

Modélisation et analyse mathématique de la croissance métastatique sous contrôle angiogénique.

Sébastien Benzekry

LATP, Université de Provence.
Laboratoire de Pharmacocinétique UMR MD3.
Marseille

Thèse sous la direction de D. Barbolosi, A. Benabdallah et F. Hubert.

Séminaire Maths-Bio de Lyon. 6 Mai 2010

Plan

1 Modélisation

- Le cancer
- Le modèle EDO de croissance tumorale sous contrôle angiogénique
- Evolution de la densité de métastases : équation de renouvellement

2 Analyse théorique

- Existence, unicité et régularité des solutions
- Comportement qualitatif

3 Simulation numérique

- Passage à la limite 2D-1D
- Simulations

4 Conclusion

1 Modélisation

- Le cancer

- Le modèle EDO de croissance tumorale sous contrôle angiogénique
- Evolution de la densité de métastases : équation de renouvellement

2 Analyse théorique

- Existence, unicité et régularité des solutions
- Comportement qualitatif

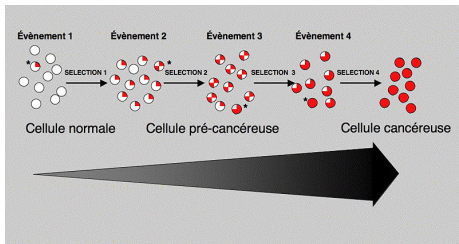
3 Simulation numérique

- Passage à la limite 2D-1D
- Simulations

4 Conclusion

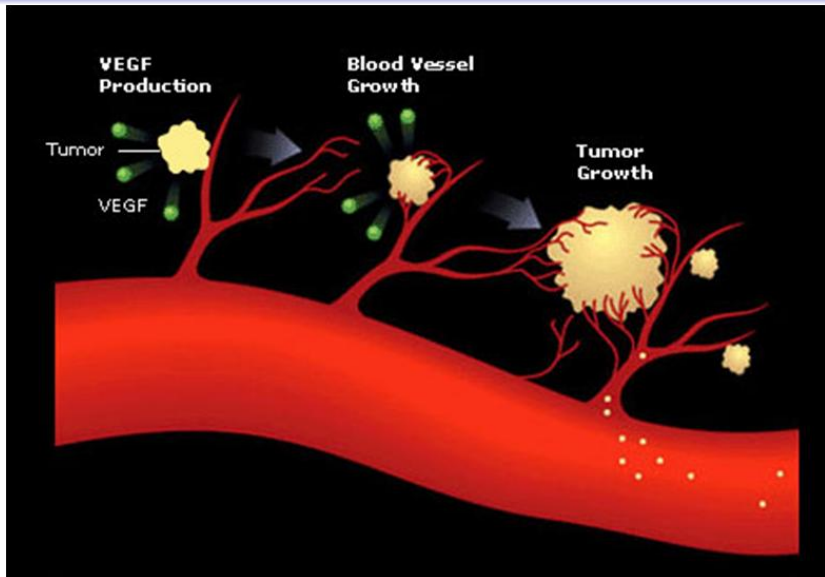
Définition (Wikipedia)

*Le cancer est une maladie caractérisée par une **prolifération cellulaire** anormalement importante au sein d'un tissu normal de l'organisme, de telle manière que la survie de ce dernier est menacée. Ces cellules dérivent toutes d'un même clone, cellule initiatrice du cancer qui a acquis certaines caractéristiques lui permettant de se diviser indéfiniment. Au cours de l'évolution de la maladie, certaines cellules peuvent migrer de leur lieu de production et former des **métastases**.*



- Première cause de mortalité en France.
- Assez mal traité : 52 % de survie à 5 ans tous cancers confondus.

L'angiogénèse



Objectifs du modèle

- Établir un **outil de prédiction**.

Objectifs du modèle

- Établir un **outil de prédiction**.
- Prédire l'évolution du nombre de **métastases**, notamment celles qui ne sont **pas visibles** à l'imagerie (taille $\leq 10^8$ cellules), en prenant en compte le **processus angiogénique**.

Objectifs du modèle

- Établir un **outil de prédiction**.
- Prédire l'évolution du nombre de **métastases**, notamment celles qui ne sont **pas visibles** à l'imagerie (taille $\leq 10^8$ cellules), en prenant en compte le **processus angiogénique**.
- Prendre en compte l'effet des traitements cytotoxiques et cytostatiques dans le but d'**optimiser les protocoles d'administration**.

Objectifs du modèle

- Établir un **outil de prédiction**.
- Prédire l'évolution du nombre de **métastases**, notamment celles qui ne sont **pas visibles** à l'imagerie (taille $\leq 10^8$ cellules), en prenant en compte le **processus angiogénique**.
- Prendre en compte l'effet des traitements cytotoxiques et cytostatiques dans le but d'**optimiser les protocoles d'administration**.
- Décrire certains effets paroxystiques des anti-angiogéniques : **Ebos et al., Accelerated metastasis after short-term treatment with a potent inhibitor of tumor angiogenesis, Cancer Cell, 2009.**

Modèle existant Thèse Verga, 2009

- Développement dans Barbolosi et al., 2009 et Devys et al., 2009 d'un modèle issu de Iwata et al., 2000 permettant de définir un **index métastatique**, à partir de $\rho(t, x)$ densité de métastases à l'instant t de taille x .
- ρ est solution d'une équation de transport avec condition aux limites non-locale.
- Outil de prédiction du nombre de métastases de taille comprise entre x_1 et x_2 :

$$IM_{x_1}^{x_2}(t) = \int_{x_1}^{x_2} \rho(t, \cdot) dx.$$

⇒ Élément d'appréciation pouvant compléter le diagnostic.

Validation [Barbolosi et al., 2010](#)

- Ce modèle dépend de **quatre paramètres** !
- Comparaison du modèle avec une étude rétrospective portant sur le risque de métastases en fonction de la taille de la tumeur initiale x_0 , concernant 2648 patientes atteintes d'un cancer du sein ([Tubiana et al., 1984](#)).

Tailles initiales	Pourcentages calculés (in silico)	Pourcentages observés
1.5 – 2.5 cm	25.6%	25%
4.5 – 5.5 cm	67.25%	65%
6.6 – 7.5 cm	79.5%	78%
9.5 – 10.5 cm	84%	85%

Validation **Barbolosi et al., 2010**

- Ce modèle dépend de **quatre paramètres** !
- Comparaison du modèle avec une étude rétrospective portant sur le risque de métastases en fonction de la taille de la tumeur initiale x_0 , concernant 2648 patientes atteintes d'un cancer du sein (**Tubiana et al., 1984**).

