade assez avancé, est que les cellules cancéreuses sont normalement distribuées, avec une densité maximale  $\alpha$ , en  $x_0^*$ , et un étalement exponentiel de caractéristique  $\beta$  :

$$c^*(x^*, 0) = \alpha \exp\left(\frac{-|x^* - x_0^*|^2}{\beta}\right)$$

Cela semble assez naïf, mais modélise bien le caractère diffus de la tumeur.

### 2.2.2 Adimensionalisation

Les techniques d'imagerie médicales permettent de délimiter avec précision les zones de matière grise des zones de matière blanche. On peut donc faire varier  $D^*$  en fonction de  $x^*$  :

$$D^*(x^*) = \begin{cases} D_w & \text{si } x^* \text{ dans de la matière blanche.} \\ D_g & \text{si } x^* \text{ dans de la matière grise.} \end{cases}$$

On peut alors introduire des variables sans dimension, de manière à ce que les constantes soient dans des ordres de grandeur plus compréhensibles. On pose :

$$\begin{cases} x = \sqrt{\frac{\rho}{D_w}} x^* \\ t = \rho t^* \\ c(x, t) = \frac{D_w}{\rho C_0} c^*(\sqrt{\frac{\rho}{D_w}} x^*, \rho t^*) \end{cases},$$

avec  $C_0 = \int_{x^* \in B} c^*(x^*, 0) dx^*$  le nombre initial de cellules tumorales. Cette adimensionalisation met la diffusion à l'échelle de la diffusion dans la matière blanche, et le temps à l'échelle de  $\rho$ , c'est à dire de la vitesse de croissance du gliome. Le problème, en rajoutant des conditions au bord, devient :

$$\begin{cases} \frac{\partial c}{\partial t} = \nabla(D(x)\nabla c) + c \\ n \cdot D(x)\nabla c = 0 \text{ pour } x \in \partial B \\ c(x, 0) = a \exp\left(\frac{-|x-x_0|^2}{b}\right) \end{cases}$$

### 2.3 Evolution du gliome

Si l'on revient au modèle où  $D$  est constant, avec l'adimensionalisation, on trouve :

$$r = 2t\sqrt{1 - \frac{1}{t} \ln(\phi t)}, \quad \phi = 4\pi \frac{Dc_0}{\rho N_0}$$

En fonction de  $\phi$ , il peut y avoir une phase de stagnation au début ( $r$  décroissant, la racine carrée précédente n'est même pas définie partout) : la tumeur peut donc grossir à retardement, avec une première lapsus de temps où le rayon de la tumeur est plus ou moins constant.

Cette phase stagnante n'existe que dans le cas où  $\phi > 1$ . Dans ce cas là, cette phase s'arrête lorsque  $r$  s'annule. Sa durée est donc  $t_s$ , solution de :

$$t_s = \ln(\phi t_s),$$

i.e.

$$\phi = \frac{e^{t_e}}{t_e}$$

On a donc une solution si et seulement si  $\phi > e$ . La durée de cette phase augmente lorsque  $\frac{D}{\rho}$  augmente, c'est à dire lorsque le terme de diffusion augmente relativement à celui de création. Notons que cette phase de stagnation est donc due au fait que la tumeur diffusant très vite, elle prend du temps à dépasser le seuil minimal de détection,

et donc n'est pas assez localisée pour être considérée comme tumeur. Le nombre total de cellules cancéreuses est quand même croissant, ce qui peut sembler contre intuitif.

De plus, cela ne veut pas dire que deux patients ayant le même  $\phi$  survivent aussi longtemps. Si l'un a un gliome de haut grade ( $D$  et  $\rho$  grands), alors que l'autre a un gliome de bas grade ( $D$  et  $\rho$  petits), mais le même  $\phi$ , le gliome de haut grade va atteindre une taille mortelle beaucoup plus vite, la croissance n'ayant pas lieu sur la même échelle de temps.

## 3 Modèles de pharmacométrie

### 3.1 Les différents types de thérapie du cancer

Traiter les tumeurs cérébrales est particulièrement délicat, car les chirurgies ne sont pas très efficaces. Premièrement, le cerveau est un organe particulièrement important, qu'il est difficile de sectionner sans répercussions graves et immédiates sur la vie du patient. De plus, les gliomes sont des cancers qui peuvent diffuser particulièrement vite : des expériences ont mis en évidence que dans les 7 jours après l'implantation d'une tumeur cérébrale chez un rat, des cellules de gliomes peuvent être identifiées dans tout le système nerveux central : l'éradication est donc impossible. Les deux autres types de thérapies répandues sont la radiothérapie, ainsi que la chimiothérapie. La radiothérapie est souvent accompagnée de chirurgie.

La chimiothérapie consiste à traiter le cancer en introduisant des substances chimiques dans le corps, le plus souvent par voix orale, qui tuent ou affaiblissent les cellules cancéreuses. Même si une éradication complète du gliome reste irréaliste, la chimiothérapie induit souvent des réponses efficaces, permettant de limiter l'évolution de la maladie, voire de la faire régresser. Toutefois, les traitements peuvent être très toxiques, et ne peuvent par conséquent pas être considérés comme des solutions à long terme. la chimiothérapie peut néanmoins permettre d'éloigner le gliome des zones du cerveau les plus sensibles, et donc de faciliter la chirurgie, ou encore de limiter le recours à la radiothérapie. Elle se montre particulièrement intéressante dans le traitement de gliomes de bas grade, pour retarder le passage de bas grade à haut grade, et donc retarder l'échéance.

Pour le traitement de gliomes de bas grade, les deux chimiothérapies les plus répandues sont par témozolomide (TMZ) et par procarbazine, lomustine et vincristine (PCV), que nous décrirons en temps voulu.

### 3.2 Modélisation des traitements médicamenteux de chimiothérapie

Les deux points de vue principaux de modélisation de traitements par chimiothérapie sont la pharmacocinétique (modélisation PK) - qui étudie l'action de l'organisme sur un médicament, et donc l'évolution en fonction du temps de son absorption - et la pharmacodynamie (modélisation PD) - qui étudie l'action exercée par un médicament sur l'organisme humain, et décrit ses effets thérapeutiques (efficacité du médicament), ainsi que ses effets secondaires (toxicité du médicament).

### 3.2.1 Modélisation PK pour le TMZ

Le TMZ est un médicament administré par voie orale, relativement peu toxique (pour une chimiothérapie, en tout cas par rapport au PCV), permettant un traitement long (jusqu'à 12 cycles de 4 semaines, même si c'est souvent plus court). La PK, qui doit décrire toutes les étapes du médicament dans le corps humain, de l'absorption à l'élimination, fournit de nombreuses données importantes, comme la demi-vie d'une molécule du principe actif dans l'organisme.

Généralement, le modèle PK décrit l'évolution d'une variable  $y$ , par exemple les concentrations plasmatiques, en fonction du temps. Les paramètres du problèmes  $\psi$  découlent d'une analyse des données des patients précédents. On a aussi une certaine variabilité  $\varepsilon$ , propre aux données recueillies :

$$y = f(t, \psi) + \varepsilon(t, \psi)$$

On passe par des équations différentielles pour trouver des solutions de cette forme.

