
INFLUENCE DES PARAMÈTRES PHYSIQUES D'UN MODÈLE MATHÉMATIQUE D'UNE TUMEUR CÉRÉBRALE DE TYPE GLIOBLASTOME

Ecole Normale Supérieure de Yaoundé I, Département de Physique

Travail Présenté en vue de l'obtention du DIPES II

Option : **PHYSIQUE**

Présentée par :

KENMOGNE YOUMBI Féline Sandy

Matricule : 12W0786

Licenciée en Physique

Sous la direction de :

Pr. KOFANE Timoléon Crépin

Professeur à l'Université Yaoundé I

Année académique

2018-2019

Dédicaces

Je dédie ce mémoire à mes parents

KENMOGNE JEAN Denis et MBIAKEU Ramatou epse KENMOGNE.

Remerciements

Je tiens à remercier :

- **Le Dieu tout puissant**, pour l'abondance de ses grâces et ses bénédictions dans ma vie et la force qu'il me donne chaque jour de pouvoir me lever pour pouvoir accomplir mes rêves.
- **Le Pr KOFANE Timoléon Crépin**, pour son sens de la précision, de la délicatesse et du perfectionnisme scientifique.
- **Le Dr MVOGO Alain** pour la qualité de ses enseignements, son soutien et son accompagnement pendant l'élaboration de ce document.
- **Le Pr OWONO OWONO Luc Calvin** qui qui de part sa rectitude, son abnégation et ses nombreux conseils m'a permis de connaître l'enseignant par essence.
- **Le Pr BEN-BOLIE Hubert Germain, Le Pr ATANGANA Jacques et Le Dr ENYEGUE A NYAM Françoise**, pour leurs multiples conseils autant sur le plan académique que sur le plan social.
- Les membres du jury, pour l'honneur qu'ils me font en acceptant d'évaluer ce travail.
- Tous les enseignants du Département de Physique de l'Université de Yaoundé I, pour le grand soin qu'ils apportent dans la formation des étudiants qui leur sont confiés.
- Tous mes frères et soeurs **KENMOGNE FODJO Yvan, KENMOGNE THUENYIM Ida, KENMOGNE MBAMOU Ines, KENMOGNE TALLA Junior, KENMOGNE KETCHANDJI Job Archange**, pour leurs soutiens sur le plan affectif et leurs encouragements surtout dans les moments les plus difficiles.
- Tous mes camarades de promotion de l'université de Yaoundé I et mes aînés du laboratoire de Biophysique plus particulièrement **TIOMELA TANEFO Sedrique Arnaud, MOUAFFO MAFONKOU Sidoine, CHO Roland** pour leur soutien, leur apport intellectuel, leur solidarité et leur encouragement dans les moments et les phases les plus

difficiles de ce travail.

- Mes camarades de promotion de l'Ecole Normale Supérieur de Yaoundé en particulier **EKANI Michel Severin** et **FAKOUO NDJOYA Ibrahim** pour leur apport, surtout intellectuel et leur accompagnement durant l'élaboration de ce travail.
- Tous les membres de ma famille pour leurs soutiens et leur appuis tant matériel que social.
- Que Tous ceux dont les noms ne figurent pas ici ne se sentent pas oublié.

Sommaire

Résumé	7
Abstract	8
Liste des abréviations	9
Liste des figures	9
1 Revue de littérature	12
1.1 Généralités sur la notion de cancer	12
1.2 Caractéristiques des cellules cancéreuses	13
1.3 Cancérogenèse et Tumorigenèse	16
1.4 Stade d'évolution du cancer	18
1.5 Un peu d'anatomie	22
2 Modèle mathématique et méthode analytique	28
2.1 Modèle mathématique	30
2.2 Méthode analytique	31
3 Résultats et discussion	35
3.1 L'impact des différents paramètres du système sur la solution analytique	35
3.2 Implications biologiques	35
4 Implication pédagogique sur le système d'enseignement et apprentissage	40

Résumé

Notre attention est portée sur l'étude d'un modèle mathématique d'une tumeur cérébrale, de type glioblastome ou astrocyte de grade IV. La tumeur se développe à partir de cellules gliales de forme étoilé (astrocytes). Elle peut se développer dans toutes les régions du cerveau et de la moelle épinière. Chez les adultes, on la rencontre le plus souvent dans les lobes cérébraux et chez les enfants, elle se développe dans le tronc cérébrale, les lobes cérébraux et le cervelet. Nous analysons la croissance et le comportement de la vitesse d'évolution des cellules cancéreuses en se basant sur les paramètres du modèle proposé. Ce dernier présente une solution sous la forme d'un front d'onde envahissant. La particularité de ce modèle réside sur deux facteurs clés : les densités de prolifération et de migration. Nous montrons que ces deux facteurs influencent énormément la vitesse de l'onde. Nous utilisons des méthodes analytiques et numériques afin de déterminer la valeur de cette vitesse. Nos résultats peuvent être utilisés dans l'optique de mieux cerner la maladie et d'envisager des solutions de traitement.

Mots clés : glioblastome, onde, vitesse, prolifération, migration.

Abstract

Our attention is focused on the study of a mathematical model of brain tumor, glioblastoma type or grade IV astrocytoma. This type of tumor is developed from glial cells or astrocytes. It may develop in all areas of the brain and spinal cord. In adults, they are most often found in the brain lobes and in children, it develops in the brainstem, the brain lobes and the cerebellum. We analyze the growth and behavior of the speed of evolution of cancer cells evolution based on the parameters of the model proposed. The model presents a traveling wave solution in the form of a wavefront. The model focuses on two key factors : the densities of proliferation and migration. We use analytical method to determine the value of the speed. We show that this speed results from a compromise between these two key factors. Our results can ease the interpretation of the disease and provide the relevant solutions for treatment.

Key words : glioblastoma, wavefront, speed, proliferation, migration.

Liste des abréviations

EDO : Equation aux Dérivées Ordinaires.

EDP : Equation aux Dérivées Partielles.

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique.

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor.

EGF : Epidermal Growth Factor.

FGF : Fibroblast Growth Factor.

MMP : Matrix Métallo-Protéases.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

Introduction générale

Un cancer (ou tumeur maligne) est une maladie caractérisée par une prolifération cellulaire anormalement importante au sein d'un tissu normal de l'organisme. Il figure parmi les principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde. Selon les derniers rapports de l'OMS, on comptait environ 14 millions de nouveaux cas en 2012, 8.8 millions de décès liés à la maladie en 2015 et 9.6 en 2018 [1]. Prés d'un décès sur 2 dans le monde est dû au cancer. Le nombre de nouveaux cas devrait augmenter de 70% environ au cours des deux prochaines décennies. Ces importantes révélations nous donne de comprendre non seulement ce phénomène en lui même mais aussi les facteurs de développement et dans la mesure du possible les méthodes d'éradication de la maladie. En effet on a daté de la fin du V^e siècle avant Jésus Christ les premières notions de cancérologie. Elles sont dues à Hippocrate et jusqu'a 1926, année à laquelle le prix nobel de médecine a été décerné à Fibiger, pathologiste Danois [2]. Progressivement d'autres rapports s'en sont suivis dans le but d'améliorer ces résultats. Les travaux de James Allison et Tasuko Hondjo ont d'ailleurs conduit en 2018 à un prix nobel de médecine. Tout récemment Gerlee et Nelander



FIGURE 1 – Prix nobel de médecine 2018.

ont présenté un modèle mathématique avec des paramètres influençant fortement l'évolution du cancer au cours du temps [3]. On se demande quel peut en être l'influence de ces paramètres sur l'évolution du cancer, tel est la motivation du choix de notre modèle pour l'analyse des facteurs de développement du cancer. Pour ce faire nous proposons un travail structuré comme suit :

-Au chapitre I, nous présenterons la revue de littérature.

-Au chapitre II, le modèle mathématique et la méthode analytique.

-Au chapitre III, les résultats et Discussions.

-Au chapitre IV, les implications pédagogiques dans les méthodes d'enseignement et apprentissage.

Ce travail s'achève par une conclusion générale dans laquelle nous résumons nos résultats obtenus et donnons quelques perspectives qui en découlent.

REVUE DE LITTÉRATURE

1.1 Généralités sur la notion de cancer

Les maladies cancéreuses existaient déjà il y a 4 000 à 5 000 ans, comme en témoignent les travaux réalisés sur les momies de l’Égypte pharaonique. A la fin du V^e siècle avant Jésus-Christ les premières notions de cancérologie ont été découvertes par Hippocrate. Il a su en effet délivrer la médecine de son époque des influences religieuses et philosophiques qui en paralysaient le développement, et la doter d’une méthodologie rigoureuse où le raisonnement ne précède plus l’observation, mais s’appuie sur elle. Le nom de « carcinomes » que reçoivent ces masses tumorales tient au fait que leur aspect rappelle parfois celui du crabe. La théorie humorale qu’il adopte, inspirée de Pythagore est à la base de toutes les conceptions physiopathologiques de l’époque. Elle fournit ce que l’on peut considérer comme la première formulation de la genèse et du développement des cancers. Après la disparition d’Hippocrate, Celse reprend la description des maladies tumorales. Il reconnaît différents stades à leur développement local et tente de les classer [4]. Il regroupe les tumeurs graisseuses, les fibromes, les tumeurs encéphaloïdes sous l’appellation de stéatomes. Il s’efforce, mais sans succès, d’opérer une distinction entre tumeurs vraies et processus inflammatoires. Il n’apporte aucune modification à la théorie humorale d’Hippocrate. Celle-ci sera remaniée par Aglaçon, le maître de Galien au début du II^e siècle. Avec Galien, le processus tumoral devient la conséquence directe d’un excès de bile noire, laquelle se solidifie à l’endroit même où doit apparaître la maladie. En effet, les premières atteintes portées au système de Galien dans le domaine de l’oncologie datent de la Renaissance, et lui viennent de Vésale, ses travaux conduisent ce brillant anatomiste à réfuter l’existence de la bile noire. La théorie humorale, dans son ancienne formulation, est rejetée et doit être remplacée. Paracelse, tout en conservant l’idée générale d’un mécanisme à médiation humorale, substitue à l’atrabile l’un des trois principes al-

chimiques, à savoir les sels minéraux, auxquels il fait jouer un rôle comparable dans le processus de la carcinogénèse. Cinquante ans plus tard, Van Helmont, qui reste prisonnier de l'esprit scolastique, propose un schéma qui fait intervenir un principe immatériel, l'archeus [5]. Cette variété des théories avancées tout au long du *XVI^e* siècle pour remplacer celle de Galien, contraste avec la permanence du système de classification des tumeurs, qui demeure pratiquement tel qu'il avait été conçu au II^e siècle. Les travaux de Morgagni, publiés en 1761 dans son ouvrage «Sur les sites et causes des maladies», établissent des corrélations anatomocliniques à propos de 700 cas, et notamment à propos des cancers broncho-pulmonaires et des cancers de l'appareil digestif œsophage, estomac, rectum. Les tumeurs vraies sont enfin distinguées des tuméfactions non malignes sur des critères précis deux mille ans après les premières tentatives infructueuses d'Hippocrate. En 1827, Cruveilhier identifie un «suc cancéreux» qu'il regarde comme un signe anatomique caractéristique des tumeurs malignes. Dès 1775, Pott remarque la fréquence élevée du cancer du scrotum chez le ramoneur, et lui suppose une origine chimique alors que la notion de substances cancérogènes ne sera introduite par Yamagiwa qu'en 1915 [6]. En 1926 un prix nobel a été décerné à Fibiger, pathologiste danois qui aurait obtenu expérimentalement chez le Rat des tumeurs gastriques malignes à l'aide d'une alimentation parasitée par un nématode qu'il appel Spiroptera Neoplástica. Une étude américaine de Christian Tomasetti et Bert Vogelstein en 2014 parvient à la conclusion selon laquelle deux cancers sur trois sont dû à des mutations génétiques. certaines de ces mutations génétiques sont innés et d'autres causées par l'homme par ses actions. On peut citer entre autre le tabagisme, les pollutions de l'environnement, les cancers liés à des IST [7]. De récentes analyses ont permis de caractériser une cellule cancéreuse tel que illustré par la figure 1.1.