Tailles initiales	Pourcentages calculés (in silico)	Pourcentages observés
1.5 – 2.5 cm	25.6%	25%
4.5 – 5.5 cm	67.25%	65%
6.6 – 7.5 cm	79.5%	78%
9.5 – 10.5 cm	84%	85%

- Ce modèle **ne prend pas en compte l'angiogénèse** \Rightarrow on le couple avec un modèle de croissance tumorale incluant l'angiogénèse de **Folkman et al., 1999**.

1 Modélisation

- Le cancer
- Le modèle EDO de croissance tumorale sous contrôle angiogénique
- Evolution de la densité de métastases : équation de renouvellement

2 Analyse théorique

- Existence, unicité et régularité des solutions
- Comportement qualitatif

3 Simulation numérique

- Passage à la limite 2D-1D
- Simulations

4 Conclusion

Modèle EDO de croissance tumorale sous contrôle angiogénique

Folkman et al., *Cancer Research* 1999.

Croissance **gompertzienne**

x = Taille de la tumeur

$$\frac{dx}{dt} = ax \ln\left(\frac{\theta}{x}\right)$$

Le modèle EDO de croissance tumorale sous contrôle angiogénique

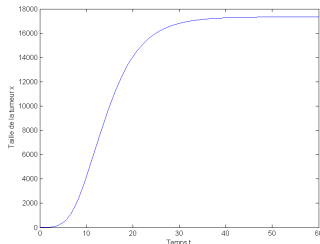
Modèle EDO de croissance tumorale sous contrôle angiogénique

Folkman et al., *Cancer Research* 1999.

Croissance **gompertzienne**

x = Taille de la tumeur

$$\frac{dx}{dt} = ax \ln\left(\frac{\theta}{x}\right)$$



Modèle EDO de croissance tumorale sous contrôle angiogénique

Folkman et al., *Cancer Research* 1999.

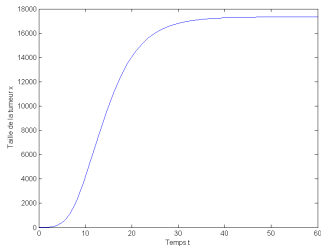
Croissance **gompertzienne**

x = Taille de la tumeur

$$\frac{dx}{dt} = ax \ln\left(\frac{\theta}{x}\right)$$

Considérer θ comme une variable :
la **capacité angiogénique**

$$\frac{d\theta}{dt} =$$



Modèle EDO de croissance tumorale sous contrôle angiogénique

Folkman et al., *Cancer Research* 1999.

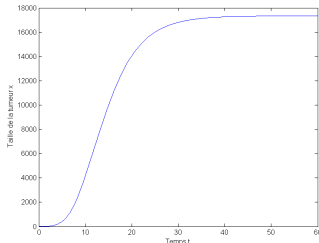
Croissance **gompertzienne**

x = Taille de la tumeur

$$\frac{dx}{dt} = ax \ln\left(\frac{\theta}{x}\right)$$

Considérer θ comme une variable :
la **capacité angiogénique**

$$\frac{d\theta}{dt} = \underbrace{cx}_{\text{Stimulation par la tumeur}}$$



Modèle EDO de croissance tumorale sous contrôle angiogénique

Folkman et al., *Cancer Research* 1999.

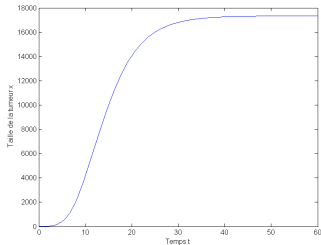
Croissance **gompertzienne**

x = Taille de la tumeur

$$\frac{dx}{dt} = ax \ln\left(\frac{\theta}{x}\right)$$

Considérer θ comme une variable :
la **capacité angiogénique**

$$\frac{d\theta}{dt} = \underbrace{cx}_{\text{Stimulation par la tumeur}} - \underbrace{dx^{\frac{2}{3}}\theta}_{\text{Inhibition}}$$



Modèle EDO de croissance tumorale sous contrôle angiogénique

Folkman et al., *Cancer Research* 1999.

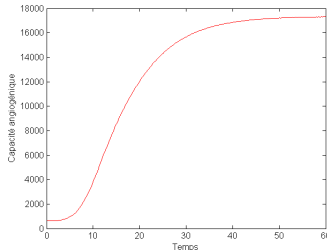
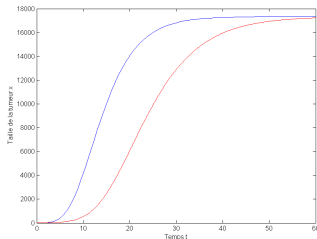
Croissance **gompertzienne**

x = Taille de la tumeur

$$\frac{dx}{dt} = ax \ln\left(\frac{\theta}{x}\right)$$

Considérer θ comme une variable :
la **capacité angiogénique**

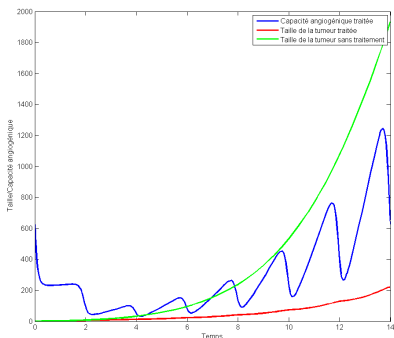
$$\frac{d\theta}{dt} = \underbrace{cx}_{\text{Stimulation par la tumeur}} - \underbrace{dx^{\frac{2}{3}}\theta}_{\text{Inhibition}}$$



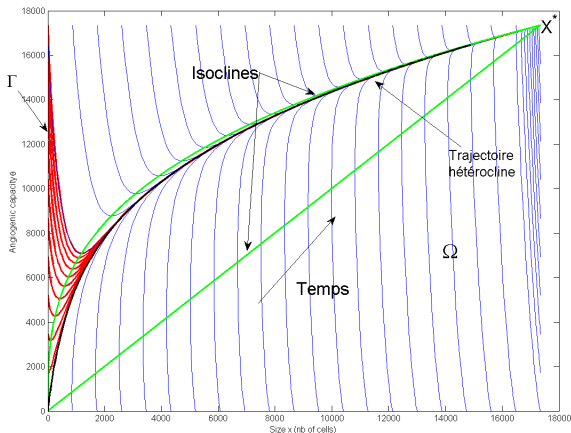
Prise en compte des anti-angiogéniques.