Les modèles PK sont souvent compartimentaux, c'est-à-dire qu'ils divisent le corps humain (ou une partie de celui-ci) en plusieurs compartiments, dans lesquels la concentration en principe actif est supposée uniforme.

Faisons maintenant un modèle PK du TMZ. Le médicament transite par le sang pour arriver au cerveau : les concentrations qui nous intéressent sont donc celle dans le sang, que l'on notera  $S$ , et celle dans le cerveau, que l'on notera  $D$ . Les évolutions sont données par :

$$\begin{cases} \frac{dA}{dt} = -k_a A + \phi(t) \\ \frac{dB}{dt} = k_a A - k_e B \end{cases}$$

Ici,  $\phi(t)$  est la quantité de TMZ injectée au temps  $t$ ,  $k_a A$  est le terme de transit du sang vers le cerveau, proportionnel à  $A$ , et  $k_e B$  est le terme d'élimination/dégradation de TMZ dans le cerveau, proportionnel à la concentration de TMZ dans le cerveau. La demi-vie du TMZ dans le cerveau est donc  $\frac{\ln(2)}{k_e}$ . Voici un exemple d'évolution possible [3] :

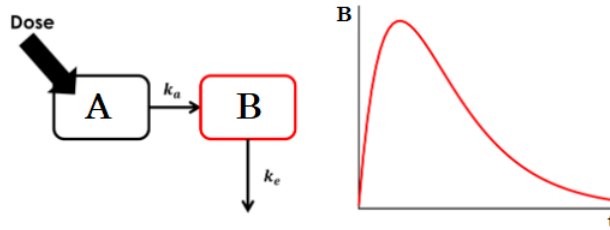


FIGURE 1 – Représentation graphique de notre modèle PK

Ce modèle est très simplifié, le vrai modèle PK de TMZ (celui utilisé par les grands groupes pharmaceutiques) étant beaucoup plus compliqué.

### 3.2.2 Modélisation PD

La modélisation PD de population a pour but d'exprimer les effets des principes actifs en fonction de leur concentration. Liée à la modélisation PK, elle permet donc

d'exprimer les effets des médicaments en fonction de la dose administrée.

De manière générale, le modèle retenu est le modèle  $E_{max}$  sigmoïde, découlant de la théorie d'occupation des récepteurs. Ce modèle permet de décrire les effets médicamenteux de manière très physiologique. Contrairement à notre modélisation PK qui est très simplifiée, la loi suivante est extrêmement utilisée dans l'industrie pharmaceutique. Si  $C$  correspond à la concentration de la molécule,  $E$  l'effet qui en découle, et  $EC_{50}$  la concentration permettant d'atteindre 50% de l'effet maximal, on a :

$$E = \frac{E_{max}C^\gamma}{EC_{50}^\gamma + C^\gamma}$$

Cette loi est la loi de Hill. Le coefficient de Hill,  $\gamma$ , représente le nombre de sites de fixation pour le principe actif à la surface d'un récepteur cible.

Dans le cas où il n'y a qu'un unique site de fixation par récepteur,  $\gamma = 1$ , donc l'équation de vient :

$$E = \frac{E_{max}C}{EC_{50} + C}$$

D'autres modèles, par exemple linéaire ou log-linéaire, peuvent permettre de modéliser certaines situations. N'oublions pas que la modélisation biologique, de par la complexité des systèmes et le nombre énorme de facteurs entrant en jeu (protéines, facteurs de transcription...), n'est pas régie par des lois aussi précises et figées qu'en physique : un bon modèle ne découle souvent pas d'une loi générale, mais justement des observation dans le cas qui nous intéresse.

Le modèle linéaire ( $E = KC$ ,  $K$  une constante) a du sens lorsque la concentration du médicament est très faible par rapport à  $EC_{50}$ . On a alors  $K \approx \frac{E_{max}}{EC_{50}}$

Les allures des courbes obtenues, en fonction du type de modélisation, sont représentées ci-dessous :

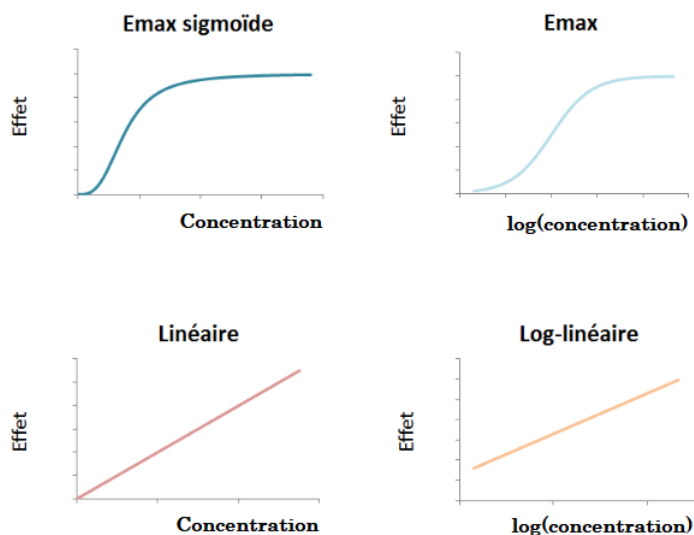


FIGURE 2 – Représentation graphique de différentes relations de modélisation PD

Le modèle log-linéaire a lui du sens lorsque  $E$  est entre 20% et 80% de la valeur de  $E_{max}$ .

### 3.2.3 Modélisation PK-PD

La modélisation PK-PD consiste à combiner les deux approches précédentes, c'est à dire réinjecter le modèle PK dans le modèle PD, afin de trouver l'évolution des effets en fonction du temps.

Il arrive cependant que l'approche pharmacocinétique ne soit pas possible. Une autre approche, dite modélisation K-PD, permet de s'en passer : à partir de la connaissance des temps d'administration des médicaments et de leur effet sur l'organisme, on peut construire un modèle PK virtuel, à partir des données que l'on a sur le modèle PD.

## 4 Modélisation de l'effet d'un traitement sur un gliome

### 4.1 Un premier modèle très naïf

Historiquement, les premiers modèles d'impact du traitement sur la croissance tumorale ne se basent pas sur des équations différentielles, mais donnent directement une équation vérifiée par la tumeur.

Un exemple est le suivant :

$$c(t) = c_0(e^{-\mu t} + e^{\lambda t} - 1),$$

Où  $c(t)$  est le nombre de cellules tumorales,  $c_0$  le nombre initial de cellules tumorales au début du traitement,  $e^{-\mu t}$  le terme modélisant le traitement,  $e^{\lambda t}$  le terme de croissance tumorale.  $\mu$  est le taux de réduction de la taille de la tumeur, alors que  $\lambda$  est son taux de croissance.