1.2 Caractéristiques des cellules cancéreuses

-L'évasion aux mécanismes d'apoptose : Dans la plupart des cancers, les cellules deviennent insensibles aux signaux d'apoptose ou de mort cellulaire, qui permettent normalement de réguler leurs prolifération et qui empêchent la réplication des cellules génétiquement altérées, et donc le développement des tumeurs. Cela entraine un mécanisme d'emballement qui donne lieu à la réplication des cellules dont le matériel génétique devient de plus en plus altéré.

-L'auto-stimulation de signaux de croissance : L'une des modifications les plus impor-

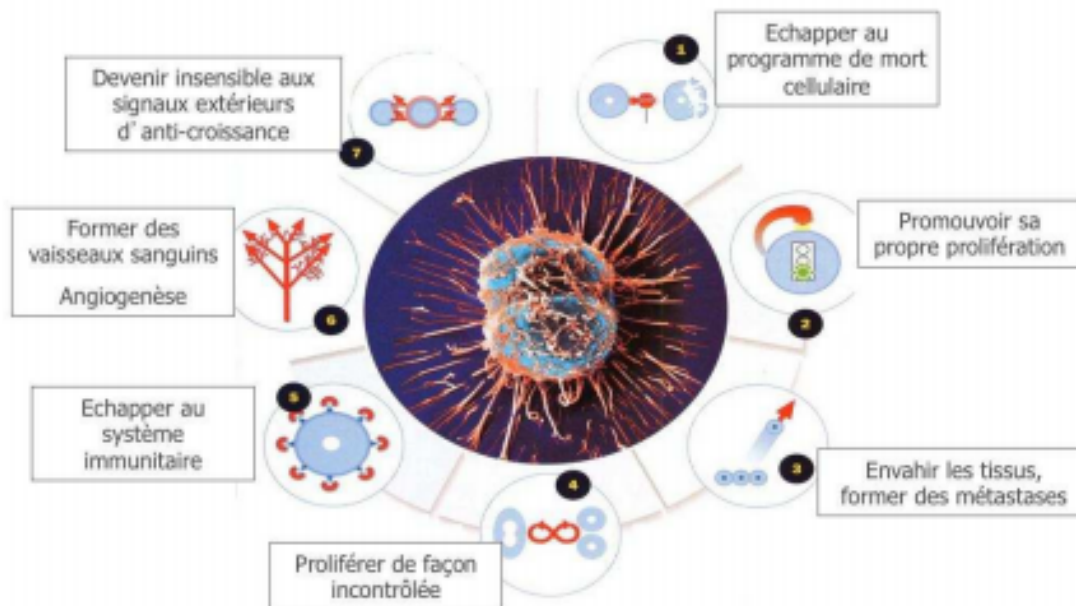


FIGURE 1.1 – Les 7 caractéristiques d'une cellule cancéreuse, par comparaison à une cellule saine.

tant est l'auto-suffisance en signaux de prolifération. Celle-ci se met en place de diverses façons : les cellules vont sécréter des facteurs de croissance qui stimulent les cellules voisines, on parle alors de stimulation paracrine, ou bien répondre aux signaux qu'elles produisent elles mêmes, il s'agit ici de la stimulation autocrine. De plus, les cellules peuvent stimuler des composantes de la matrice extracellulaire tels que les fibroblastes qui vont sécréter en retour des facteurs de croissance. Les cellules cancéreuses peuvent aussi voir leurs quantités de récepteur membranaire augmenté, ce qui accroît la réponse à la quantité normale de ligand. Par ailleurs, l'augmentation de la prolifération peut être due à des modifications des voies de signalisation intracellulaires qui peuvent s'activer en absence de liaison du récepteur à son ligand. Enfin, les boucles de rétroaction censées atténuer la réponse cellulaire aux signaux prolifératifs peuvent être inactivées.

-L'invasion des tissus et la formation de métastases : L'envahissement ou l'invasion des tissus conjonctifs en périphérie des tumeurs solides est à l'origine de la formation des métastases. A l'origine de ce processus, plusieurs classes des protéines impliquées dans les liaisons des cellules à leurs tissus environnant sont modifiées. Ces protéines sont principalement les cadherines et les intégrines. En plus des signaux favorables à la croissance qui pourrait résulter de cette aberration, elle conduit aussi à la sécrétion des enzymes de protéolyse qui dégradent la matrice extra-cellulaire.

Les cellules peuvent alors migrer dans les tissus conjonctifs.

-Le potentiel de réplication infini : Dans les tissus sains, le nombre de divisions cellulaires est limité par l'érosion des télomères, parties terminales des chromosomes. Une cellule ayant des télomères trop érodés entre irrévérablement en sénescence, un état stable mais non prolifératif. Dans des nombreuses souches cancéreuses, on observe une surproduction de télomérases, protéines qui reconstruisent les télomères endommagés. Ainsi, il n'y a plus de système de décompte des divisions cellulaires, permettant à la cellule une reproduction potentiellement infinie. Un petit nombre des cellules mutées est donc suffisant pour pouvoir voir apparaître une lésion tumorale, par accumulation successive de dégradations du matériel génétique au cours de l'expansion clonale.

-L'échappement à la surveillance et à l'action du système immunitaire : Notre organisme est doté des mécanismes immunitaires de surveillance et de contrôle de toutes anomalies cellulaires. En effet, il est possible qu'un grand nombre des lésions tumorales restent à un stade bénin, la surveillance immunitaire les empêchant d'acquérir plus de mutations et de devenir invasives. Les tumeurs malignes ne sont plus sensibles à ce contrôle.

-L'insensibilité aux signaux d'anti-croissance : La progression dans le cycle cellulaire (série de processus permettant à une cellule d'accroître son volume, de répliquer son matériel génétique et procéder à la mitose donnant lieu à la division en deux cellules indépendantes) est normalement régulée négativement par un ensemble de mécanismes moléculaires. En particulier des protéines peuvent arrêter le cycle cellulaire si des erreurs de réplication génétique sont repérées. Dans de nombreuses souches cancéreuses, ces protéines sont inactives ou fortement inhibées. C'est le cas par exemple des complexes Cyclin-CDKs.

-L'induction du processus d'angiogenèse : Afin de pouvoir grossir librement, la tumeur doit établir son propre réseau vasculaire. Des mutations génétiques permettent aux cellules de sécréter, en cas de stress hypoxique, des facteurs angiogéniques qui vont entrer en compétition avec les facteurs anti-angiogéniques naturellement présents dans l'organisme pour prévenir une croissance anarchique de la vasculature [8]. On assiste alors à ce qu'on appelle le "switch" angiogénique,

la quantité des facteurs pro-angiogénèse dépassant celle des facteurs l'inhibant [9]. De nombreuses molécules angiogéniques chémo-attractantes peuvent être sécrétées par les cellules tumorales, entre autres, l'EGF (Epidermal Growth Factor ou facteur de croissance épidermique), le FGF (Fibroblast Growth Factors ou facteur de croissance des fibroblastes) et le plus fréquemment cité, le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor ou facteur de croissance de l'endothélium vasculaire). Ces molécules sont contrebalancées par les angioprotéines, la thrombospondine ou l'endostatine, sécrétées par les tissus sains [10]. En réponse aux signaux angiogéniques qui diffusent dans les tissus autour de la tumeur, créant un gradient de concentration chimique, les cellules endothéliales constituant les vaisseaux sanguins proches de la tumeur sont activées. On assiste à une dégradation des adhésions moléculaires entre les cellules endothéliales elles mêmes et entre les cellules endothéliales et péricytes entourant les vaisseaux sanguins. Cette déstabilisation induit la sécrétion de MMPs (Matrix Métallo-Protéases), enzymes protéolytiques qui dégradent la matrice extracellulaire pour y faciliter la migration des cellules. La prolifération des cellules endothéliales s'accroît, et elles migrent suivant le gradient de signaux angiogéniques, suivant un mécanisme dit de chemotaxie, ou chimiotactisme. Elles s'organisent alors pour former des structures tubulaires, le néo-vaisseaux. Via la sécrétion de FGF, la tumeur recrute des fibroblastes qui vont se différencier en péricytes et cellules musculaires lisses autour des néo-vaisseaux, ce qui permet la maturation et la stabilisation des cellules endothéliales. Cependant la maturation des vaisseaux créés par l'angiogénèse tumorale est incomplète, les vaisseaux sont peu efficaces, ayant une trop grande perméabilité [11]. Néanmoins, les vaisseaux se développent jusqu'à atteindre la tumeur, créant alors une source d'oxygène et de nutriments favorisant la croissance de la tumeur [12]. La figure ci-dessous représente schématiquement les processus de l'angiogénèse tumorale.

La formation du cancer au sens strict comporte deux étapes distinctes et nécessairement successives : la Cancérogénèse et la Tumorigénèse.