Intérêt de ce modèle = prendre en compte l'effet d'un traitement
anti-angiogénique (données souris).

$$\frac{d\theta}{dt} = cx - dx^{\frac{2}{3}}\theta - e\gamma(t)\theta$$



Plan de phase du système d'EDO



$$\Omega = \left] 1, \left(\frac{c}{d}\right)^{\frac{3}{2}} \right[$$

$$G(x, \theta) = \begin{pmatrix} ax \ln\left(\frac{\theta}{x}\right) \\ cx - d\theta x^{\frac{3}{2}} \end{pmatrix}$$

$$\frac{dX}{dt} = G(X)$$

Convergence vers un point d'équilibre $X^* = \left(\left(\frac{c}{d}\right)^{\frac{2}{3}}, \left(\frac{c}{d}\right)^{\frac{3}{2}} \right)$. Etude dans **Gandolfi et al., 2004.**

1 Modélisation

- Le cancer
- Le modèle EDO de croissance tumorale sous contrôle angiogénique
- Evolution de la densité de métastases : équation de renouvellement

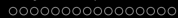
2 Analyse théorique

- Existence, unicité et régularité des solutions
- Comportement qualitatif

3 Simulation numérique

- Passage à la limite 2D-1D
- Simulations

4 Conclusion



Tumeur primitive et métastases évoluent selon le modèle **Folkman**.

Tumeur primitive et métastases évoluent selon le modèle **Folkman**.

Population des métastases, structurée en taille x et en capacité angiogénique θ dans Ω , représentée par une **densité** $\rho \in L^1(\Omega)$.

$$\text{Nombre de méta avec } (x, \theta) \in \omega \subset \Omega \text{ à } t = \int_{\omega} \rho(t, x, \theta) dx d\theta$$

Tumeur primitive et métastases évoluent selon le modèle **Folkman**.

Population des métastases, structurée en taille x et en capacité angiogénique θ dans Ω , représentée par une **densité** $\rho \in L^1(\Omega)$.

$$\text{Nombre de méta avec } (x, \theta) \in \omega \subset \Omega \text{ à } t = \int_{\omega} \rho(t, x, \theta) dx d\theta$$

La **conservation** du nombre de métastases implique que cette densité est **transportée par le champ de vitesse G**

$$\partial_t \rho + \operatorname{div}(\rho G) = 0$$

Tumeur primitive et métastases évoluent selon le modèle **Folkman**.

Population des métastases, structurée en taille x et en capacité angiogénique θ dans Ω , représentée par une **densité** $\rho \in L^1(\Omega)$.

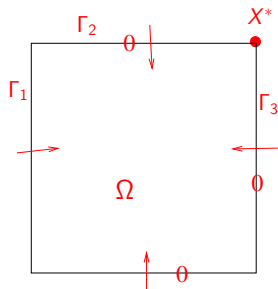
$$\text{Nombre de méta avec } (x, \theta) \in \omega \subset \Omega \text{ à } t = \int_{\omega} \rho(t, x, \theta) dx d\theta$$

La **conservation** du nombre de métastases implique que cette densité est transportée par le champ de vitesse G

$$\partial_t \rho + \operatorname{div}(\rho G) = 0$$

Champ G **rentrant** tout le long $\partial\Omega$.

$$\rho_{\Gamma_2} = \rho_{\Gamma_3} = \rho_{\Gamma_4} = 0$$



Condition aux limites sur Γ_1

- Les métastases de taille $x = 1$ sont les nouvelles métastases issues de celles existantes.
- Le **taux d'émission** de métastase de taille $x = 1$ et de capacité angiogénique σ par une métastase de taille x et de capacité θ est, par unité de temps :

$$B(\sigma, x, \theta)$$

Condition aux limites sur Γ_1

Deux mécanismes de création :

Condition aux limites sur Γ_1

Deux mécanismes de création :

- Émission par la tumeur primaire $X_p(t)$ avec $\frac{dX_p}{dt} = G(X_p) : B(\sigma, x_p(t), \theta_p(t))$

Condition aux limites sur Γ_1

Deux mécanismes de création :

- Émission par la tumeur primaire $X_p(t)$ avec $\frac{dX_p}{dt} = G(X_p) : B(\sigma, x_p(t), \theta_p(t))$
- Émission par les métastases elles-mêmes : $\int_{\Omega} B(\sigma, x, \theta) \rho(t, x, \theta) dx d\theta$

Condition aux limites sur Γ_1

Deux mécanismes de création :

- Émission par la tumeur primaire $X_p(t)$ avec $\frac{dX_p}{dt} = G(X_p) : B(\sigma, x_p(t), \theta_p(t))$
- Émission par les métastases elles-mêmes : $\int_{\Omega} B(\sigma, x, \theta)\rho(t, x, \theta)dx d\theta$

Hypothèse

- **Indépendance** entre la vascularisation de la nouvelle métastase et celle dont elle est issue.
- Les néo-métastases sont distribuées selon une loi normale $N(\sigma)$:

$$\Rightarrow B(\sigma, x, \theta) = N(\sigma)\beta(x, \theta)$$

$$\begin{aligned} \text{Néo métras} &= \text{flux entrant} = -G \cdot \vec{\nu}(1, \sigma)\rho(t, 1, \sigma) \\ &= N(\sigma) \left\{ \int_{\Omega} \beta(x, \theta)\rho(t, x, \theta)dx d\theta + \beta(x_p(t), \theta_p(t)) \right\} \end{aligned}$$

Condition aux limites sur Γ_1

Deux mécanismes de création :

- Émission par la tumeur primaire $X_p(t)$ avec $\frac{dX_p}{dt} = G(X_p) : B(\sigma, x_p(t), \theta_p(t))$
- Émission par les métastases elles-mêmes : $\int_{\Omega} B(\sigma, x, \theta)\rho(t, x, \theta) dx d\theta$

Hypothèse

- **Indépendance** entre la vascularisation de la nouvelle métastase et celle dont elle est issue.
- Les néo-métastases sont distribuées selon une loi normale $N(\sigma)$:

$$\Rightarrow B(\sigma, x, \theta) = N(\sigma)\beta(x, \theta)$$

$$\text{Néo métras} = \text{flux entrant} = -G \cdot \vec{\nu}(1, \sigma)\rho(t, 1, \sigma)$$

$$= N(\sigma) \left\{ \int_{\Omega} \beta(x, \theta)\rho(t, x, \theta) dx d\theta + \beta(x_p(t), \theta_p(t)) \right\}$$

En pratique, on choisit

$$\beta(x, \theta) = mx^\alpha$$

Equation du modèle

$$(E) \quad \begin{cases} \partial_t \rho + \operatorname{div}(G\rho) = 0 & \Omega \\ -G \cdot \vec{\nu} \rho(t, \sigma) = N(\sigma) \int_{\Omega} \beta \rho(t, x, \theta) dx d\theta + f(t, \sigma) & \partial\Omega = \Gamma \\ \rho(0) = \rho^0 & \Omega \end{cases}$$

- Équation de transport linéaire en **dimension 2**, avec champ de vitesse singulier.
- Terme source dans la condition aux limites.