Ce modèle est toutefois très peu réaliste, pour plusieurs raisons. Premièrement, même si idéalement (c'est-à-dire si les cellules sont bien alimentées en oxygène et nutriments, et sont en permanence dans le cycle cellulaire) la croissance tumorale est exponentielle, ce n'est jamais le cas en pratique : des études montrent que la majorité des cellules tumorales sont en fait dans la phase G0 du cycle cellulaire. Ces cellules sont dites quiescentes, et ne participent donc pas à la prolifération tumorale. On reviendra dessus dans un modèle prochain plus élaboré. L'autre soucis vient du fait que l'effet du médicament n'est pas vraiment pris en compte : le modèle ne dépend ni des doses, ni du moment de l'administration, ni de la stratégie de traitement adoptée : ce modèle ne peut donc pas prédire l'évolution de la tumeur sous différentes stratégies d'administration du médicament. Hors c'est le principal intérêt des modélisations de traitement. Enfin, ce modèle ne prend pas en compte le fait que les cellules tumorales finissent par développer des résistances au traitement.

Nous allons donc maintenant dresser des modèles dépendant du traitement. Ces modèles sont en général empiriques et généralisent les données de patients.

### 4.2 Modèles dépendant du traitement

Les modèles les plus simples ne dépendent toujours pas de l'espace, et sont de la forme :

$$\frac{dc}{dt} = A(t, c) - B(t, c),$$

où  $A$  est la fonction modélisant la croissance de la tumeur en l'absence de traitement, et  $B$  la fonction modélisant l'effet du traitement sur le gliome.

Un exemple serait  $A(t, c) = \lambda$  (linéaire) ou  $A(t, c) = \lambda c$  (exponentielle), et  $B(t, c) = \mu(t)c$ ,  $\mu$  variant en fonction des doses administrées. Toutefois, on ne prend toujours pas en compte les résistances au traitement.

Ceci nous pousse donc à développer un modèle un peu plus compliqué :

$$\begin{cases} \frac{dc}{dt} = \lambda c - \mu(t)E(t)c \\ \mu(t) = \mu_0 e^{-rt} \\ c(t=0) = c_0 \end{cases}$$

$\mu$  est ici le terme d'efficacité de traitement. Celle-ci est ici supposée exponentielle négative de taux  $r$  de manière à modéliser l'apparition de résistance au traitement.

$E(t)$  modélise les doses du traitement. C'est donc la "quantité" de médicament dans le corps à l'instant  $t$ . En faisant varier cette fonction, on peut donc prédire l'évolution de la tumeur en fonction de la stratégie de traitement, et donc choisir le traitement le plus efficace d'avance.

Toutefois, ces modèles se reposent sur des modèles d'évolution de tumeur (exponentielle, linéaire) pas très réalistes. Néanmoins, ces modèles naïfs d'évolution permettent quand même de trouver des résultats assez concluants et en accord avec les données de patients.

Remarquons que jusqu'à maintenant, les modèles développés présupposent que la seule action du médicament sur l'organisme est de tuer les cellules tumorales. Gardons en tête le fait que les cancers étudiés ici, les gliomes, ne sont pas curables : on peut seulement essayer d'allonger la durée de vie des patients. On peut cependant imaginer de nombreuses autres méthodes pour freiner la prolifération du gliome.

Nous allons donc présenter ici un modèle issu de l'étude des cancers du poumon, et non des gliomes. Toutefois, les différents cancers ont en général un développement similaire, surtout si l'on ne prend pas en compte les problématiques de géométrie de l'espace. Nous considérons donc un traitement se fondant sur la combinaison de la gemcitabine et le carboplatine, permettant de ralentir la prolifération des cellules cancéreuses. Le modèle est le suivant :

$$\begin{cases} \frac{dc}{dt} = (c_0 E(t) - c)k_2 c \\ E(t) = 1 - \frac{E_{max}K(t)}{EK_{50} + K(t)} \\ \frac{dK}{dt} = k_1(K_0 - K) \end{cases},$$

Ici, on utilise la modélisation PD, mais sous une forme différente de l'exemple de tout à l'heure.  $E$  représente toujours l'effet de la concentration en médicaments  $K$ , et  $EK_{50}$  est bien la concentration conduisant à un effet moitié du maximum.

La croissance de la tumeur est ici logistique, la taille maximale atteignable étant  $c_0 = c(t=0)$ , où  $t=0$  est le temps du début du traitement.

Ainsi, le traitement modélisé ici permet de réduire la taille de la tumeur dans un premier temps, avant que celle-ci recommence à croître jusqu'à atteindre la taille d'ori-

gine. Le comportement asymptotique de ce modèle ne semble donc pas réaliste, mais ceci est encore une fois dû au fait qu'il ne prend pas en compte l'apparition de résistance aux médicaments. Toutefois, les traitements n'étant jamais administrés pendant très longtemps, de par leur toxicité, le comportement asymptotique n'est pas forcément très important.

Jusqu'à présent, nous ne nous sommes pas posé la question des valeurs des paramètres entrant en jeu dans nos modèle. Les valeurs de ceux-ci sont toutefois primordiales dans les estimations qui suivent, et ne sont pas si simples à calculer précisément, étant propre à chaque patient. La partie suivante a pour but de développer un modèle un peu plus évolué que ceux présentés et étudiés jusqu'à présent, avant de développer une méthode probabiliste pour trouver les valeurs des paramètres du problème

## 5 Estimation des paramètres à partir des données des patients

### 5.1 Introduction

Même si les traitements contre le cancer se sont beaucoup améliorés ces derniers temps, la grande majorité des gliomes de bas grade restent incurables. Le traitement ici proposé a donc pour but de rallonger au maximum l'espérance de vie du patient, et non de le guérir totalement.

Ce modèle s'appuie sur les données cliniques de plusieurs patients traités au PCV. Le traitement au PCV se fait par cycle de 6 semaines. Il consiste en l'administration de 3 molécules différentes, qui agissent en induisant des dégâts irréparables à l'ADN des cellules cancéreuses. Toutefois, ce traitement étant très toxique, le traitement dure 6 cycles maximum. Il peut mener à des transformations anaplasiques de manière plus fréquente que le TMZ, ce qui explique pourquoi la chimiothérapie TMZ est aujourd'hui plus répandue.

Des études ont prouvé qu'il était fréquent que les gliomes de bas grade continuent à décroître de taille, même après la fin du traitement au PCV, ce qui paraît contre intuitif au premier abord. On peut alors supposer qu'une tumeur est composée de deux types de cellules différentes : les cellules prolifératrices classiques, sur lesquelles le traitement agit directement, et des cellules tumorales quiescentes, qui ne se multiplient pas, sur lesquelles l'effet de la chimiothérapie est à retardement. Ces cellules seraient en fait même majoritaires.

De plus, afin de rendre l'étude plus significative, on peut analyser les données récupérées non seulement sur les patients traités par chimiothérapie PCV, mais aussi celles des patients traités par chimiothérapie TMZ ou radiothérapie, car les paramètres du modèle qui ne dépendent pas du traitement sont exploitables dans les trois cas. Les cas de tumeur au cerveau étant relativement rare, la base de donnée n'est pas énormément fournie, rajouter des données en ratissant de manière plus large n'est donc pas anodin. Nous reviendrons sur les données de patients pour l'estimation des paramètres, plus tard.

Nous présentons ici directement le modèle, mais il ne faut pas oublier que, même s'il

semble très naturel, ce modèle a été choisi (parmi d'autres modèles semblant tout autant naturels) parce qu'il est celui collant le mieux aux données, en minimisant une certaine fonction d'optimisation : c'est donc un modèle complètement phénoménologique.