1.3 Cancérogénèse et Tumorigénèse

-**La Cancérogénèse** : Le stade Cancérogénèse de la transformation cancéreuse nécessite 04 étapes :

***La phase d'initiation** : Une cellule saine subit une ou plusieurs mutations génétiques sous

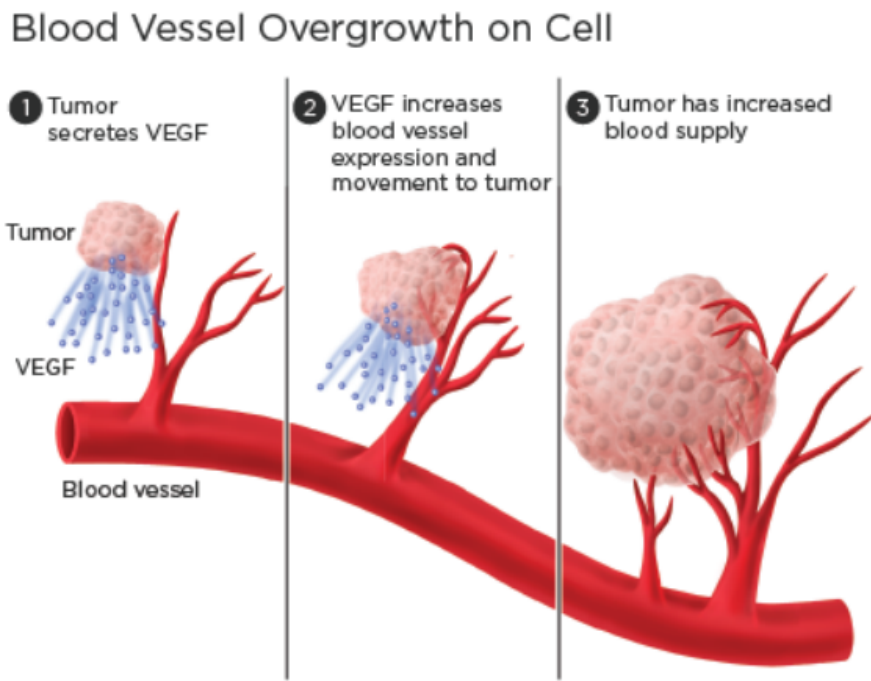


FIGURE 1.2 – Processus d'angiogénèse.

l'influence d'agents carcinogènes (Facteurs de l'environnement susceptibles d'engendrer un cancer lorsqu'un individu y est exposé sur une certaine durée) qui sont appelés initiateurs. Ces mutations ne sont pas éliminées par les mécanismes de réparation de l'ADN : on dit alors que cette cellule est initiée.

***La phase de promotion** : La cellule initiée va proliférer grâce au mécanisme de la division cellulaire pour former un amas de cellules tumorales bénignes.

***La phase de conversion** : Les cellules à l'intérieur de la tumeur vont subir des nouvelles mutations qui vont les rendre maligne. Certaines des altérations génétiques acquises par les cellules tumorales vont leur permettre de migrer et d'envahir d'autres tissus au cours de la phase de progression.

***La phase de progression** : Grâce à l'angiogénèse et à la rupture des mécanismes d'adhésion avec leurs voisines, les cellules malignes vont se détacher et entrer dans les vaisseaux sanguins pour aller « coloniser » des tissus situés à des endroits différents du corps humain, formant ainsi des métastases.

-**Tumorigénèse** : Il s'agit du développement du cancer donnant des conséquences cliniques : La tumeur grossit dans des limites histologiques précises, puis les dépasse et devient donc invasive

avec dissémination très probables de métastases.

1.4 Stade d'évolution du cancer

L'évolution du cancer se résume donc en plusieurs stades :

-Première étape de la croissance : Le stade avasculaire. Dans un premier temps, la tumeur consomme les nutriments et l'oxygène naturellement présents dans son environnement immédiat. Elle se contente des apports des réseaux sanguins et lymphatiques préexistants. Cette phase est qualifiée d'avunculaire. Une telle tumeur ne mesure que quelques millimètres et n'est que rarement décelable par l'imagerie médicale. Les cellules à sa périphérie, en contact avec le milieu sain où l'oxygène ne manque pas, se divisent en permanence. Ces cellules sont dites proliférantes, par opposition aux cellules quiescentes qui ont stoppé leurs divisions faute d'oxygène et de nutriments. Une fois que la tumeur a atteint une certaine taille, de telles cellules quiescentes apparaissent en son sein. En effet, la duplication du matériel génétique nécessite beaucoup d'oxygène, aussi les cellules proliférantes sont des grandes consommatrices d'oxygène et de nutriments. Lorsque les cellules périphériques proliférantes sont assez nombreuses, elles consomment à elles seules une grande partie des nutriments et de l'oxygène, n'en laissant pas suffisamment pour les cellules situées plus profondément dans la tumeur. Si cette dernière continue à croître, l'hypoxie peut devenir telle que les cellules tout au cœur de la tumeur ne peuvent survivre et se nécrosent. Pour le moment, l'apport limité du milieu en nutriment limite la taille de la tumeur.

-Deuxième étape de la croissance : Le stade vasculaire. Lorsque la tumeur a consommé la quasi-totalité des nutriments disponibles, elle doit trouver comment augmenter leur apport pour poursuivre sa croissance. Pour cela, elle va encourager l'organisme à produire de nouveaux vaisseaux sanguins pour l'irriguer directement. Ce processus de création de néo-vaisseaux est appelé angiogenèse. La figure 1.3 illustre ce processus : on y voit une augmentation nette de la vascularisation.

-Troisième étape de la croissance : l'invasion métastatique. La tumeur est alors prête à se propager au reste de l'organisme. Des cellules, voire des blocs de cellules, au contact des néo-vaisseaux peuvent se détacher de la tumeur et être transportées dans le réseau sanguin ou

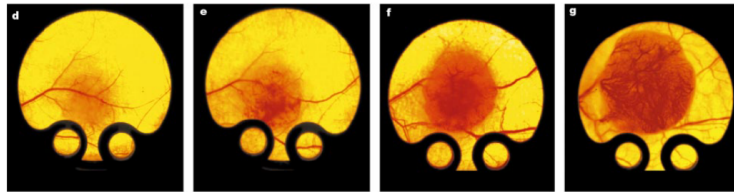


FIGURE 1.3 – Evolution de la vascularisation d'une tumeur (angiogenèse)-Source : [13].

lymphatique. Elles se fixeront alors ailleurs dans l'organisme où elles se multiplieront de nouveau de façon non contrôlée, formant une nouvelle tumeur. Ces tumeurs filles sont appelées métastases. Elles héritent du patrimoine génétique de la tumeur mère, et sont donc elles-mêmes capables de se vascularisée et de créer de nouvelles métastases. Le cancer est alors généralisé et finit par menacer le fonctionnement de nombreux organes vitaux du patient. Nous résumons toutes ces étapes dans la figure 1.4.

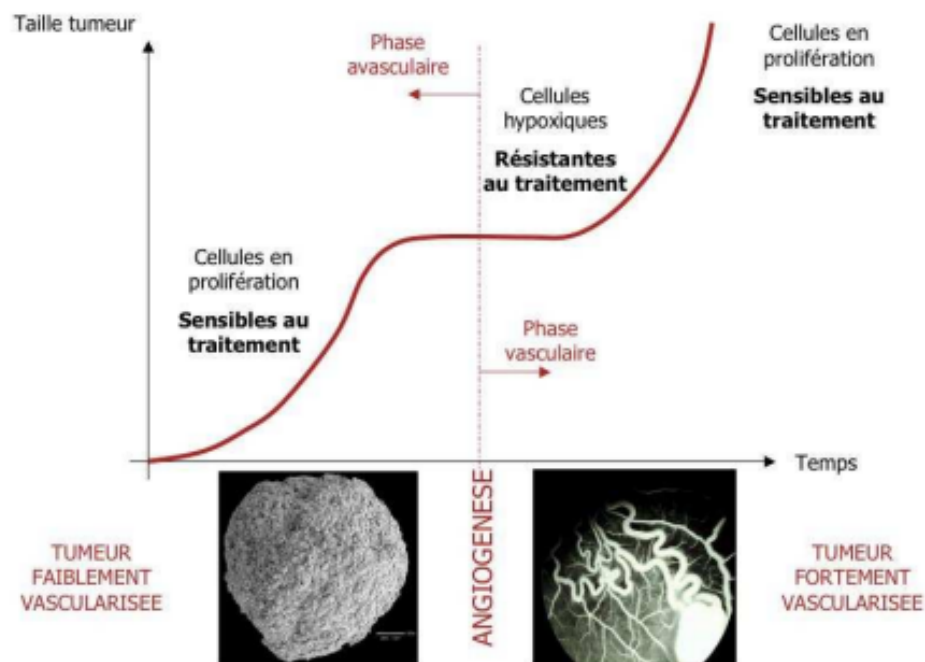


FIGURE 1.4 – Représentation schématique de l'évolution de la croissance tumorale avec les deux phases principales de croissance : avasculaire et vasculaire

Les cancers les plus souvent diagnostiqués à l'échelle mondiale sont pour les femmes le cancer du sein (avec un risque de 7% d'en dépister un entre 0 et 74 ans), et beaucoup moins fréquente le

cancer du colorectum (2,7%) et du poumon (2,3%), illustration sur la figure 1.5 (a).

Pour les hommes, le cancer de la prostate (7,8%), du poumon (5,7%) et le cancer colorectal (4,4%), figure 1.6 [14].



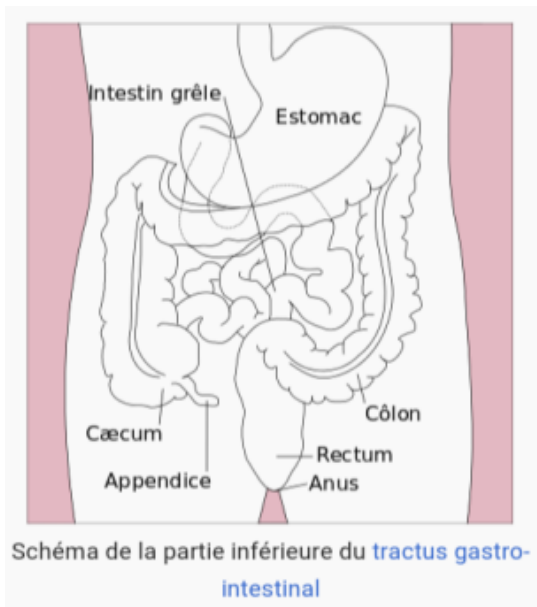
(a) Le cancer du poumon.

(b) Le cancer du sein.

FIGURE 1.5 – Section d'un poumon humain : la partie blanche du lobe supérieur est cancéreuse, les parties grises sont décolorés par le tabagisme, cancer du sein.

Les cancers pour lesquels le taux de survie de 5 à 6 ans est le plus faible sont le cancer du poumon, du pancréas et les tumeurs cérébrales de haut grade (0,2%) comme présenté sur la figure ci-dessous [15].