1 Modélisation

- Le cancer
- Le modèle EDO de croissance tumorale sous contrôle angiogénique
- Evolution de la densité de métastases : équation de renouvellement

2 Analyse théorique

- Existence, unicité et régularité des solutions
- Comportement qualitatif

3 Simulation numérique

- Passage à la limite 2D-1D
- Simulations

4 Conclusion

État de l'art. Dynamique de populations structurées.

$$\begin{cases} \partial_t \rho + \operatorname{div}(F(t, X, \rho)) = -\mu(t, X, \rho) & \Omega \\ -G \cdot \nu \rho(t, \sigma) = \mathcal{B}(t, \sigma, \rho) & \sigma \in \partial\Omega \text{ s.t. } G \cdot \nu(\sigma) < 0 \\ \rho(0, X) = \rho^0(X) & \Omega \end{cases} .$$

État de l'art. Dynamique de populations structurées.

$$\begin{cases} \partial_t \rho + \operatorname{div}(F(t, X, \rho)) = -\mu(t, X, \rho) & \Omega \\ -G \cdot \nu \rho(t, \sigma) = \mathcal{B}(t, \sigma, \rho) & \sigma \in \partial\Omega \text{ s.t. } G \cdot \nu(\sigma) < 0 \\ \rho(0, X) = \rho^0(X) & \Omega \end{cases} .$$

- Introduction d'équations de ce type : **Sharpe-Lotka, 1911** et **McKendrick, 1926**.

État de l'art. Dynamique de populations structurées.

$$\begin{cases} \partial_t \rho + \operatorname{div}(F(t, X, \rho)) = -\mu(t, X, \rho) & \Omega \\ -G \cdot \nu \rho(t, \sigma) = \mathcal{B}(t, \sigma, \rho) & \sigma \in \partial\Omega \text{ s.t. } G \cdot \nu(\sigma) < 0 \\ \rho(0, X) = \rho^0(X) & \Omega \end{cases} .$$

- Introduction d'équations de ce type : **Sharpe-Lotka, 1911** et **McKendrick, 1926**.
- Dans beaucoup de cas, structure en âge \Rightarrow **dimension 1** :
 $X = a \in \mathbb{R}, F(t, a, \rho) = \rho.$

État de l'art. Dynamique de populations structurées.

$$\begin{cases} \partial_t \rho + \operatorname{div}(F(t, X, \rho)) = -\mu(t, X, \rho) & \Omega \\ -G \cdot \nu \rho(t, \sigma) = \mathcal{B}(t, \sigma, \rho) & \sigma \in \partial\Omega \text{ s.t. } G \cdot \nu(\sigma) < 0 \\ \rho(0, X) = \rho^0(X) & \Omega \end{cases} .$$

- Introduction d'équations de ce type : **Sharpe-Lotka, 1911** et **McKendrick, 1926**.
- Dans beaucoup de cas, structure en âge \Rightarrow **dimension 1** :
 $X = a \in \mathbb{R}, F(t, a, \rho) = \rho.$
- Principalement trois écoles :

Equations intégrales.

Ianelli, 1994

Semigroupes.

Diekmann-Metz, 1986

Entropie relative généralisée.

Perthame, 2007

État de l'art. Dynamique de populations structurées.

$$\begin{cases} \partial_t \rho + \operatorname{div}(F(t, X, \rho)) = -\mu(t, X, \rho) & \Omega \\ -G \cdot \nu \rho(t, \sigma) = \mathcal{B}(t, \sigma, \rho) & \sigma \in \partial\Omega \text{ s.t. } G \cdot \nu(\sigma) < 0 \\ \rho(0, X) = \rho^0(X) & \Omega \end{cases} .$$

- Introduction d'équations de ce type : **Sharpe-Lotka, 1911** et **McKendrick, 1926**.
- Dans beaucoup de cas, structure en âge \Rightarrow **dimension 1** :
 $X = a \in \mathbb{R}$, $F(t, a, \rho) = \rho$.
- Principalement trois écoles :

Equations intégrales.

Ianelli, 1994

Semigroupes.

Diekmann-Metz, 1986

Entropie relative généralisée.

Perthame, 2007

- Ici, **dimension 2 et terme source**

$$F(t, X, \rho) = G\rho, \quad \mu = 0, \quad \mathcal{B}(t, \sigma, \rho) = N(\sigma) \int_{\Omega} \beta \rho(t) dx d\theta + f(t, \sigma)$$

Etat de l'art. Dimension 2.

- Avec une **une variable structurante qui est l'âge** (vitesse constante) :
 - ▶ Hématopoïèse : **Adimy-Crauste, 2003**
 - ▶ Cycle cellulaire : **Doumic, 2007**
 - ▶ ...

- Cycle ovarien : **Echenim et al., 2005.**

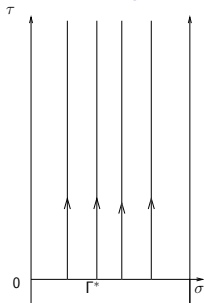
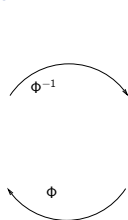
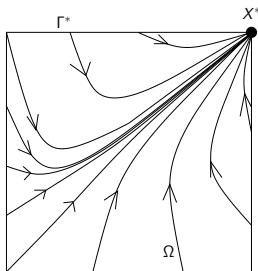
- Espace naturel de solutions régulières

$$W_{\text{div}}(\Omega) := \{V \in L^1(\Omega) \mid \text{div}(GV) \in L^1(\Omega)\},$$

- Changement de variables pour **redresser** les caractéristiques :

$$\begin{aligned} \Phi :]0, \infty[\times \Gamma^* &\rightarrow \Omega \\ (\tau, \sigma) &\mapsto \Phi_\tau(\sigma) \end{aligned}$$

- Φ est un **homéomorphisme localement bilipschitzien**.



$$\begin{aligned} \partial_\tau \Phi &= G(\Phi) \\ \Phi(0) &= \sigma \end{aligned}$$

Un résultat préliminaire

- On introduit le jacobien

Benzekry, 2009

$$J_{\Phi}(\tau, \sigma) = G \cdot \vec{\nu}(\sigma) e^{\int_0^{\tau} \operatorname{div}(G(\Phi_s(\sigma))) ds}$$

- Du fait de la singularité de G , $J_{\Phi}^{-1} \notin L^{\infty}(\Omega)$.

Un résultat préliminaire

- On introduit le jacobien

Benzekry, 2009

$$J_\Phi(\tau, \sigma) = G \cdot \vec{\nu}(\sigma) e^{\int_0^\tau \operatorname{div}(G(\Phi_s(\sigma))) ds}$$

- Du fait de la singularité de G , $J_\Phi^{-1} \notin L^\infty(\Omega)$.