## 5.2 Présentation du modèle

Nous divisons ici la tumeur en trois types de cellules, prolifératives ( $P$ ), quiescentes saines ( $Q$ ), et quiescentes endommagées ( $Q_P$ ). L'ensemble des cellules est  $P^* = P + Q + Q_P$ . Toutes ces grandeurs sont exprimées en mm.

Les cellules prolifératives se transforment en cellules quiescentes à un taux constant  $k_{PQ}$ . Le traitement élimine directement les cellules prolifératives et quiescentes non-endommagées, le taux dépendant du type de cellules.

Deux cas de figures séparent les différentes cellules quiescentes endommagées : soit elles réparent leur ADN et redeviennent prolifératives (à un taux  $k_{Q_P P}$ , soit elles meurent (à un taux  $\delta_{Q_P}$ , dans le cas où les dégats ne sont pas réparés.

On rassemble les trois différentes molécules du PCV, de manière à décrire l'évolution des principes actifs dans le cerveau en une seule variable,  $C$ . On prend un modèle simple de pharmacocinétique, où la concentration décroît exponentiellement, à un taux constant  $K_{DE}$ .

Le modèle est alors le suivant :

$$\begin{cases} \frac{dC}{dt} = -K_{DE}C \\ \frac{dP}{dt} = \lambda_P P \left(1 - \frac{P^*}{K}\right) + k_{Q_P P} Q_P - k_{PQ} P - \gamma_P K_{DE} C P \\ \frac{dQ}{dt} = k_{PQ} P - \gamma_Q K_{DE} C Q \\ \frac{dQ_P}{dt} = \gamma_Q K_{DE} C Q - k_{Q_P P} Q_P - \delta_{Q_P} Q_P \end{cases}$$

Parmi tous les modèles d'évolution de tumeur étudiés (linéaire, exponentielle, logistique, gompertzien), on a choisit une expression logistique pour décrire l'évolution des cellules prolifératrices. Ce choix se fonde sur des raisons purement empiriques : le modèle dans ce cas donne des prédictions plus proches des valeurs des patients. On prend  $K = 100$  mm comme taille maximale de tumeur. Cette valeur donne les prédictions les plus précises, et semble en accord avec le diamètre maximal tumoral observé chez les patients. Notons que l'on suppose  $\gamma_P = \gamma_Q = \gamma$ . Ce choix peut être justifié par le fait que l'action du médicament ne dépend pas forcément de l'étape du cycle cellulaire.

## 5.3 Estimation des paramètres

### 5.3.1 Approche individuelle

Le modèle repose sur les valeurs de 8 paramètres :  $\lambda_P$ ,  $k_{PQ}$ ,  $k_{Q_P P}$ ,  $\delta_{Q_P}$ ,  $\gamma$ ,  $K_{DE}$ , ainsi que deux conditions initiales :  $P_0 = P(t = 0)$  et  $Q_0 = Q(t = 0)$ , où l'origine des temps est prise au temps des premières données disponible. On suppose qu'il n'y a pas de cellules quiescentes endommagées en l'absence de traitement, et que la première IRM est faite avant le début du traitement.

Ceci nous donne un vecteur  $\theta$  à 8 composantes.

La connaissance de  $\theta$  nous permet de résoudre le système précédent, non pas analytiquement (une telle solution n'existe pas), mais de manière approchée à l'aide d'une

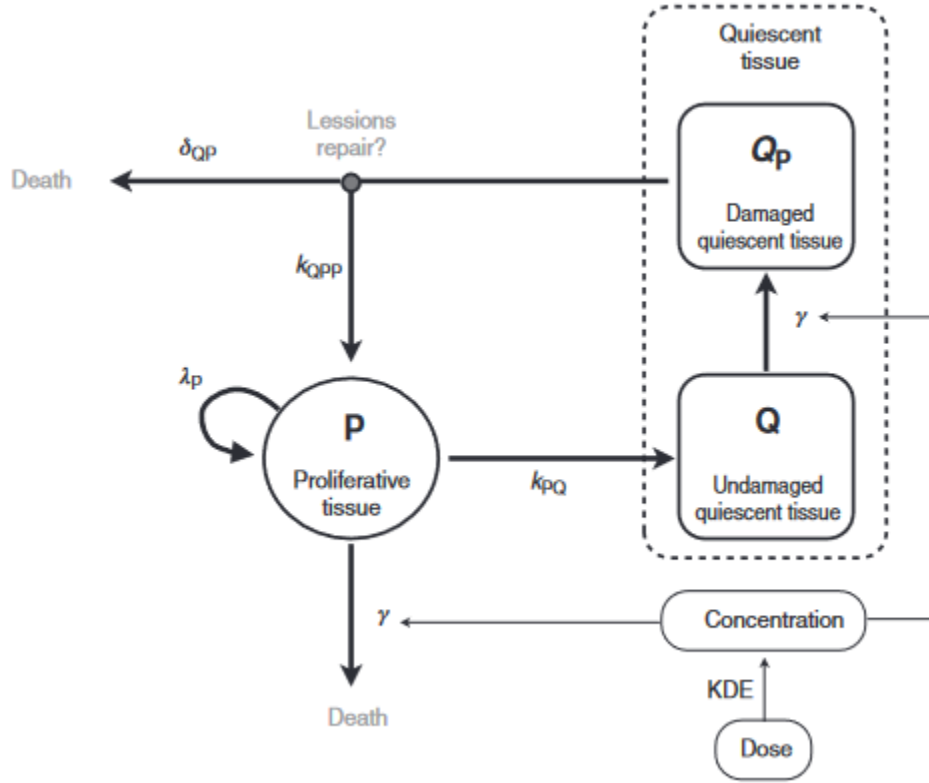


FIGURE 3 – Schéma du modèle

méthode numérique. On note  $F(t, \theta) = P^*(t)$  pour le jeu de paramètres  $\theta$ .

Dans un premier temps, on pourrait essayer de faire varier les paramètres individuellement patient par patient, en minimisant une fonctionnelle quadratique d'écart. Pour le patient  $i$  :

$$J_i(\theta) = \frac{1}{2} \sum_l |F(t_{i,l}, \theta) - d_{i,l}|^2,$$

où l'on dispose des mesures du diamètre tumoral  $d_{i,l}$  au temps  $t_{i,l}$ ,  $l$  parcourant un ensemble fini. On pourrait alors obtenir une valeur  $\theta_i$  numériquement.

La principale limite de cette approche est le manque de données : pour rendre cette approche possible, il faudrait 8 couples  $d_{i,l}, t_{i,l}$  par patient, voire encore plus pour avoir des marges d'erreurs pas trop grandes. En général, il n'y a pas autant de données : les paramètres ne sont donc pas calculables.

### 5.3.2 Approche de population

La paramétrisation du système n'est donc possible que si l'on prend en compte les données de tous les patients, simultanément.