Vu la structure complexe du cerveau et le gliome (tumeur cérébrale) étant la deuxième cause de mortalité pour les jeunes de 20-40 ans, nous portons notre intérêt d'étude sur ce type de cancer . Ainsi nous la définissons comme un regroupement des tumeurs localisées à l'intérieur du crâne ou dans le canal spinal central. Ces tumeurs ne peuvent métastaser, il ne s'agit donc pas de cancer à proprement parler mais uniquement de tumeurs, malignes ou bénignes. Mis à part ce point vocabulaire et l'absence de métastases, elles sont en tout point semblables à des cancers et reposent sur les mêmes mécanismes rappelés brièvement ci-dessus. En raison de l'espace limité de la cavité crânienne, les tumeurs cérébrales, si elles ne sont pas toutes mortelles, ont toutes un impact important sur la santé du patient. Nous allons introduire quelques notions succinctes de



(a) Cancer du colorectal.



(b) Cancer de la prostate.

FIGURE 1.6 – Cancers du colorectal et de la prostate.

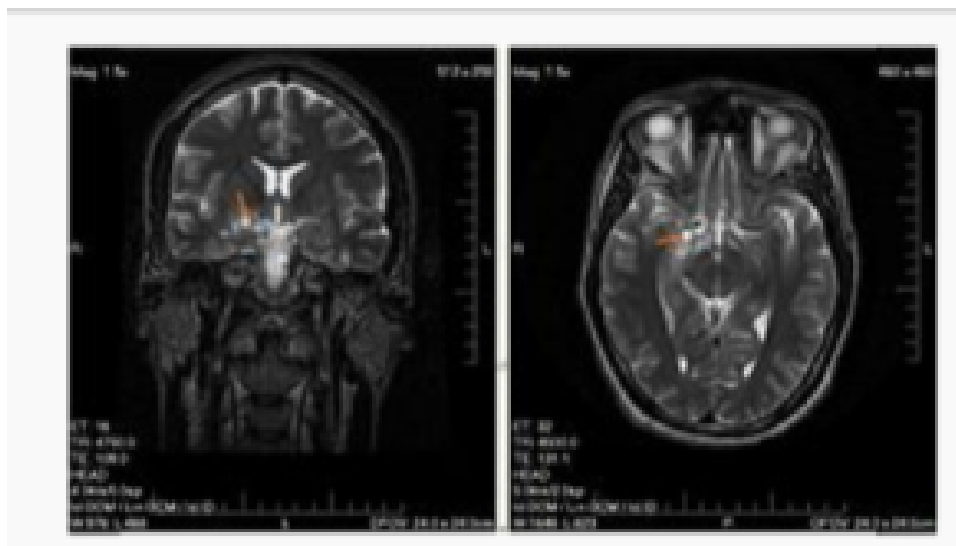


FIGURE 1.7 – Gliome chez un homme de 28 ans.

neuro-anatomie avant d'en venir au développement de ces tumeurs et à leurs spécificités.

1.5 Un peu d'anatomie

Les tumeurs cérébrales regroupent les tumeurs localisées à l'intérieur du crâne et du canal spinal central. En raison de l'espace limité de la cavité crânienne, les tumeurs cérébrales ont tous un impact important sur la santé du patient. Ajoutons qu'à chaque constituant de cette cavité est associé un type précis de tumeur. Les méninges et les cellules gliales, par exemple, sont à l'origine des tumeurs aux caractéristiques fort éloignées. Les cellules gliales sont elles mêmes de plusieurs types, chacun pouvant causer différentes tumeurs. Pour ces raisons, il apparaît pertinent d'avoir un aperçu rapide de l'ensemble de la cavité intracrânienne et du cerveau.

-La cavité crânienne : Ce terme désigne tout ce qui se trouve à l'intérieur des os du crâne. On y trouve principalement le cerveau, baignant dans un liquide appelé liquide céphalo-rachidien. Ce liquide sert à protéger mécaniquement le cerveau en absorbant les chocs et à véhiculer les nutriments, l'oxygène ainsi que des éléments du système immunitaire. Il est composé à 99% d'eau. Le cerveau est rattaché aux os du crâne par les méninges. Celles-ci sont composées de trois couches, la dure-mère, l'arachnoïde et la pie-mère qui recouvre la totalité du cerveau jusque dans ses moindres replis (voir Figure 1.8). Si la pie-mère et l'arachnoïde sont étroitement connectées, on trouve entre ces deux couches un large espace, où circule librement le liquide céphalo-rachidien et où se trouvent de nombreux vaisseaux sanguins irriguant le cerveau. Précisons que les parois des vaisseaux sanguins sont particulièrement denses et forment une barrière filtrant les toxines et certains composés sanguins. Cette barrière est appelée barrière hémato-encéphalique et nous verrons plus tard qu'elle peut être affectée par certaines tumeurs, ce qui aide à leur détection.

-Le cerveau : Le terme « cerveau » est employé pour désigner l'ensemble de l'encéphale, c'est-à-dire la partie du système nerveux central située dans la boîte crânienne composé du cerveau proprement dit, du cervelet et du tronc cérébrale qui se prolonge par la moelle épinière. Il est constitué des nerfs (neurones) et des tissus de soutien (cellules gliales). Les tumeurs cérébrales diagnostiquées chez les adultes se développent généralement à partir des cellules gliales et très rarement à partir des neurones.

***Les hémisphères cérébraux** : Ils constituent la partie la plus importante du cerveau. Ils sont

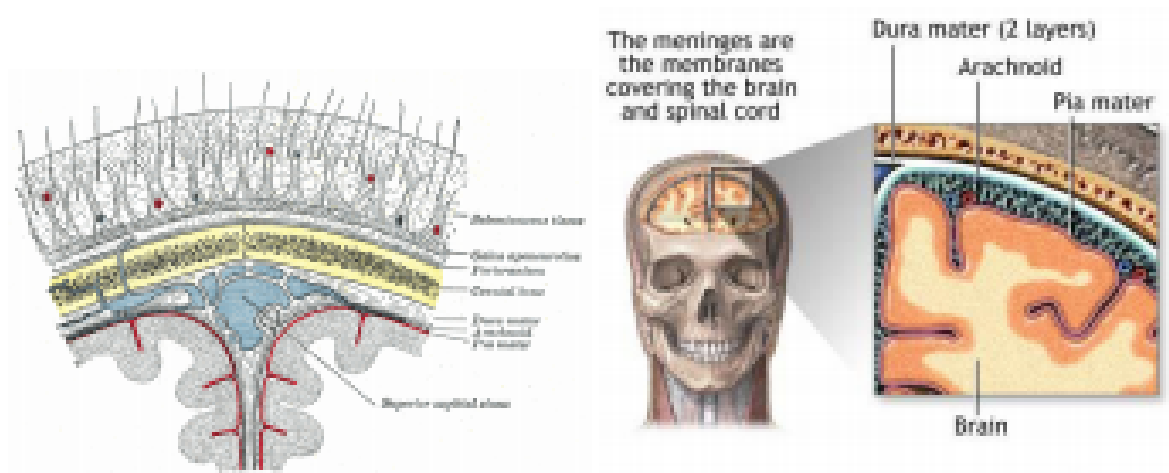


FIGURE 1.8 – Le cerveau, les méninges et la cavité intracrânienne.

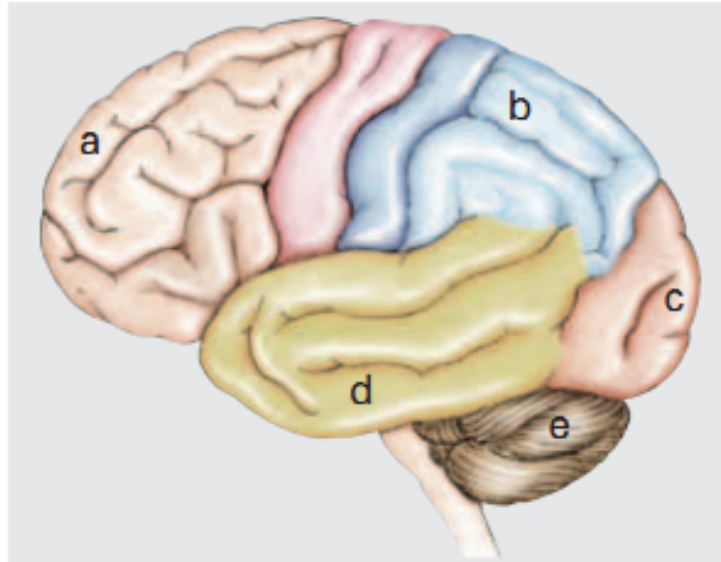
le siège de la raison et de la créativité. Chaque hémisphère (ou moitié) s'occupe d'un côté du corps, le contrôle est croisé : l'hémisphère droit s'occupe du côté gauche du corps et vice versa. On distingue 4 grands lobes à la surface de chaque hémisphère : le lobe frontal, le lobe pariétal, le lobe occipital et le lobe temporal disposés suivant la figure 1.9.

***Le cervelet** : Situé à l'arrière du tronc cérébrale, c'est la seconde partie la plus importante de l'encéphale. Il est chargé de la coordination des mouvements ainsi que du contrôle de l'équilibre et de la posture.

***Le tronc cérébrale** : Le tronc cérébrale relie le cerveau et la moelle épinière. Il contient des centres nerveux chargés de la régulation des fonctions fondamentales involontaires comme le rythme cardiaque, la respiration, la digestion ou la température corporelle. Il joue un rôle essentiel dans la transmission des influx nerveux entre la moelle épinière et les hémisphères cérébraux. Il est également le siège de l'hypophyse. Cette glande produit des hormones qui gèrent une large gamme de fonctions corporelles et à leur tour, stimulent d'autres glandes (thyroïde, ovaires, testicules, etc).

***Le système ventriculaire** : La figure 1.11 illustre Le système ventriculaire qui est constitué d'un ensemble de cavités appelées «ventricules» situées à l'intérieur du cerveau. Les ventricules produisent le liquide céphalorachidien, une substance limpide qui circule autour de la moelle épinière et du cerveau et qui leur tient notamment lieu de coussin protecteur contre les blessures.