Proposition

Les espaces $W_{\operatorname{div}}(\Omega)$ et $W^{1,1}((0, +\infty); L^1(\Gamma))$ sont conjugués via Φ :

$$V \in W_{\operatorname{div}}(\Omega) \Leftrightarrow (V \circ \Phi)|_{J_\Phi} \in W^{1,1}((0, +\infty); L^1(\Gamma)).$$

Pour $V \in W_{\operatorname{div}}(\Omega)$ on a

$$\partial_\tau (V \circ \Phi|_{J_\Phi}) = (\operatorname{div}(GV) \circ \Phi)|_{J_\Phi}.$$

Traces

- **Deux manières** de définir les traces pour $V \in W_{\text{div}}(\Omega)$

Traces

- **Deux manières** de définir les traces pour $V \in W_{\text{div}}(\Omega)$

Cas H_{div} , par **dualité**

$$\Rightarrow \gamma_\nu V \in H^{-1/2}(\Gamma)$$

Traces

- **Deux manières** de définir les traces pour $V \in W_{\text{div}}(\Omega)$

Cas H_{div} , par **dualité**

$$\Rightarrow \gamma_\nu V \in H^{-1/2}(\Gamma)$$

En suivant les **trajectoires**

$$\Rightarrow V|_\Gamma \in L^1(\Gamma; \underline{T}(\sigma) G \cdot \nu d\sigma)$$

Bardos, 1970, Cessenat, 1984

Traces

- **Deux manières** de définir les traces pour $V \in W_{\text{div}}(\Omega)$

Cas H_{div} , par **dualité**

$$\Rightarrow \gamma_\nu V \in H^{-1/2}(\Gamma)$$

En suivant les **trajectoires**

$$\Rightarrow V|_\Gamma \in L^1(\Gamma; \underline{T}(\sigma) G \cdot \nu d\sigma)$$

Bardos, 1970, Cessenat, 1984

- Fait appel au **temps de vie**

$$T(\sigma) = \inf \{ \tau > 0; \Phi_\tau(\sigma) \notin \Omega \}, \quad \underline{T}(\sigma) = \min(T(\sigma), 1)$$

Traces

- **Deux manières** de définir les traces pour $V \in W_{\text{div}}(\Omega)$

Cas H_{div} , par **dualité**

$$\Rightarrow \gamma_\nu V \in H^{-1/2}(\Gamma)$$

En suivant les **trajectoires**

$$\Rightarrow V|_\Gamma \in L^1(\Gamma; \underline{T}(\sigma) G \cdot \nu d\sigma)$$

Bardos, 1970, Cessenat, 1984

- Fait appel au **temps de vie**

$$T(\sigma) = \inf \{ \tau > 0; \Phi_\tau(\sigma) \notin \Omega \}, \quad \underline{T}(\sigma) = \min(T(\sigma), 1)$$

- Ici, le temps de vie est uniformément **minoré**.

$$V|_{G_a} \in L^1(\Gamma; G \cdot \nu d\sigma)$$

Simplification

- En utilisant le changement de variables

$$\tilde{\rho}(t, \tau, \sigma) := \rho(t, \Phi_\tau(\sigma)) |J_\Phi|$$

- Transforme l'équation en

$$\begin{cases} \partial_t \tilde{\rho} + \partial_\tau \tilde{\rho} = 0 \\ \tilde{\rho}(t, \tau = 0, \sigma) = N(\sigma) \int_0^\infty \int_\Gamma \beta(\Phi_{\tau'}(\sigma')) \tilde{\rho}(t, \tau', \sigma') d\tau' d\sigma' + f(t, \sigma) \\ \tilde{\rho}(t = 0, \tau, \sigma) = \tilde{\rho}^0(\tau, \sigma) \end{cases}$$

Solutions faibles.

Définition

Pour $\rho^0 \in L^1(\Omega)$ et $f \in L^1(]0, \infty[\times \Gamma)$, on appelle **solution faible** de l'équation (E) une fonction $\rho \in \mathcal{C}([0, \infty[; L^1(\Omega))$ telle que : pour tout $T > 0$ et tout $\psi \in \mathcal{C}_c^1([0, +\infty[\times \overline{\Omega}^*)$

$$\int_0^T \int_{\Omega} \rho [\partial_t \psi + G \cdot \nabla \psi] + \int_{\Omega} \rho^0(\cdot) \psi(0, \cdot) - \int_{\Omega} \rho(T, \cdot) \psi(T, \cdot) - \int_0^T \int_{\Gamma} \mathcal{B}(t, \sigma, \rho) \psi(t, \sigma) d\sigma dt = 0$$

Solutions faibles.

Définition

Pour $\rho^0 \in L^1(\Omega)$ et $f \in L^1([0, \infty[\times \Gamma)$, on appelle **solution faible** de l'équation (E) une fonction $\rho \in \mathcal{C}([0, \infty[; L^1(\Omega))$ telle que : pour tout $T > 0$ et tout $\psi \in \mathcal{C}_c^1([0, +\infty[\times \overline{\Omega}^*)$

$$\int_0^T \int_{\Omega} \rho [\partial_t \psi + G \cdot \nabla \psi] + \int_{\Omega} \rho^0(\cdot) \psi(0, \cdot) - \int_{\Omega} \rho(T, \cdot) \psi(T, \cdot) - \int_0^T \int_{\Gamma} \mathcal{B}(t, \sigma, \rho) \psi(t, \sigma) d\sigma dt = 0$$

- La régularité naturelle vient du **domaine** de l'opérateur $A : V \mapsto -\operatorname{div}(GV) :$

$$D(A) = \left\{ V \in W_{\operatorname{div}}; -G \cdot \vec{\nu} V|_{\Gamma}(\sigma) = N(\sigma) \int_{\Omega} \beta V \right\}$$

Solutions faibles.

Définition

Pour $\rho^0 \in L^1(\Omega)$ et $f \in L^1([0, \infty[\times \Gamma)$, on appelle **solution faible** de l'équation (E) une fonction $\rho \in \mathcal{C}([0, \infty[; L^1(\Omega))$ telle que : pour tout $T > 0$ et tout $\psi \in \mathcal{C}_c^1([0, +\infty[\times \bar{\Omega}^*)$

$$\int_0^T \int_{\Omega} \rho [\partial_t \psi + G \cdot \nabla \psi] + \int_{\Omega} \rho^0(\cdot) \psi(0, \cdot) - \int_{\Omega} \rho(T, \cdot) \psi(T, \cdot) - \int_0^T \int_{\Gamma} \mathcal{B}(t, \sigma, \rho) \psi(t, \sigma) d\sigma dt = 0$$

- La régularité naturelle vient du **domaine** de l'opérateur $A : V \mapsto -\operatorname{div}(GV)$:

$$D(A) = \left\{ V \in W_{\operatorname{div}}; -G \cdot \vec{\nu} V|_{\Gamma}(\sigma) = N(\sigma) \int_{\Omega} \beta V \right\}$$