Les diamètres des tumeurs sont calculés à partir d'images d'IRM : le spécialiste donne une estimation à partir de ce qu'il voit. Toutefois, les images d'IRM étant difficiles à lire, un même spécialiste voyant les mêmes images 2 fois pourrait donner des résultats différents, car les contours d'une tumeur sur ces images 3D sont flous. En général, l'écart

de volume mesuré peut atteindre 20%. Ainsi, il faut prendre ces images avec du recul : si le spécialiste calcule une augmentation de 15% de la taille de la tumeur, cela ne veut pas forcément dire que celle-ci a grossi. C'est là une différence de taille avec les mesures en physique et chimie : les marges d'erreur sont beaucoup plus importantes.

De plus, les différents patients peuvent voir leurs tumeurs évoluer de manière très différente : alors que certains ont une évolution lente, d'autres voient leur tumeur évoluer très rapidement. De même, l'efficacité du traitement dépend beaucoup du patient : certains voient la taille de leur tumeur décroître très rapidement, alors que d'autres rechutent très vite, en plein traitement, comme on peut le voir sur la figure suivante.

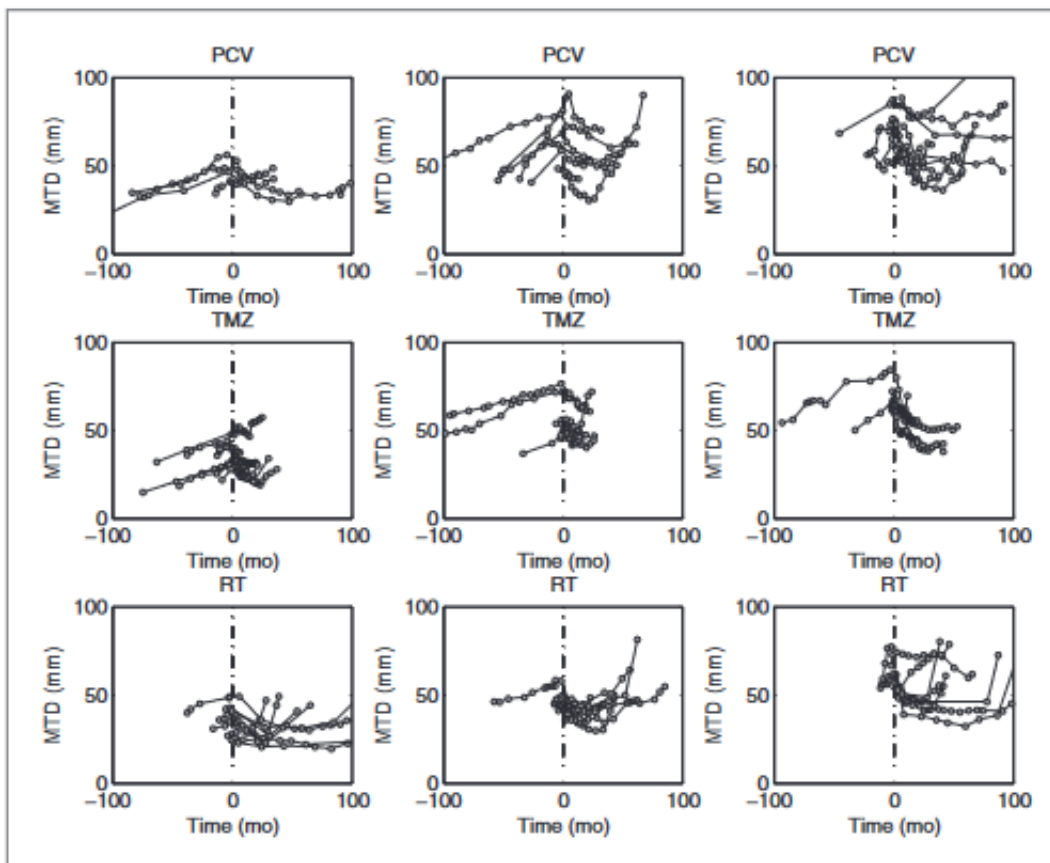


FIGURE 4 – Evolution du diamètre tumoral chez différents patients traités par chimiothérapie ou radiothérapie

Ce phénomène est la "variabilité interpatient".

Commençons par décrire l'erreur commise par le spécialiste lors de la mesure du diamètre tumoral. Si la tumeur a pour diamètre  $d$ , et que le praticien mesure  $d_{mesure}$ , on suppose souvent que l'erreur suit une loi normale, de moyenne nulle et d'écart type  $\sigma$  :

$$d_{mesure} - d \sim \mathcal{N}(0, \sigma),$$

i.e.

$$P(d_{mesure} - d = \varepsilon) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{\varepsilon^2}{2\sigma^2}}$$

De manière à prendre compte de la variabilité interpatient, on suppose que tous nos paramètres sont des variables aléatoires : le paramètre  $\theta_j$  suit une loi normale de moyenne  $\theta_j^m$  et d'écart type  $\theta_j^\sigma$  :

$$\theta_j \sim \mathcal{N}(\theta_j^m, \theta_j^\sigma)$$

Le vecteur  $\theta$  suit donc :

$$\theta \sim \mathcal{N}(\theta^m, \theta^\sigma),$$

$\theta^m$  et  $\theta^\sigma$  étant des vecteurs à 8 composantes.

Certains paramètres peuvent ne pas être indépendants, comme deux patients peuvent ne pas l'être, liés par leur âge, ou le type de tumeur (oligodendrogliome, oligoastrocytome, ou astrocytome). On suppose néanmoins qu'ils le sont, pour simplifier.

Une autre observation concerne la nature des paramètres : avant que le traitement commence, seuls deux paramètres sont concernés :  $\lambda_P$  (le taux de croissance dans le tissu prolifératif), et  $k_{PQ}$  (le taux de transition de tissu prolifératif à tissu quiescent) (sans oublier les conditions initiales). Les autres paramètres n'apparaissent qu'au début du traitement.

Cette approche augmente donc le nombre de variables : on passe de  $\theta$  à  $\theta^m$ ,  $\theta^\sigma$  et  $\sigma$ , c'est-à-dire de 8 à 17 variables.

Toutefois, si l'on a multiplié par 2 le nombre de variables en choisissant cette approche populationnelle, on passe aussi d'une dizaine d'IRMs disponibles à des centaines : le problème de paramétrisation est bien posé.

Essayons de relier cela aux patients. Si l'on suppose connus  $\theta^m$  et  $\theta^\sigma$ , la probabilité que le patient  $i$  ait le jeu de paramètres  $\theta_i = (\theta_{i,j})_{1 \leq j \leq 8}$  est :

$$P(\theta_{i,j}) = \prod_{j=1}^8 \frac{1}{\theta_j^\sigma \sqrt{2\pi}} e^{-(\theta_{i,j} - \theta_j^m)^2 / 2(\theta_j^\sigma)^2}$$

La probabilité d'observer les données  $d_{i,l}$  est alors :

$$P(d_{i,l} | \theta_i) = \prod_l \frac{1}{\sigma \sqrt{2\pi}} e^{-(d_{i,l} - F(t_{i,l}, \theta_i))^2 / 2\sigma^2},$$

$l$  parcourant l'ensemble des données cliniques du patient  $i$ .