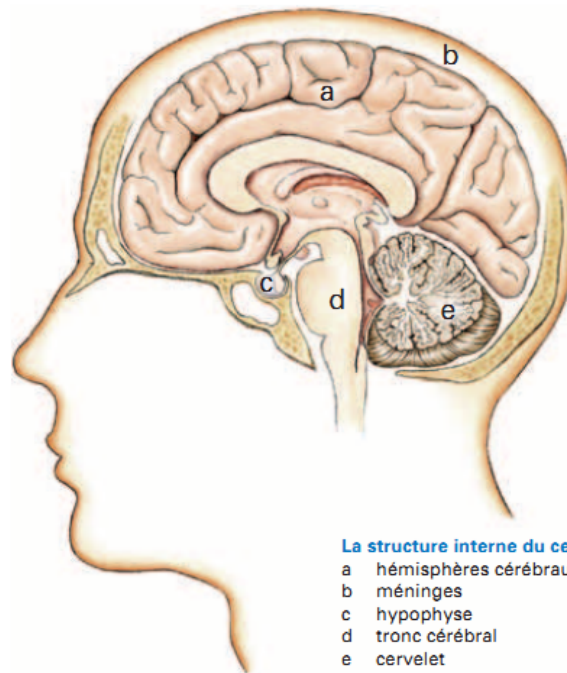
On distingue 2 types de tumeurs : il peut s'agir de tumeurs "spontanées, appelées tumeurs pri-



La structure externe du cerveau (a-d)

- a lobe frontal
- b lobe pariétal
- c lobe occipital
- d lobe temporal
- e cervelet

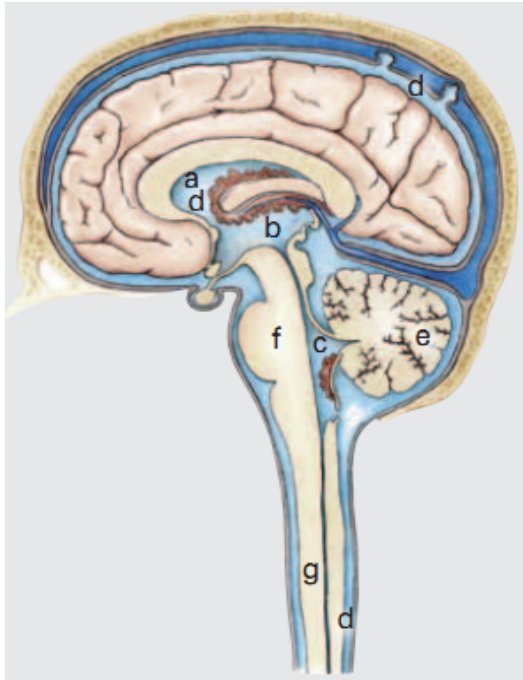
FIGURE 1.9 – La structure externe du cerveau.



La structure interne du cerveau

- a hémisphères cérébraux
- b méninges
- c hypophyse
- d tronc cérébral
- e cervelet

FIGURE 1.10 – La structure interne du cerveau.

**Le système ventriculaire**

- a ventricules latéraux
- b troisième ventricule
- c quatrième ventricule
- d liquide céphalorachidien
- e cervelet
- f tronc cérébral
- g moelle épinière

FIGURE 1.11 – Le système ventriculaire.

Grade	Caractéristiques	Exemples
I	Faible taux de prolifération des cellules cancéreuses et donc faible croissance. Tumeurs non malignes, avec longue survie moyenne et pouvant être totalement soignées par une chirurgie.	Astrocytome pilocytique, méningiome.
II	Possibilité de récurrence et de progression vers un grade supérieur.	Astrocytome diffus, oligodendrogliome, méningiome atypique.
III	Tumeurs malignes avec une différence importante des cellules cancéreuses (anaphase, les cellules semblent "anormales") récurrences fréquentes et croissance rapide.	Astrocytome anaplasique, oligodendrogliome anaplasique.
IV	Idem grade III et avec en sus une néo-angiogenèse et la présence d'un coeur nécrose.	Glioblastome multiforme médulloblastome.

TABLE 1.1 – Grades défini par l’OMS.

maires, ou bien de métastases d’un autre cancer (provenant d’un organe extérieur au cerveau). Le second cas se présente principalement chez des patients atteints d’un cancer en phase terminale. Les tumeurs primaires sont plus rares, mais comptent parmi les tumeurs et cancers les plus agressifs qui existent. Les tumeurs cérébrales primaires les plus courantes sont causées par les cellules gliales et sont donc appelées gliomes. Il s’agit d’au moins 50 des tumeurs cérébrales primaires. Les plupart sont causées par les astrocytes. Ces tumeurs ont la particularité d’être infiltrantes : elles n’ont pas de limites bien définies et envahissent de façon diffuse les tissus voisins. En comparaison des tumeurs de même grade, cette infiltration entraînera une dissémination très rapide de quelques cellules cancéreuses loin de la tumeur, ce qui limite l’efficacité de la chirurgie et augmente les risques de récurrence. la classification de ces tumeurs selon l’OMS est donné par la table 1.1.

Afin de diagnostiquer les cancers, la méthode la plus utilisée est l’IRM (Imagerie par Résonance Magnétique). Cette méthode consiste à exciter les noyaux par résonance magnétique nucléaire et d’observer les temps de relaxation. Les IRM fournissent des images 3D et ont une résolution de l’ordre de 1 à 2 mm pour les plus performantes ainsi que des seuils de détection : des grandeurs physiques trop proches ne pourront pas être distinguées. Les IRM sont aussi très importants dans l’étude des cancers. Les algorithmes issus des modèles présentés dans les sections suivantes reposent sur ces images : Ils permettent de valider un modèle, de modéliser la croissance de la tumeur ainsi que sa décroissance (et ainsi de juger l’efficacité d’un traitement ou son optimisation).

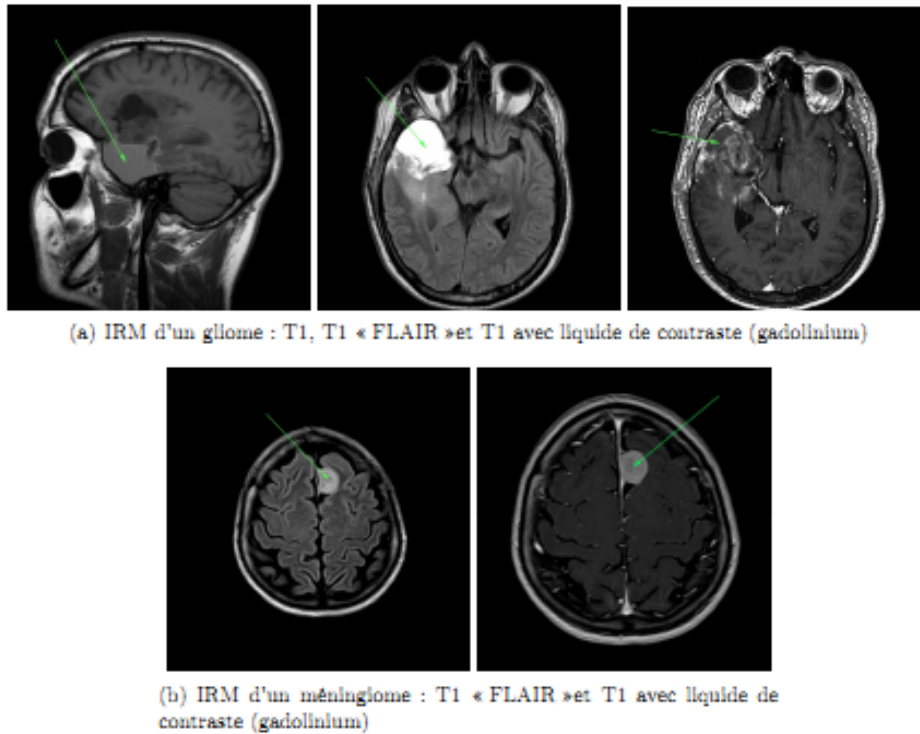


FIGURE 1.12 – IRM de tumeurs cérébrales. La flèche verte sur les images indique la tumeur.

Au sein d'une tumeur, on distingue plusieurs types de cellules. Les cellules migrantes, Les cellules proliférantes qui se divisent sans cesse contrairement aux cellules quiescentes qui ont stoppé leur division, faute de nutriments et d'oxygène. Lorsque la tumeur atteint une taille assez importante, les cellules proliférantes entraînent la mort des cellules situées plus au centre de la tumeur car elles n'ont plus assez d'oxygène pour vivre, c'est l'hypoxie.

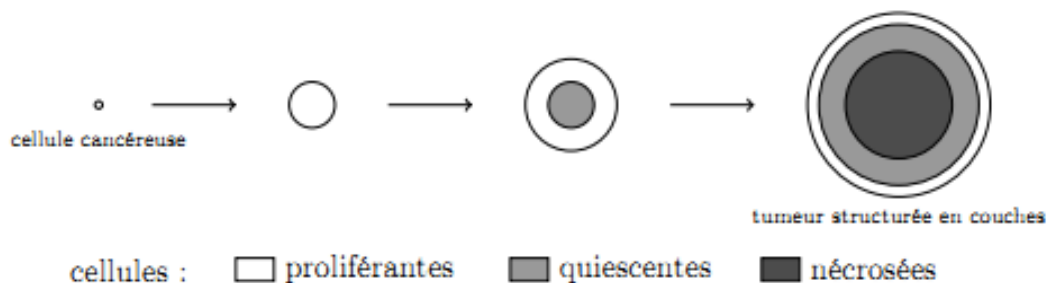


FIGURE 1.13 – Evolution schématique d'un amas de cellules cancéreuses.

MODÈLE MATHÉMATIQUE ET MÉTHODE

ANALYTIQUE

Introduction

La modélisation mathématique peut permettre d'améliorer la compréhension des phénomènes relatifs au cancer grâce à l'explosion de la quantité de données disponibles, aussi bien au niveau expérimental que clinique, avec le développement et l'amélioration des données d'imagerie disponibles (IRM, CT-scan, PET-scan, etc.). L'intérêt de la modélisation au niveau biologique est de pouvoir développer de nouvelles théories biologiques et de les confronter aux données, comme par exemple les cultures de sphéroïdes tumoraux [16-20]. Les premiers modèles qui permettent de modéliser la croissance tumorale sont les modèles basés sur des équations différentielles, les modèles EDO. Les modèles d'équations différentielles permettent de décrire l'évolution temporelle de la masse ou du volume d'une tumeur. Le modèle le plus connu pour modéliser l'évolution du volume d'une tumeur et qui permet d'observer un ralentissement de la croissance tumorale est le modèle de Gompertz. Ce modèle a été développé pour décrire l'évolution d'une population humaine [21], mais il a par exemple été utilisé pour la modélisation de la croissance de la tumeur du sein [22]. Le modèle peut s'écrire sous la forme suivante :

$$\frac{dV}{dt} = a \ln\left(\frac{K}{V}\right), \quad (2.1)$$

où V est le volume de la tumeur, le paramètre K est la taille maximale que peut atteindre la tumeur dans un environnement donné, mais les modèles EDO ne permettent pas d'inclure les effets spatiaux, comme par exemple l'hétérogénéité tumorale. Pour cela, de nombreux modèles spatiaux

ont été développés. Les modèles spatiaux peuvent se distinguer en deux catégories : les modèles discrets et les modèles continus. Les modèles discrets consistent à décrire le comportement des cellules individuellement. Parmi les modèles discrets, nous pouvons distinguer deux sous-familles de modèle : les modèles discrets sur grille et les modèles agent-centrés (exemple : Les modèles d'automates cellulaires, les modèles de Potts cellulaires). Les modèles continus spatiaux sont basés sur des équations aux dérivées partielles (EDP) décrivant l'évolution spatio-temporelle des différentes populations de cellules, en considérant leurs densités, nous pouvons distinguer deux grandes sous familles de modèle : La première famille de modèles est basée sur des équations de réaction-diffusion, ce type de modèle est plutôt adapté aux tumeurs primaires, notamment invasives comme les glioblastomes, La deuxième famille de modèle est basée sur des équations de transport. Ici nous allons nous limiter aux modèles basés sur les équations de réaction- diffusion. La croissance des glioblastomes a d'abord été modélisé au moyen d'une approche continue, qui capture les deux principales caractéristiques des cellules du gliome. La prolifération et la migration [23-25], dans les années 1960 Fisher met au point une EDP qui décrit l'évolution temporelle de la concentration de cellules de gliomes $u(x,t)$ dans l'espace, cette équation est de la forme :