- On fait les hypothèses suivantes sur les données :

$$\beta \in L^{\infty}, \beta \geq 0 \text{ pp}, N \in \operatorname{Lip}_c(\Gamma^*), N \geq 0, \int_{\Gamma} N = 1$$

Existence, unicité et régularité

Benzekry, 2009

Théorème

- Pour $\rho^0 \in L^1(\Omega)$ et $f \in L^1(]0, \infty[\times \Gamma)$, il existe une **unique solution faible** de l'équation (E), avec

$$\rho \in \mathcal{C}([0, \infty[; L^1(\Omega)).$$

- Pour $\rho^0 \in D(A)$ et $f \in \mathcal{C}^1([0, \infty[; L^1(\Gamma))$, avec $f(0) = 0$, on a

$$\rho \in \mathcal{C}^1([0, \infty[; L^1(\Omega)) \cap \mathcal{C}([0, \infty[; W_{\text{div}}(\Omega))$$

Preuve

- On décompose la solution en **un terme homogène** associé à la condition initiale et un **terme associé à la source** :

$$\rho = \underbrace{e^{tA}\rho^0}_{\text{semigroupe}} + \underbrace{\mathcal{T}f}_{\text{point fixe}}$$

- Pour le terme semigroupe , on suit la démarche de **Banks-Kappel, 1989**.
- Repose sur l'utilisation du **théorème de changement de variable** W_{div} .

1 Modélisation

- Le cancer
- Le modèle EDO de croissance tumorale sous contrôle angiogénique
- Evolution de la densité de métastases : équation de renouvellement

2 Analyse théorique

- Existence, unicité et régularité des solutions
- Comportement qualitatif

3 Simulation numérique

- Passage à la limite 2D-1D
- Simulations

4 Conclusion

Structure en âge. Théorie classique.

Pour l'équation

$$\begin{cases} \partial_t \rho + \partial_a \rho = 0 \\ \rho(t, a = 0) = \int \beta(\cdot) \rho(t, \cdot) \\ \rho(0, \cdot) = \rho^0 \end{cases}$$

- La **croissance** du système est gouvernée par la **valeur propre principale** λ_0 de l'opérateur, le **paramètre de Malthus**.
- Le **vecteur propre principal** V donne la distribution asymptotique en âge.

$$\rho(t, \cdot) \underset{+\infty}{\sim} e^{\lambda_0 t} m_0 V$$

- La convergence est contrôlée par le **vecteur propre adjoint** Ψ .

$$\int |e^{-\lambda_0 t} \rho(t, a) - m_0 V(a)| \Psi(a) da \rightarrow 0,$$

$$\text{où } m_0 = \int \rho^0(a) da.$$

Problème spectral

Trouver

Benzekry, 2009

$$\left\{ \begin{array}{l} (\lambda, V, \Psi) \in \mathbb{R}_+^* \times D(A) \times D(A^*) \\ AV = \lambda V, \quad A^* \Psi = \lambda \Psi \\ \int_{\Omega} V \Psi \, dx d\theta = 1, \quad \int_{\Gamma} \Psi N = 1, \quad \Psi \geq 0 \end{array} \right.$$

Problème spectral

Trouver

Benzekry, 2009

$$\left\{ \begin{array}{l} (\lambda, V, \Psi) \in \mathbb{R}_+^* \times D(A) \times D(A^*) \\ AV = \lambda V, \quad A^* \Psi = \lambda \Psi \\ \int_{\Omega} V \Psi dx d\theta = 1, \quad \int_{\Gamma} \Psi N = 1, \quad \Psi \geq 0 \end{array} \right.$$

Proposition

Sous l'hypothèse $\int_0^{\infty} \int_{\Gamma} \beta(\Phi_{\tau}(\sigma)) N(\sigma) d\tau d\sigma > 1$, il **existe une unique solution** (λ_0, V, Ψ) au problème spectral. La valeur propre principale λ_0 vérifie l'équation spectrale

$$\int_0^{+\infty} \int_{\Gamma} \beta(\Phi_{\tau}(\sigma)) N(\sigma) e^{-\lambda_0 \tau} d\tau d\sigma = 1$$

Les vecteurs propres sont donnés par

$$V(\Phi_{\tau}(\sigma)) = C_{\lambda_0} N(\sigma) e^{-\lambda_0 \tau} |J_{\Phi}|^{-1}, \quad \Psi(\Phi_{\tau}(\sigma)) = e^{\lambda_0 \tau} \int_{\tau}^{\infty} \beta(\Phi_s(\sigma)) e^{-\lambda_0 s} ds$$

- On a une expression explicite des vecteurs propres **grâce au découplage**

$$B(\sigma, x, \theta) = N(\sigma)\beta(x, \theta)$$

- Si ce n'est pas le cas, il faut faire appel au théorème de **Krein-Rutman** (**Doumic, 2007**).

- On a

$$\psi > 0, \text{ si } \beta \geq m > 0$$

Propriétés qualitatives

Benzekry, 2009

Proposition

Soit $\rho^0 \in L^1(\Omega)$ et ρ la solution de l'équation. Alors :

(i)

$$\int_{\Omega} |\rho(t)| \Psi \leq e^{\lambda_0 t} \left\{ \int_{\Omega} |\rho^0| \Psi + \int_0^t \int_{\Gamma} \Psi(\sigma) e^{-\lambda_0 s} |f|(s, \sigma) d\sigma ds \right\}, \quad \forall t \geq 0$$

Propriétés qualitatives

Benzekry, 2009

Proposition

Soit $\rho^0 \in L^1(\Omega)$ et ρ la solution de l'équation. Alors :

(i)

$$\int_{\Omega} |\rho(t)| \Psi \leq e^{\lambda_0 t} \left\{ \int_{\Omega} |\rho^0| \Psi + \int_0^t \int_{\Gamma} \Psi(\sigma) e^{-\lambda_0 s} |f|(s, \sigma) d\sigma ds \right\}, \quad \forall t \geq 0$$

(ii) (Evolution de la valeur moyenne dans L^1_{Ψ})

$$\int_{\Omega} \rho(t) \Psi = e^{\lambda_0 t} \left\{ \int_{\Omega} \rho^0 \Psi + \int_0^t \int_{\Gamma} \Psi(\sigma) e^{-\lambda_0 s} f(s, \sigma) d\sigma ds \right\}, \quad \forall t \geq 0$$

Propriétés qualitatives

Benzekry, 2009

Proposition

Soit $\rho^0 \in L^1(\Omega)$ et ρ la solution de l'équation. Alors :