Si l'on pose  $N_i$  le nombre de données cliniques du patient  $i$ , on obtient :

$$P(d_{i,l} | \theta_i) = \left( \frac{1}{\sigma \sqrt{2\pi}} \right)^{N_i} e^{-\frac{J_i(\theta_i)}{\sigma^2}}$$

On retrouve la fonction d'optimisation précédente :  $J_i$  atteint son minimum lorsque la probabilité est maximale, ce qui est en accord, et confirme donc l'approche précédente. Toutefois, en faisant cela, on ne prend pas en compte le reste de la population.

Par la formule de probabilités totales, la probabilité d'observer les données cliniques  $(d_{i,l})$  pour le patient  $i$  selon  $\theta$  est :

$$P((d_{i,l})_l | \theta_i) = \int \prod_{j=1}^8 \frac{1}{\theta_j^\sigma \sqrt{2\pi}} e^{-(\theta_{i,j} - \theta_j^m)^2 / 2(\theta_j^\sigma)^2} \prod_l \frac{1}{\sigma \sqrt{2\pi}} e^{-(d_{i,l} - F(t_{i,l}, \theta_i))^2 / 2\sigma^2} d\theta_i$$

Ayant supposé les patients deux à deux indépendants, si l'on note  $D = (d_{i,l})_{i,l}$ , on obtient le résultat suivant :

$$P(D|\theta^m, \theta^\sigma) = \prod_i \int \prod_{j=1}^8 \frac{1}{\theta_j^\sigma \sqrt{2\pi}} e^{-(\theta_{i,j} - \theta_j^m)^2 / 2(\theta_j^\sigma)^2} \prod_l \frac{1}{\sigma \sqrt{2\pi}} e^{-(d_{i,l} - F(t_{i,l}, \theta_i))^2 / 2\sigma^2} d\theta_i$$

Toutefois, cette formule nous donne  $D$  en fonction de  $\theta^m$  et  $\theta^\sigma$ , alors que dans notre cas de figure, nous disposons de  $D$  et nous cherchons  $\theta^m$  et  $\theta^\sigma$ . On est donc naturellement menés à utiliser la formule de Bayes :

$$P(D|\theta^m, \theta^\sigma)P(\theta^m, \theta^\sigma) = P(\theta^m, \theta^\sigma|D)P(D)$$

$P(D)$  semble inconnu, mais ce n'est pas embêtant. En effet, ce terme peut être vu comme la constante d'intégration pour que l'intégrale de  $P(D|\theta^m, \theta^\sigma)$  soit égale à 1. On peut donc poser  $P(D) = K$ ,  $K$  une constante de normalisation.

Le terme  $P(\theta^m, \theta^\sigma)$  semble plus embêtant, car c'est la probabilité d'avoir  $\theta^m$  et  $\theta^\sigma$  à priori. Comme nous n'avons aucune connaissance a priori, nous prenons  $P(\theta^m, \theta^\sigma) = 1$ . On trouve donc :

$$P(\theta^m, \theta^\sigma|D) = K^{-1}P(D|\theta^m, \theta^\sigma)$$

On peut faire de même pour les probabilités de coefficients pour un patient  $i$  :

$$P(\theta_i|D_i) = K_i^{-1}P(D_i|\theta_i),$$

où  $D_i = (d_{i,l})_l$

Cette formule est en fait assez intuitive, au moins dans une certaine mesure. En effet, si l'on ne possède aucune données sur un certain patient, on trouve  $\theta_i = \theta^m$ , c'est à dire que le patient  $i$  aura les paramètres moyens. Plus on a de données sur le patient, plus le produit propre au patient  $i$  prend de l'importance dans la formule, et donc moins les paramètres du patient  $i$  dépendent des données des autres patients, et donc plus l'approche est individuelle.

### 5.3.3 Calcul explicite et vérification

Toutefois, même si l'on a une approche théorique concluante, reste à déterminer les paramètres de manière explicite, afin de pouvoir prédire les évolutions des tumeurs en fonction des données des patients : il faut trouver les paramètres  $(\theta^m, \theta^\sigma)$  minimisant  $P(\theta^m, \theta^\sigma|D)$ .

Pour ce faire, on peut utiliser plusieurs algorithmes, que nous n'explicitons pas ici. Un des algorithmes les plus efficaces est l'algorithme SAEM (Simulated Annealing Expectation Maximisation), qui fournit non seulement le mode le plus probable, mais aussi une mesure de probabilité sur  $(\theta^m, \theta^\sigma)$ .

N'oublions pas le but de notre approche : réussir à prédire l'évolution du gliome de bas grade du patient  $i$ . De manière à avoir des intervalles de confiance crédibles, nous supposons que :

$$\theta_i \sim \mathcal{N}(\theta^m, \theta^\sigma)$$

Dans ce cas,  $F(t, \theta_i)$  suit la mesure image de  $\mathcal{N}(\theta^m, \theta^\sigma)$  par  $F(t, \cdot)$ .

Cette approche a été menée par B. Ribba et co. dans pour modéliser l'évolution du diamètre des tumeurs. Les résultats qu'ils ont obtenus sont très satisfaisants, car proches des données des patients, comme en témoigne les exemples de la figure 5 [2], pris au hasard parmi les patients traités par PCV, TMZ et radiothérapie.

Les observations sont les petits cercles, les prédictions individuelles les lignes noires, entourées de l'intervalle de confiance (espace grisé). On peut même observer les prédictions basées sur l'approche individuelle détaillée précédemment, en pointillés. On voit que cette approche individuelle n'est pas du tout satisfaisante, surtout pour les patients ayant peu de données.

Notons qu'en plus d'être proche visuellement des données des patients, les tests statistiques permettant de valider l'approche sont aussi positifs.

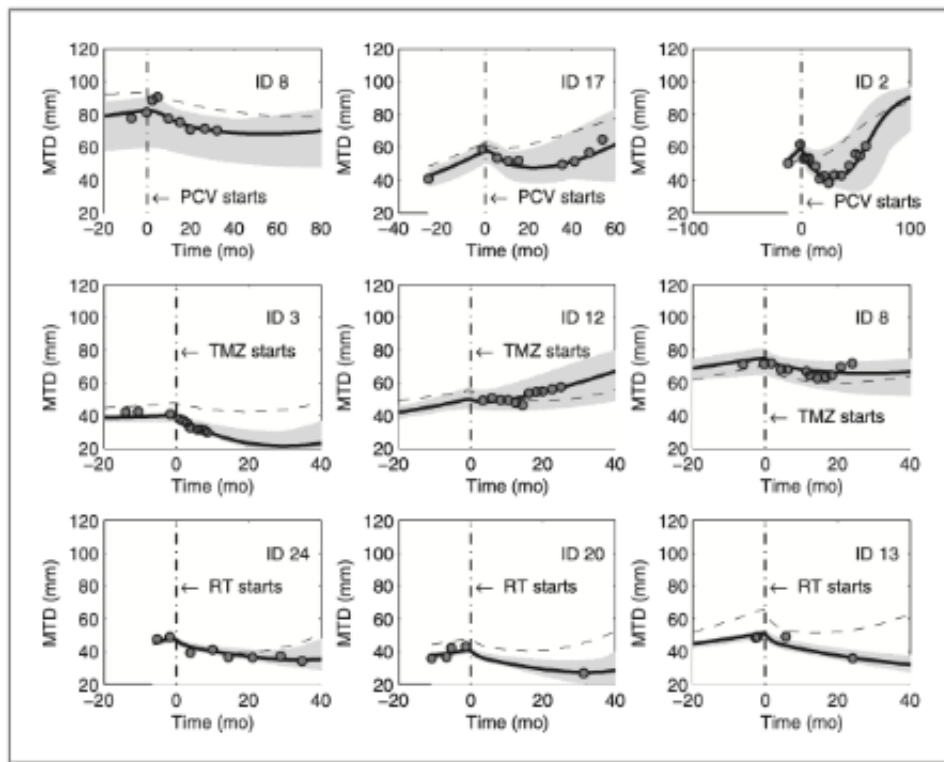


FIGURE 5 – Approche populationnelle pour différents types de traitements : prédictions