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D\nabla^2 u + \rho u(1 - u). \quad (2.2)$$

Plus tard il sera affiné par Kolmogorov. L'approche de cette modélisation repose sur l'hypothèse que les cellules de glioblastome suivent une marche aléatoire (qui à l'échelle macroscopique correspond à la diffusion des cellules). Récemment, l'examen de cette hypothèse a donné lieu à un certain nombre d'explorations sur la migration non aléatoire, c'est-à-dire où la migration est influencée par des processus biologiques tels que la signalisation cellulaire. Il faut noter que certains chercheurs [26] ont utilisé un modèle basé sur l'individu (IB) pour montrer que l'attraction entre les cellules des glioblastomes est susceptible d'influencer la dynamique de l'invasion tumorale. A partir de cela, ils ont pu décrire de façon succincte l'hypoxie dans les glioblastomes [27]. De plus, ils ont proposé d'automates cellulaires à réseau de treillis dans lequel la commutation entre l'état prolifératif (P) et l'état migratoire (M) est provoquée par un manque d'oxygène [28]. Des résultats de type similaires ont été obtenus par Fedotov et Iomin [29] mais avec un type de modèle différent appelé modèle de marche aléatoire à temps continu. Enfin Lewis et Schmitz ont étudié la relation générale entre la migration et la prolifération des organismes et son impact sur l'étalement de la population en

utilisant les équations de réaction-diffusion. Le modèle qui nous intéresse dans ce travail s'inspire des modèles précédents mais diffère de manière cruciale en ce sens que nous considérons deux sous populations distinctes M (cellules migratrices) et P (cellules proliférantes) avec une commutation stochastique entre eux (comme chez Fedotov et Iomin, Lewis et Schmit) [30]. Nous entamons notre analyse à travers le modèle IB dans lequel les cellules occupent un réseau et obéissent l'exclusion (Deroulers et al) dérivant d'un système d'EDP. Cela permet un traitement analytique du modèle IB qui établit un lien entre les caractéristiques des cellules et le comportement macroscopique du système qui n'avait pas été démontré auparavant.

2.1 Modèle mathématique

Dans l'optique d'étudier la croissance de la tumeur et la relation qui existe entre sa progression et les taux de changement phénotypique nous avons utilisé le modèle constitué des équations suivantes :

$$\frac{\partial p}{\partial t} = D_\alpha(1 - p - m)\frac{\partial^2 p}{\partial x^2} + \alpha p(1 - p - m) - (q_m + \mu)p + q_p m, \quad (2.3)$$

$$\frac{\partial m}{\partial t} = D_v[(1 - p)\frac{\partial^2 m}{\partial x^2} + m\frac{\partial^2 p}{\partial x^2}] - (q_p + \mu)m + q_m p. \quad (2.4)$$

Les termes $p(x, t)$ et $m(x, t)$ sont les densités des cellules en prolifération et des cellules en migration,. q_m et q_p sont les taux de commutation, v et α sont respectivement les taux de motilité et de prolifération et μ le taux d'apoptose. Ces équations sont les équations de réaction-diffusion. Dans l'équation (2.2) le premier terme est un terme de diffusion et le second terme est un terme de croissance logistique. Les termes restants sont dû à la commutation entres les sous populations et à l'apoptose. Dans l'équation(2.3) le premier terme est également un terme de diffusion dépendant de la densité et le second terme contient dérive des deux espèces. Les constantes de diffusion $D_\alpha = \frac{\alpha}{2}$ et $D_v = \frac{v}{2}$ et le taux de prolifération peuvent être déterminé à partir des données d'imageries par résonance magnétique (IRM) obtenues au cours du temps chez des patients réels et il a été démontré que leurs valeurs ont un pouvoir pronostique. Ces équations présentent des solutions invasives qui sont des ondes mobiles influencées fortement par les taux de commutation [31]. Pour étudier cela nous avons résolu analytiquement notre système d'équations (par la méthode des instabilité

des ondes) afin d'évaluer l'allure de l'évolution de la vitesse de propagation du cancer dans une gamme de valeurs de paramètres. Au niveau cellulaire, la progression d'un glioblastome dépend de l'équilibre entre la division cellulaire (prolifération) et le mouvement cellulaire (migration). Ce modèle suppose que chaque cellule dans une tumeur glioblastome réside dans l'un des deux états : prolifération ou migration. les paramètres du modèle ont une influence majeure sur la vitesse des ondes invasives.

2.2 Méthode analytique

Cette étude est menée en vue de rechercher la solution analytique (la vitesse d'évolution de la tumeur) de ces deux équations décrites plus haut par une méthode d'instabilité des ondes : à partir du système d'équations, nous étudions la dynamique de notre système afin de relever la condition d'instabilité des ondes qui nous permettra d'aboutir ainsi à la solution analytique [32]. Pour cela nous choisissons L'ansatz donné par : $z = x - ct$ ainsi $P = P(z)$ et $M = M(z)$

$$\frac{\partial p(z)}{\partial t} = -c \frac{\partial p(z)}{\partial z} = -c\dot{P}.$$

En posant

$$\begin{aligned} f(p, m) &= \alpha P(1 - p - m) - (q_m + \mu)p + q_p m, \\ g(p, m) &= q_p m - (q_p + \mu)m. \end{aligned} \tag{2.5}$$

On obtient :

$$c\dot{P} + f(p, m) = 0, \tag{2.6}$$

$$c\dot{M} + D_v[(1 - p)\ddot{M} + M\ddot{P}] + g(p, m) = 0. \tag{2.7}$$

Dans l'optique de déterminer le jacobien nous allons poser.

$$Q = \dot{P},$$

et

$$N = \dot{M},$$

Ce qui conduit à :

$$cQ + f(p, m) = 0 \Leftrightarrow Q = -\frac{f(p, m)}{c}, \quad (2.8)$$

ainsi

$$\dot{Q} = -\frac{1}{c} \left(\frac{\partial f}{\partial P} \frac{dp}{dz} + \frac{\partial f}{\partial m} \frac{dm}{dz} \right) = -\frac{1}{c} \left(\frac{\partial f}{\partial p} Q + \frac{\partial f}{\partial m} N \right).$$

$$\dot{P} = Q,$$

$$\dot{M} = N,$$

$$\dot{Q} = -\frac{1}{c} \left(\frac{\partial f}{\partial p} Q + \frac{\partial f}{\partial m} N \right), \quad (2.9)$$

$$\dot{N} = \frac{1}{D_v(1-p)} [-cN + D_v M \dot{Q} - g(p, m)].$$

Dans le but de simplifier les calcul en réduisant la dimension de notre système nous allons utiliser la relation 2.8, nous aurons maintenant : $-cQ = f(P, M) = \alpha P(1 - P - M) - (q_m + \mu)P + q_p M$, ce qui implique que :

$\alpha P^2 + (\alpha M + q_m + \mu)P - q_p M - cQ = 0$. Linéarisons cette équation afin d'évaluer la dynamique de notre système à l'origine façon suivante :

$$P = P^* = \frac{q_p M + cQ}{q_m + \mu - \alpha}. \quad (2.10)$$

Notre système se réduit donc en un système en trois dimensions :

$$\dot{M} = N,$$

$$\dot{Q} = -\frac{1}{c} ((\alpha - q_m - \mu)Q + q_p N),$$

$$\dot{N} = \frac{q_m + \mu - \alpha}{q_m + \mu - \alpha - q_p M - cQ} \left(-cN + \frac{D_v M}{c} ((\alpha - q_m - \mu)Q + q_p N) + (q_p + \mu)M - q_m \frac{q_p M + cQ}{q_m + \mu - \alpha} \right). \quad (2.11)$$

Dans le but de simplifier notre analyse, nous supposons : $\mu \ll \alpha$. Notre système 2.11 a deux points stables, l'un étant triviale $(M, Q, N) = (0, 0, 0)$ et l'autre non trivial, $(M, Q, N) = \left(\frac{q_m}{q_m + q_p}, 0, 0 \right)$. La

dynamique de notre système est donnée par :

$$\begin{pmatrix} 0 & 0 & 1 \\ 0 & \frac{q_m - \alpha + \mu}{c} & \frac{-q_p}{c} \\ \frac{1}{D_v} \left(\frac{q_p - q_m q_p}{(q_m - \alpha +)} \right) & \frac{-q_m c}{(D_v (q_m - \alpha +))} & \frac{-D_v}{c} \end{pmatrix}, \quad (2.12)$$

le polynôme caractéristique qui en résulte est :

$$P(\lambda) = \lambda^3 - \left(\frac{q_m - \alpha +}{c} - \frac{c}{D_v} \right) \lambda^2 - D_v^{-1} (q_m - q_p - \alpha +) \lambda - \frac{\alpha q_p}{D_v c}, \quad (2.13)$$

le discriminant est donné par l'expression : $\Delta = 18abcd - 4b^3d + b^2c^2 - 4ac^3 - 27a^2d^2$.