(i)

$$\int_{\Omega} |\rho(t)|\Psi \leq e^{\lambda_0 t} \left\{ \int_{\Omega} |\rho^0|\Psi + \int_0^t \int_{\Gamma} \Psi(\sigma) e^{-\lambda_0 s} |f|(s, \sigma) d\sigma ds \right\}, \quad \forall t \geq 0$$

(ii) (Evolution de la valeur moyenne dans L^1_{Ψ})

$$\int_{\Omega} \rho(t)\Psi = e^{\lambda_0 t} \left\{ \int_{\Omega} \rho^0\Psi + \int_0^t \int_{\Gamma} \Psi(\sigma) e^{-\lambda_0 s} f(s, \sigma) d\sigma ds \right\}, \quad \forall t \geq 0$$

(iii) (Principe de comparaison) Si $f \geq 0$

$$\rho_1^0 \leq \rho_2^0 \quad \Rightarrow \quad \rho_1(t) \leq \rho_2(t), \quad \forall t \geq 0$$

Comportement asymptotique

Benzekry, 2009

Théorème

On suppose qu'il existe $\mu > 0$ tel que $\beta - \mu\Psi \geq 0$. Soit $\rho^0 \in L^1(\Omega)$, $f \in L^1(]0, \infty[\times \Gamma)$, ρ la solution de l'équation. Alors

$$\|\rho(t)e^{-\lambda_0 t} - m(t)V\|_{L^1_\Psi} \leq e^{-\mu t} \{ \|\rho^0 - m_0 V\|_{L^1_\Psi} + 2 \int_0^t e^{-(\lambda_0 - \mu)s} \int_\Gamma |f|(s, \sigma)\Psi(\sigma) ds \},$$

avec $\|f\|_{L^1_\Psi} = \int_\Omega |f|\Psi$ et

$$m(t) = e^{-\lambda_0 t} \int_\Omega \rho(t)\Psi = \int_\Omega \rho^0 \Psi + \int_0^t e^{-\lambda_0 s} \int_\Gamma f(s, \sigma)\Psi(\sigma) d\sigma ds.$$

Comportement asymptotique

Benzekry, 2009

Théorème

On suppose qu'il existe $\mu > 0$ tel que $\beta - \mu\Psi \geq 0$. Soit $\rho^0 \in L^1(\Omega)$, $f \in L^1(]0, \infty[\times \Gamma)$, ρ la solution de l'équation. Alors

$$\|\rho(t)e^{-\lambda_0 t} - m(t)V\|_{L^1_\Psi} \leq e^{-\mu t} \{ \|\rho^0 - m_0 V\|_{L^1_\Psi} + 2 \int_0^t e^{-(\lambda_0 - \mu)s} \int_\Gamma |f|(s, \sigma)\Psi(\sigma) ds \},$$

avec $\|f\|_{L^1_\Psi} = \int_\Omega |f|\Psi$ et

$$m(t) = e^{-\lambda_0 t} \int_\Omega \rho(t)\Psi = \int_\Omega \rho^0 \Psi + \int_0^t e^{-\lambda_0 s} \int_\Gamma f(s, \sigma)\Psi(\sigma) d\sigma ds.$$

- Convergence à taux exponentiel

Comportement asymptotique

Benzekry, 2009

Théorème

On suppose qu'il existe $\mu > 0$ tel que $\beta - \mu\Psi \geq 0$. Soit $\rho^0 \in L^1(\Omega)$, $f \in L^1(]0, \infty[\times \Gamma)$, ρ la solution de l'équation. Alors

$$\|\rho(t)e^{-\lambda_0 t} - m(t)V\|_{L^1_\Psi} \leq e^{-\mu t} \{ \|\rho^0 - m_0 V\|_{L^1_\Psi} + 2 \int_0^t e^{-(\lambda_0 - \mu)s} \int_\Gamma |f|(s, \sigma)\Psi(\sigma) ds \},$$

avec $\|f\|_{L^1_\Psi} = \int_\Omega |f|\Psi$ et

$$m(t) = e^{-\lambda_0 t} \int_\Omega \rho(t)\Psi = \int_\Omega \rho^0\Psi + \int_0^t e^{-\lambda_0 s} \int_\Gamma f(s, \sigma)\Psi(\sigma) d\sigma ds.$$

- Convergence à taux exponentiel
- Prise en compte du terme source

1 Modélisation

- Le cancer
- Le modèle EDO de croissance tumorale sous contrôle angiogénique
- Evolution de la densité de métastases : équation de renouvellement

2 Analyse théorique

- Existence, unicité et régularité des solutions
- Comportement qualitatif

3 Simulation numérique

- Passage à la limite 2D-1D
- Simulations

4 Conclusion

Discrétisation du problème.

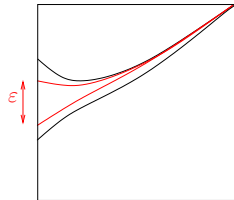
- Upwind classique = pas stable
- Schéma basé sur l'intégration le long des caractéristiques.
- Délicat mais marche bien.
- Problème : coût élevé (2D)

Comment y remédier ?

$$\Rightarrow N(\sigma) = N^\varepsilon(\sigma) \rightarrow \delta.$$

Question : Que se passe-t-il quand la condition aux limites se **concentre en un dirac** ?

$$(E_\varepsilon) \quad \begin{cases} \partial_t \rho^\varepsilon + \operatorname{div}(\rho^\varepsilon G) = 0 \\ -G \cdot \nu(\sigma) \rho^\varepsilon(t, \sigma) = N^\varepsilon(\sigma) \left\{ \int_\Omega \beta \rho^\varepsilon(t) + f(t) \right\} \\ \rho^\varepsilon(0) = 0 \end{cases}$$



avec $N^\varepsilon(\sigma) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\varepsilon^2}} e^{-\frac{|\sigma-\sigma_0|^2}{2\varepsilon^2}}$. Limite quand ε **tend vers 0** ?

Biologiquement, cela signifie que les métastases naissent avec une vascularisation σ_0 donnée.

Théorème (Benzekry, 2010)

Soit ρ^ε la solution de l'équation (E_ε) , alors

$$\rho^\varepsilon(t) \rightharpoonup d\rho(t) \in \mathcal{C}([0, T]; (C_b)'),$$

avec convergence dans $\mathcal{C}([0, T]; * - (C_b)'),$ pour tout $T > 0$. L'expression de $d\rho(t)$ est donnée par : pour tout $\psi \in \mathcal{C}_b(\Omega)$

$$\langle d\rho(t), \psi \rangle = \int_0^\infty \psi(\Phi_\tau(\sigma_0)) n(t, \tau) d\tau$$

avec n la solution du problème 1D

$$(E1D) \quad \begin{cases} \partial_t n + \partial_\tau n = 0 \\ n(t, 0) = \int_0^\infty \beta(\Phi_\tau(\sigma_0)) n(t, \tau) + f(t), \quad n(0, \tau) = 0 \end{cases} \cdot$$

La mesure $d\rho(t)$ est la solution du problème suivant :

$$\begin{cases} \partial_t d\rho + \operatorname{div}(d\rho G) = 0 \\ -G \cdot \nu(\sigma) d\rho(t, \sigma) = \delta_{\sigma=\sigma_0} \left\{ \int_\Omega \beta d\rho(t) + f(t) \right\}, \quad d\rho(0) = 0 \end{cases} \cdot$$

Schéma de la preuve

- *Etape 1. Simplification.*

- ★ Solutions régulières.