### 5.3.4 Prédiction du traitement optimal

Nous sommes donc partis de données des patients, et nous avons trouvé des bons résultats de prédictions d'évolution. On peut donc supposer que les prédictions du modèle seront aussi précises si l'on essaie d'autres types de traitements, non liés aux données disponibles. On peut simuler l'effet d'autres méthodes d'administration de médicaments, par exemple en changeant la longueur des cycles d'administration, en voyant ce qui se passe si ces cycles sont rendus plus longs, ou au contraire plus courts.

Toutefois, il faut garder en tête le fait que le modèle développé ne colle que pour des cycles d'administration de deux mois : il n'y a pas de raison qu'il reste utilisable dans

d'autres cas, notamment pour les cycles très longs, où les risques de résistance tumorale sont plus élevés. Avant de chercher à optimiser le traitement, il faudrait modéliser les résistances à celui ci.

Les problématiques entourant ces résistances sont très importantes, car de nos jours, les gliomes sont inguérissables : les traitements par chimiothérapie permettent de retarder l'échéance de plusieurs années, mais la tumeur finit inévitablement par atteindre le grade de tumeur de haut grade. Comment modéliser ces résistances ?

## 6 Apparition de résistances

Nous allons ici construire un modèle prenant en compte la résistance des cellules gliales au traitement chimiothérapique par TMZ.

### 6.1 Construction du modèle

#### 6.1.1 Modélisation PK du traitement

L'objectif du modèle, précisé précédemment, étant de pouvoir optimiser les administrations de médicament, ce modèle [4] doit être le plus précis possible sur l'évolution du médicament dans le corps. On considère deux parties du corps : le compartiment de dépôt, où le médicament est administré, et le compartiment central, qui est le compartiment qui nous intéresse :

$$\begin{cases} \frac{dC_1}{dt} = -k_a C_1 + u(t) \\ \frac{dC_2}{dt} = k_a C_1 - \frac{L}{V_d} C_2 \\ C(t) = \frac{C_2(t)}{V_d} \end{cases},$$

Où  $C_1(t)$  (resp.  $C_2(t)$ ) est la quantité de médicament dans le compartiment de dépôt (resp. central),  $u(t)$  représente le l'administration du TMZ,  $C$  la concentration que l'on utilisera dans le modèle,  $k_a$  la vitesse d'absorption du médicament,  $L$  une constante décrivant la vitesse d'élimination du médicament, et  $V_d$  le volume du compartiment central.

A partir de cette concentration  $C(t)$ , on peut modéliser l'émergence de la résistance.

#### 6.1.2 Modèle avec résistance des cellules cancéreuses

L'objectif est de créer un modèle réaliste qui inclut une sous-population de cellules résistantes pour décrire ce mécanisme. L'hypothèse de base est que la résistance au traitement est totale, ce qui est soutenu par le fait que 90% des gliomes récurrents ne répondent pas à un second traitement par témozolomide (TMZ), indiquant que la tumeur est devenue résistante à cette molécule.

Plusieurs hypothèses ont été testées lors de la construction du modèle, notamment la division des cellules tumorales en différentes sous-populations sensibles, résistantes

et endommagées, ainsi que l'existence initiale de cellules résistantes dans la tumeur. Il a également été supposé que des mutations aléatoires pouvaient conduire à la résistance des cellules tumorales en l'absence de traitement, et que le taux de réparation des cellules endommagées dépendait de la dose reçue.

Le modèle présenté ici a été choisi parmi plusieurs, car c'est celui épousant le plus les données [3].

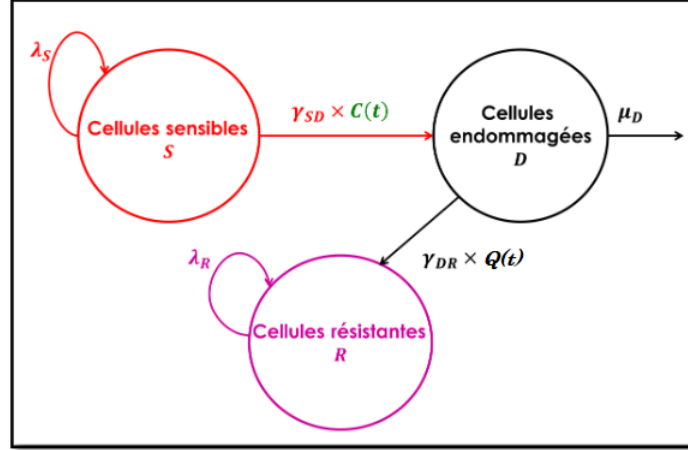


FIGURE 6 – Modèle avec résistance des cellules au traitement par TMZ

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \lambda_S S \left(1 - \frac{T}{T_0}\right) - \gamma_{SD} C(t) S \\ \frac{dR}{dt} = \lambda_R R \left(1 - \frac{T}{T_0}\right) + \gamma_{DR} Q(t) D \\ \frac{dD}{dt} = \gamma_{SD} C(t) S - \mu_D D - \gamma_{DR} Q(t) D \\ T = S + R + D \end{cases} ,$$

où  $S$  (resp.  $R$ ) est le nombre de cellules sensibles (resp. résistantes) au traitement,  $D$  le nombre de cellules endommagées par le TMZ,  $T$  l'ensemble des cellules,  $Q$  la quantité totale de TMZ reçue depuis le début,  $\gamma_{SD}$  le taux d'efficacité de la chimiothérapie,  $\lambda_S$  et  $\lambda_R$  les taux de prolifération des cellules sensibles et résistantes,  $\mu_D$  le taux de morts des cellules endommagées, et  $\gamma_{DR}$  le taux de réparation de ces cellules endommagées.

Notons qu'il n'y a plus de distinction entre cellules quiescentes et cellules proliférantes, car cela rendrait le modèle trop compliqué. L'estimation de paramètres serait alors trop compliquée, en particulier les taux de transfert entre différents compartiments des cellules.

Il y a ici 4 paramètres dans la modélisation PK, 5 de plus dans le modèle final, ainsi que 2 conditions initiales (il n'y a pas de cellules endommagées au début). On a donc 11 paramètres au total. Une approche de population permet d'estimer ces paramètres, toujours à l'aide de l'algorithme SAEM [5].