Intéressons nous au cas où toutes les valeurs propres sont réelles c'est-à-dire $\Delta = 0$

Ayant posé $A = q_m - \alpha + \mu$ et $E = q_m + q_p - \alpha + \mu$ le calcul du discriminant donne :

$$\Delta = -4A^3 \alpha q_p \frac{1}{c^4 D_v} + (A^4 E^2 - 18AE \alpha q_p - 27\alpha^2 q_p^2 + 12A^2 \alpha q_p) \frac{1}{c^2 D_v^2} + (4E^3 + 18E \alpha q_p - 12A \alpha q_p - 2AE^2) \frac{1}{D_v^3}. \quad (2.14)$$

En multipliant tout le discriminant par c^4 et en posant $s = c^2$ et en le minimisant on obtient :

$$-4A^3 \alpha q_p \frac{1}{D_v} + (A^4 E^2 - 18AE \alpha q_p - 27\alpha^2 q_p^2 + 12A^2 \alpha q_p) \frac{s}{D_v^2} + (4E^3 + 18E \alpha q_p - 12A \alpha q_p - 2AE^2) \frac{s^2}{D_v^3} = 0. \quad (2.15)$$

En posant $J = 2(4E^3 + 18E \alpha q_p - 12A \alpha q_p - 2AE^2)$,

$I = 16A^3 \alpha q_p J$ et

$K = (A^4 E^2 - 18AE \alpha q_p - 27\alpha^2 q_p^2 + 12A^2 \alpha q_p)$,

Les solutions de $\Delta(c)$ sont : $s = \pm D_v \frac{\sqrt{K^2 + I - K}}{J}$, par conséquent :

$$c = \sqrt{D_v \frac{\sqrt{K^2 + I - K}}{J}}. \quad (2.16)$$

Conclusion

Le chapitre suivant est consacré aux résultats et discussions, de façon précise, nous approfondissons nos résultats analytiques en présentant les différentes courbes d'évolution de la vitesse de l'onde en fonction des paramètres du modèle.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

Introduction

Ce chapitre met en exergue l'impact des différents paramètres du système sur la solution analytique, les différents profils de la solution obtenu en considérant différentes valeurs de ses paramètres et des interprétations biologiques y relatives.

3.1 L'impact des différents paramètres du système sur la solution analytique

Les paramètres du système sus-cités étant présents dans l'expression de la vitesse de l'onde, nous mettons ici en exergue l'influence de ces paramètres sur l'évolution de la tumeur, notamment dans la figure 3.1 où nous avons l'évolution de la vitesse du cancer en fonction du taux d'apoptose, la figure 3.2 où nous avons l'évolution de la vitesse du cancer en fonction du taux de prolifération et enfin la figure 3.3 où nous avons l'évolution vitesse du cancer en fonction du taux de migration. A travers ces figures nous observons que la croissance du taux d'apoptose est inversement proportionnelle à la vitesse d'évolution du cancer (figure 3.1) et proportionnelle au taux de migration et prolifération α et v (figures 3.2 et 3.3).

3.2 Implications biologiques

Au vue de ces figures nous observons que la croissance du taux d'apoptose est inversement proportionnelle à la vitesse d'évolution du cancer et proportionnelle au taux de migration et prolifération α et v . La vitesse d'évolution de la tumeur s'évaluant à partir des cellules de l'interface

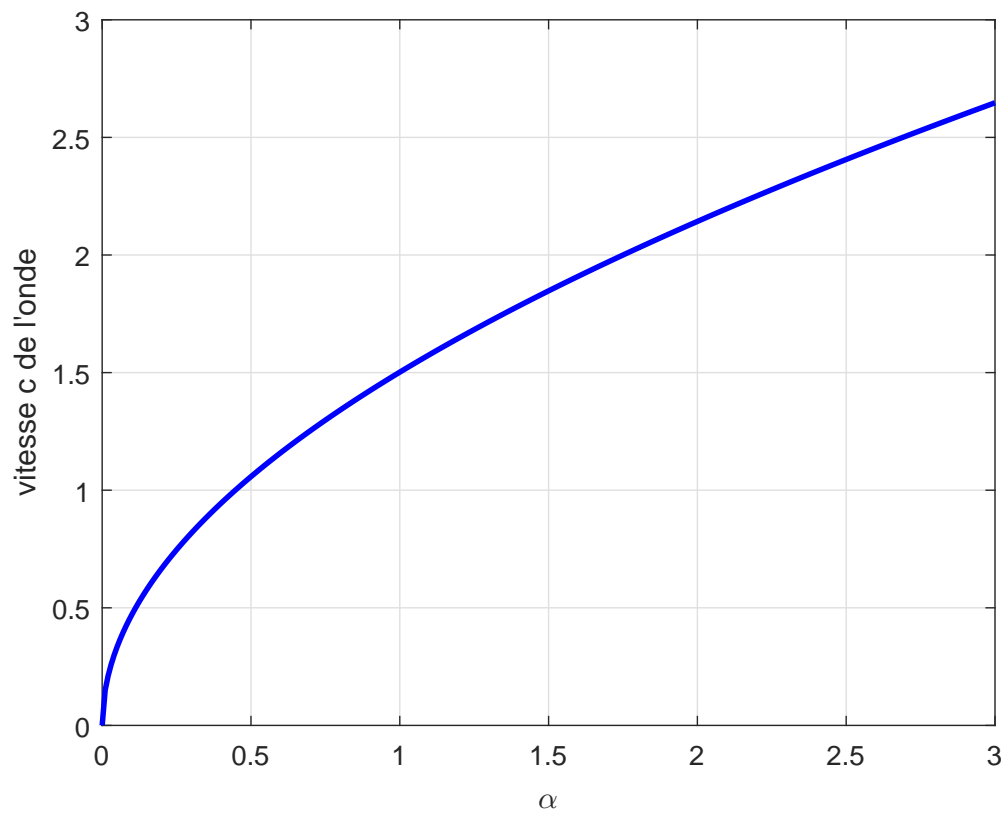


FIGURE 3.1 – Représentation de la vitesse de l'onde traduisant l'évolution des cellules tumorales en fonction du taux de prolifération avec pour paramètres $q_p = 20$, $v = 5$, $q_m = 10$, $\mu = 0.001$.

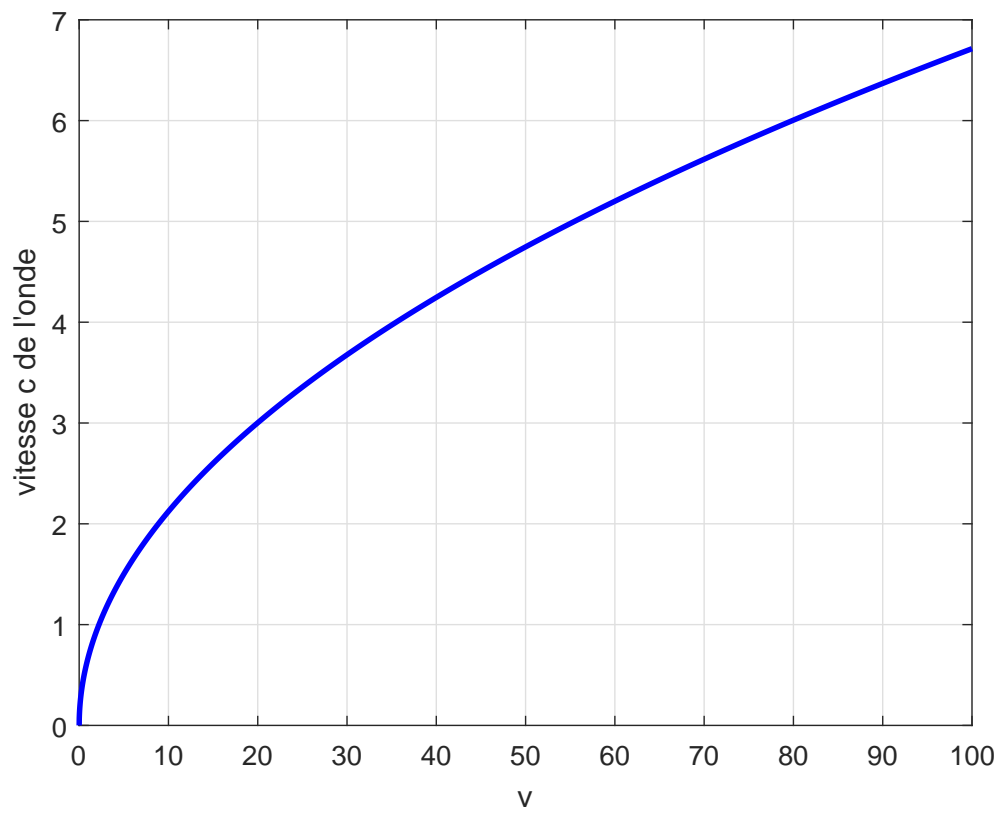


FIGURE 3.2 – Représentation de la vitesse de l'onde en fonction du taux de migration avec les paramètres $q_p = 20$, $v = 5$, $q_m = 10$, $\alpha = 0.999$, $\mu = 0.001$.

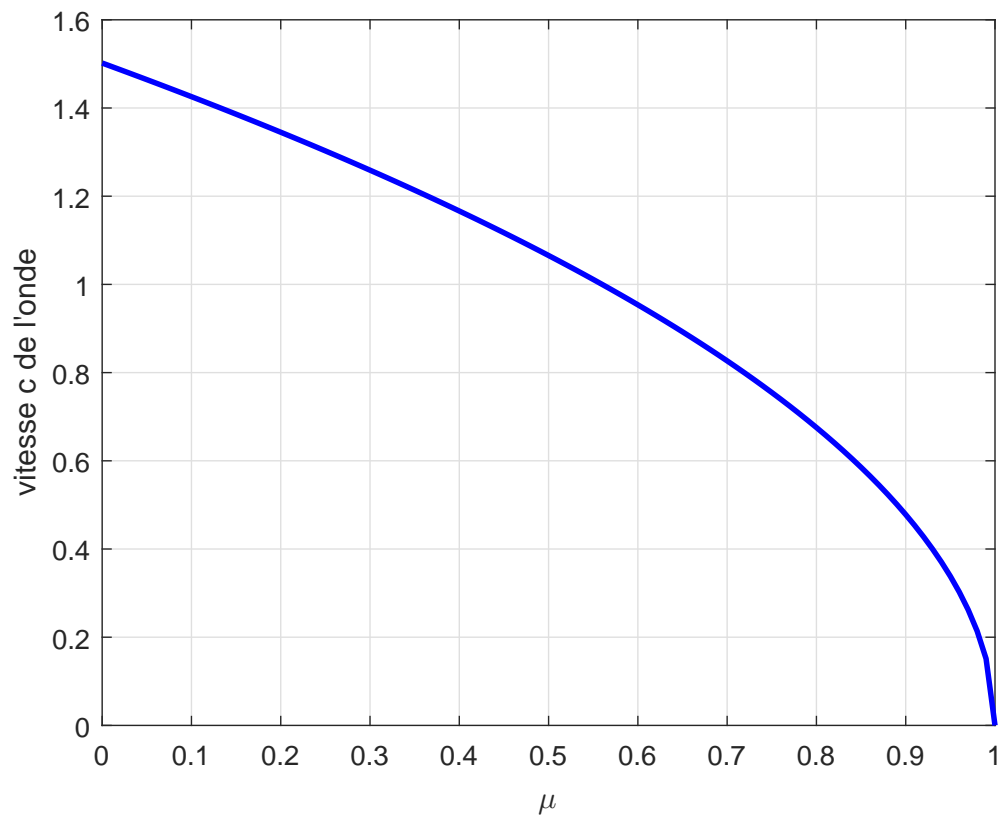


FIGURE 3.3 – Représentation de la vitesse de l'onde en fonction du taux d'apoptose avec les paramètres suivant : $\alpha = 0.999$, $v = 5$, $q_p = 20$, $q_m = 10$.

de la tumeur, il convient de dire que plus les cellules cancéreuses se divisent et se déplacent plus le cancer évolue. Il faut aussi ajouter que plus les cellules cancéreuses auront tendance à programmer leur propre mort par le phénomène d'apoptose plus la vitesse du cancer diminuera.