- ★ $\tilde{\rho}^\varepsilon(t, \tau, \sigma) := \rho^\varepsilon(t, \Phi_\tau(\sigma)) |J_\Phi|$, solution de

$$\begin{cases} \partial_t \tilde{\rho}^\varepsilon + \partial_\tau \tilde{\rho}^\varepsilon = 0 \\ \tilde{\rho}^\varepsilon(t, 0, \sigma) = N^\varepsilon(\sigma) (\int \tilde{\beta} \tilde{\rho}^\varepsilon + f(t)) \end{cases}$$

- ★ Méthode des caractéristiques :

$$\tilde{\rho}^\varepsilon(t, \tau, \sigma) = N^\varepsilon(\sigma) \underbrace{\left\{ \int \tilde{\beta} \tilde{\rho}^\varepsilon(t - \tau) + f(t - \tau) \right\}}_{:= n^\varepsilon(t, \tau)}$$

- ★ n^ε est solution de

$$\begin{cases} \partial_t n^\varepsilon + \partial_\tau n^\varepsilon = 0 \\ n^\varepsilon(t, 0) = \int B^\varepsilon n^\varepsilon + f(t) \end{cases} ,$$

avec $B^\varepsilon(\tau) = \int_\Gamma \tilde{\beta}(\tau, \sigma) N^\varepsilon(\sigma) d\sigma$

- *Etape 2. Convergence de $\tilde{\rho}^\varepsilon$.*

- ★ Borne sur n^ε :

$$(1) \quad \|n^\varepsilon\|_{L^1} \leq e^{t\|\beta\|_\infty} \int_0^t |f(s)| ds.$$

Idem pour $\partial_t n^\varepsilon$ avec f' .

$\xRightarrow{\text{Ascoli}}$ convergence dans $C([0, T]; L^1)$ d'une sous-suite. La limite est solution de (E1D) \Rightarrow toute la suite converge.

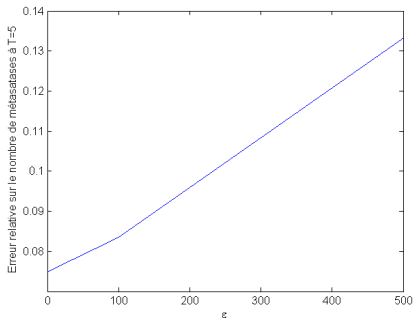
- ★ $\tilde{\rho}^\varepsilon(t, \tau, \sigma) = N^\varepsilon(\sigma)n^\varepsilon(t, \tau) \rightharpoonup \delta_{\sigma=\sigma_0} \otimes n(t, \tau)d\tau$, dans $C([0, T]; * - (C_b)')$.

- *Etape 3. Pour les solutions faibles.* On régularise et on utilise la borne (1), valable aussi pour n et $\tilde{\rho}^\varepsilon$, pour construire la limite et justifier les passages à la limite.

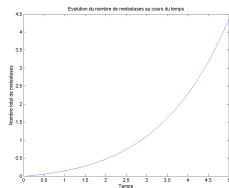
- *Etape 4. Retour à ρ^ε .*

$$\begin{array}{rcl} \rho^\varepsilon(t) & = & \tilde{\rho}_{\# \Phi}^\varepsilon(t) \text{ (mesure image par } \Phi) \\ \downarrow & & \downarrow \\ d\rho(t) & = & (\delta_{\sigma=\sigma_0} \otimes n(t, \tau)d\tau)_{\# \Phi}(t) \end{array}$$

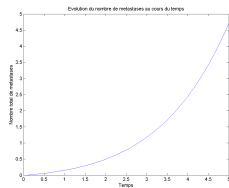
Illustration numérique



Erreur relative sur le nombre de métastases à $T=5$ en fonction de ϵ .



Calcul 2D avec $\epsilon = 0.1$.



Calcul 1D.

1 Modélisation

- Le cancer
- Le modèle EDO de croissance tumorale sous contrôle angiogénique
- Evolution de la densité de métastases : équation de renouvellement

2 Analyse théorique

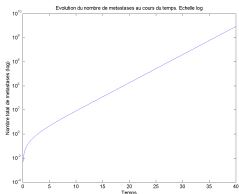
- Existence, unicité et régularité des solutions
- Comportement qualitatif

3 Simulation numérique

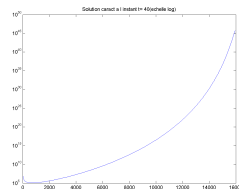
- Passage à la limite 2D-1D
- Simulations

4 Conclusion

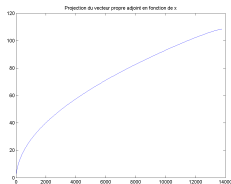
Comportement asymptotique



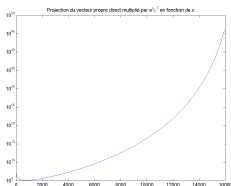
Nombre de métastases (échelle log).



Distribution asymptotique de la densité de métastases (projection en x).



Vecteur propre adjoint Ψ .



Vecteur propre direct multiplié par $e^{\lambda_0 T}$ (projection en x).

Avec traitement

Ajout d'un traitement anti-angiogénique, de concentration $\gamma(t)$:

$$g_2(\mathbf{t}, x, \theta) = cx - d\theta x^{\frac{2}{3}} - e\theta\gamma(t)$$

1 Modélisation

- Le cancer
- Le modèle EDO de croissance tumorale sous contrôle angiogénique
- Evolution de la densité de métastases : équation de renouvellement

2 Analyse théorique

- Existence, unicité et régularité des solutions
- Comportement qualitatif

3 Simulation numérique

- Passage à la limite 2D-1D
- Simulations

4 Conclusion

Conclusion

- Construction d'un modèle simple pour l'évolution du nombre de métastases.
- Peu de paramètres.
- Etude théorique du modèle.
- Méthode de simulation efficace.

Perspectives

- Utiliser le modèle pour tester divers protocoles temporels d'administration.
- Combinaison cytotoxiques/anti-angiogéniques.
- Coupler avec des modèles PK, interface et toxicité.
- Identification des paramètres. Problème inverse.

Merci de votre attention !