Les résultats sont toujours satisfaisants, comme en témoigne les prédictions sur 3 patients différents ci-dessous. Ici, la densité de cellules sensibles est en rouge, celle des cellules résistantes en rose, et celle des cellules endommagées en noir. L'air grise est la période de traitement, les étoiles les données du patients, et la courbe bleue l'évolution la plus probable selon le modèle.

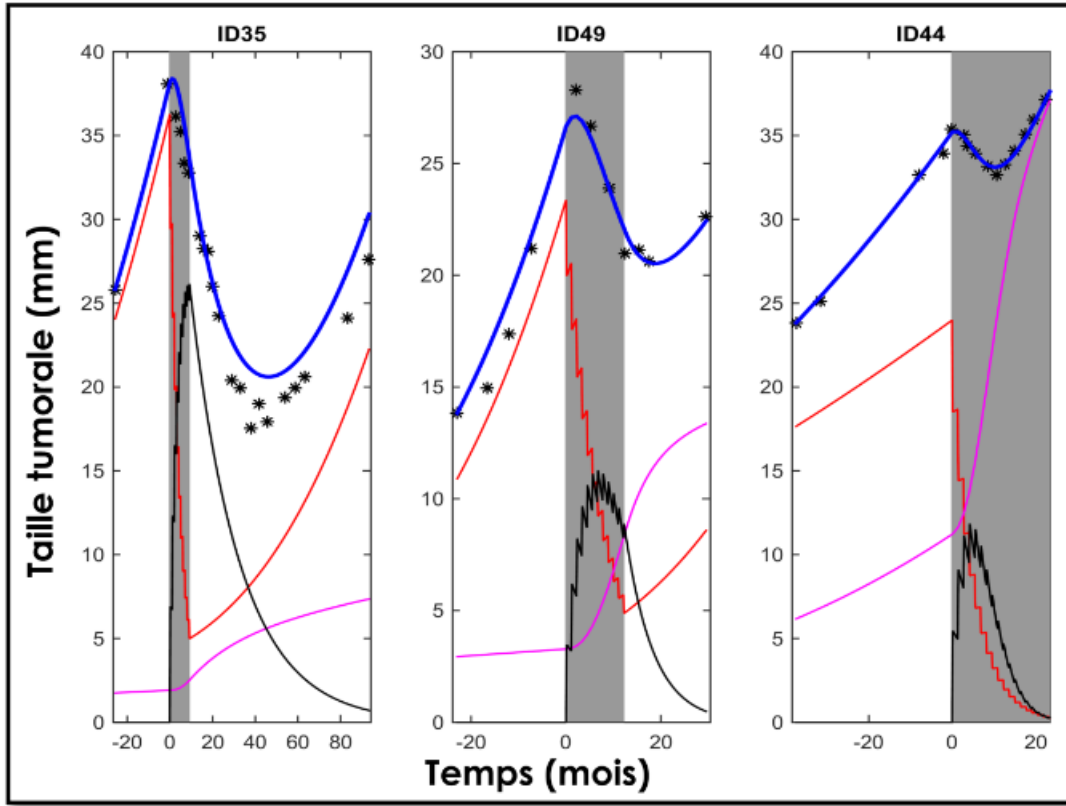


FIGURE 7 – Prédictions individuelles de trois patients traités au TMZ

### 6.1.3 Optimisation de traitement

Ce nouveau modèle prenant en compte les résistances des cellules cancéreuses, il semble plus adéquat pour effectuer des approximations sur le long terme, et donc pour optimiser le traitement en fonction du patient.

Il nous reste cependant à définir ce que l'on entend par "traitement optimal". Pour ce faire, deux approches sont possibles. La première consiste à essayer d'allonger au maximum la durée de décroissance tumorale. Cette approche n'est pas totalement satisfaisante, car on peut imaginer une tumeur qui décroît pendant très longtemps en taille, mais pour un taux d'accroissement très faible. L'autre approche est de prendre le traitement qui permet de rendre la tumeur aussi petite que possible. Cela n'est pas satisfaisant non plus car l'on peut très bien imaginer un traitement réduisant la taille de la tumeur très vite, mais que celle-ci explose très rapidement ensuite. Il faut donc combiner les approches. Pour ce faire, il existe plusieurs fonctions à optimiser. Un exemple est le suivant :

$$C_{opt} = \frac{t_{rec}}{t_{rec,opt}} + \frac{L_{min,opt}}{L_{min}},$$

où  $t_{rec}$  est le temps pendant lequel la tumeur décroît en taille,  $t_{rec,opt}$  ce temps pour le traitement qui l'optimise,  $L_{min}$  la taille minimale atteinte par la tumeur, et  $L_{min,opt}$  cette taille minimale pour le traitement qui l'optimise.

On définit alors le traitement optimal comme le traitement maximisant cette fonction. Il existe des algorithmes permettant de le trouver, mais nous ne nous attarderons

pas sur la question. Toutefois, ce traitement optimal dépend beaucoup du patient, car la tolérance au traitement, ainsi que sa toxicité sont personnels. De plus, des questions d'éthique peuvent se poser. Cet optimum n'est que théorique, et peut en pratique donner des résultats pires que le traitement standard dans le cas de certains patients. C'est une des grandes problématiques entourant l'apparition de modèles mathématiques en médecine. Ces modèles, parfaits en théorie, ne le sont pas forcément en pratique.

## 7 Conclusion

En conclusion, la modélisation mathématique des gliomes offre une approche prometteuse pour comprendre et étudier ces tumeurs cérébrales complexes. En utilisant des modèles basés sur des principes mathématiques, il est possible de simuler et d'analyser divers aspects de la croissance tumorale, de l'évolution de la résistance au traitement et des interactions avec le microenvironnement. Ces modèles peuvent fournir des informations précieuses pour guider la prise de décision clinique, la conception de nouvelles thérapies et l'évaluation de leur efficacité. La modélisation mathématique des gliomes ouvre ainsi de nouvelles perspectives pour améliorer la compréhension de cette maladie et développer des stratégies thérapeutiques plus efficaces. Mais avec ces nouvelles perspectives apparaissent aussi de nouveaux enjeux, en particulier éthiques, sur les personnes responsables en cas de prédictions éronnées de la part du modèle.

## Références

- [1] J. D. Murray, *Mathematical biology, Volume 2*, Springer-Verlag (2003).
- [2] B. Ribba et al., A tumor growth inhibition model for low grade glioma treated with chemotherapy or radiotherapy. *American Association for Cancer Research journal* (2012).
- [3] P. Mazzocco, *Applications de la modélisation mathématique à l'optimisation des traitements chimiothérapeutiques des gliomes de bas grade* (2006).
- [4] S. Ostermann. et al. Plasma and cerebrospinal fluid population pharmacokinetics of temozolomide in malignant glioma patients. *Clinical Cancer Research* (2004)
- [5] B. Delyon, M. Lavielle, E. Moulines, Convergence of a Stochastic Approximation Version of the EM Algorithm. *The Annals of Statistics* (1999)
- [6] E. Grenier, B. Ribba, *Modélisation mathématique des gliomes de bas grade*, <http://www.math.polytechnique.fr/xups/textes-provisoires22/grenier.pdf> (2022)