Conclusion

Tous ces graphes montrent suffisamment l'influence des paramètres (α , v et μ) du modèle mathématique sur l'évolution du cancer et par la suite ressortent donc les facteurs clés qui peuvent être prises en considération dans l'optique de ralentir ce phénomène.

IMPLICATION PÉDAGOGIQUE SUR LE SYSTÈME D'ENSEIGNEMENT ET APPRENTISSAGE

Dans les chapitres précédents, nous avons étudié l'influence des paramètres d'un modèle mathématique sur la vitesse de croissance d'une tumeur cérébrale. Par ailleurs le cancer fait parti des conséquences des mutations génétiques abordées au secondaire. Vu les pronostiques y relatifs sur le taux de mortalité, une sensibilisation s'impose à toute les couches de la société, étant donné l'implication de l'homme dans les causes du développement de cette maladie. Il a été mentionné dans les rapports que l'homme par ces actes contribue au développement de cette maladie par conséquent à la modifications de l'ADN. Les agents mutagènes sont à cet effets : chimiques tels que le benzopyrène, présent dans la fumée de cigarette, le trichloréthylène, utilisé comme solvant dans les pressings...

Relativement au système d'enseignement, il faut souligner que : L'enseignement est de nos jours l'un des métiers les plus nobles car il participe à sa manière à la reconstruction d'une société plus consciente. Se trouvant dans ce maillage, l'enseignant a donc certaines responsabilités, non seulement celles d'éduquer mais aussi, d'aider les apprenants à mieux comprendre leur environnement et à interpréter les phénomènes qu'ils observent autour d'eux. Étant à proximité des élèves, il devrait au delà de les considérer comme seuls cibles, les considérer également comme relayeur des méthodes préventives et des conditions cliniques qui feront l'objet de ses enseignements. En effet il sera question pour l'enseignant ici présenter les causes dû à l'action de l'homme, les manifestations de la maladie, le développement en s'appuyant sur les paramètres physiques (la vitesse de croissance de la tumeur en fonction du taux d'apoptose, du taux de prolifération, du taux de migration), les conséquences (la mort, impossibilité de travailler...), les méthodes préventives et d'éventuels traitements qui existe en cas de maladie. Cette approche contribuera non seulement à éduquer la

société en générale mais aussi à éveiller les apprenants.

En générale dans notre contexte beaucoup n'ont pas une culture scientifique et leur comportement en société n'est pas très différent d'un profane quand il s'agit de régler un problème concret qui fait parfois appel aux notions acquises en classe car ne sachant pas faire un parallélisme entre les théories apprises et les problèmes concrets. Un cours bien élaboré sur les tumeurs cérébrales par exemple peut influencé l'apprenant et lui permettre de mieux comprendre et de se servir de ces notions pour résoudre des situations de la vie courante car au delà de considérer ceci comme une simple leçon, les élèves devront s'approprier des méthodes préventives sus indiquée et partager au maximum à ceux qui n'ont pas la possibilité de prendre part à ces enseignements, d'autant plus que les méthodes de traitements mis sur pieds jusqu'ici n'ont pas une totale fiabilité.

Conclusion générale et Perspectives

Il était question pour nous d'évaluer l'influence des paramètres d'un modèle mathématique sur la vitesse d'invasion des cellules cancéreuses. Pour ce faire, nous sommes progressivement partis des causes du cancer (les causes donc l'homme en ait le principale instigateur), les caractéristiques, l'évolution (par la mise en exergue de la cancerogenèse, la tumorigenèse et des étapes de croissance) pour arriver à l'évaluation de ces paramètres proprement dite qui sont les taux de migration, de prolifération et d'apoptose. Les résultats obtenus font état de ce que la vitesse d'évolution du cancer est proportionnelle au taux de prolifération, au taux de migration et inversement proportionnelle au taux d'apoptose. Il apparait clairement qu'il serait utile de mettre sur pieds des mécanismes favorisant l'atténuation des taux de prolifération et de migration des cellules cancéreuses et l'augmentation du taux l'apoptose afin de maitriser l'évolution de la maladie. Au vue de ces résultats il est impératif d'interpeller et de sensibiliser les couches vulnérables. L'enseignant étant un maillon fort dans le processus d'éveil et de rationalisation de la société, est le mieux placé ici dans le programme de sensibilisation et même de vulgarisation des informations relatives au cancer soit : les causes, les conséquences, les précautions à prendre en cas de maladie révélée. Les élèves quant à eux devraient au dela de considérer ceci comme une simple leçon relayer l'information dans leur entourage. Vu les prévisions sur le nombre grandissant des victimes dans les deux prochaines décennies nous trouvons important de transgresser le cadre des enseignements et de sensibiliser d'avantage à travers les médias. Il serait intéressant de voir plus tard l'influence des autres paramètres du modèle mathématique (les taux de commutation q_m et q_p) sur la vitesse de croissance de la tumeur et revoir ces résultats avec un ordre fractionnaire (la sous-diffusion et de la super-diffusion).

Bibliographie

- [1] S. Pain, *New Scientist*, The pharaons pharmacists, 40-43, 11(3), 2007.
- [2] F. Jacob, *La logique du vivant : une histoire de l'hérédité*, Editions Gallimard , 34-2, 22(5), 1970.
- [3] P. Gerlee and S. Nelander, *Mathematical Biosciences*, Travelling wave analysis of a mathematical model of glioblastoma growth, 75-81, 276(6), 2016.
- [4] C. Kardinal and J. Yarbrow, *Semin Oncol*, A conceptual History of Cancer, 396-408, 6(4), 1979.
- [5] M. Bariet and C. Coury, *Histoire des sciences, Histoire de la médecine*, 1978.
- [6] C. Tomasetti and B. Vogelstein, *Science*, Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions, 78-81, 347(6217), 2015
- [7] K. Jacobs et al, *Genet Epidemiol*, Next generation analytic tools for large scale genetic epidemiology studies of complex diseases, 22-35, 36(1), 2012.
- [8] J. Folkman, *Annu Rev Med*, Angiogenesis, 1-18, 57, (2006).
- [9] P. Carmeliet and R. Jain, *Nature*, Angiogenesis in cancer and other diseases, 249-57, 407(6801), 2000.
- [10] N. Mantzaris et al, *Annu Rev Biomed eng*, Mathematical modeling of tumor-induced angiogenesis, 233-57, 8, 2004.
- [11] A. Jemal et al, *CA Cancer J Clin*, Global cancer statistics, 394-424, 68(6), 2011.
- [12] H. Ohgaki and P. Kleihues, *Cancer Sci*, Genetical alterations and signal in gpathways in the evolution of gliomas, 2235-41, 100(12), 2009.
- [13] P. Carmeliet et al, *Nature*, Role of HIF-1 α in hypoxia-mediated apoptosis, cell proliferation and tumour angiogenesis, 485-90, 394(6692), 1998 .
- [14] R. Kalluri, *Nat Rev Cancer* 3, Basement membranes : structure, assembly and role in tumor

angiogenesis, 422-33, 3(6), (2003).

- [15] Bergers et al, *Genome Biol, Genetic Resources and Crop Evolution*, 1573-5109, 33(1), 2003.
- [16] J. Casciari et al, *Cell Proliferation, Mathematical modelling of microenvironment and growth in EMT6/Ro multicellular tumour spheroids*, 1365-2184, 25(1), 1992 .
- [17] E. Khain et al, *Phys Rev E, Migration of adhesive glioma cells : Front propagation and fingering*, 011904.1-011904.8, 86(1), 2012.
- [18] K. Swanson et al, *Cancer Research, Quantifying the role of angiogenesis in malignant progression of gliomas : In silico modeling integrates imaging and histology*, 7366-75, 71(24), (2011).
- [19] D. Hanahan and R. Weinberg, *Cell, Cell Hallmarks of cancer : the next generation*, 646-7, 144(5), 2011.
- [20] G. Gupta and J. Massagué, *Cell, Cancer metastasis : building a framework*, 679-95, 127(4) 2006.
- [21] P. Tracqui et al, *Cell Proliferation, A mathematical model of glioma growth : the effect of chemotherapy on spatio-temporal growth*, 17-31, 28(1), 1995.
- [22] D. Woodward et al, *Cell Proliferation, A mathematical model of glioma growth : the effect of extent of surgical resection*, 269-88, 29(6), 1996.
- [23] D. Hanahan and J. Folkman, *Cell, Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis*, 353-64, 86(3), 1996.
- [24] N. Ferrara, *Nat Rev Cancer, VEGF and the quest for tumour angiogenesis factors*, 795-803, 2(10), 2002.
- [25] H. Ohgaki and P. Kleihues, *Cancer Science, Genetic alterations and signal in path ways in the evolution of gliomas*, 2235-41, 100(12), 2009.
- [26] M. Aubert et al, *J R Soc Interface, A model for glioma cell migration on collagen and astrocytes*, 75-83, 5(8), 2008.
- [27] E. Khain et al, *Phys Rev E, Collective behavior of brain tumor cells : The role of hypoxia*, 1-10, 83(3), 2011.
- [28] H. Hatzikirou et al, *Math Med Biol, Deutsch A 'Go or Grow' : the key to the emergence of invasion in tumour progression*, 49-65, 29(1), 2010.
- [29] S. Fedotov and A. Iomin, *Phys Rev E, A Probabilistic approach to a proliferation and migration dichotomy in tumor cell invasion*, 1-9, 77(3), 2008.

- [30] D. Drasdo and S. Höhme, *Phys Biol*, A single-cell-based model of tumor growth in vitro : monolayers and spheroids, 133-47, 2(3), 2005.
- [31] D. Loessner et al, *Integr Biol(Camb)*, Growth of conned cancer spheroids : a combined experimental and mathematical modelling approach, 597-605, 5(3), 2013.
- [32] G. Schaller and M. Meyer-Hermann, *Phys Rev E*, Multicellular tumor spheroid in an o-lattice Voronoi-Delaunay cell model, 30-15, 71(5), 2005.