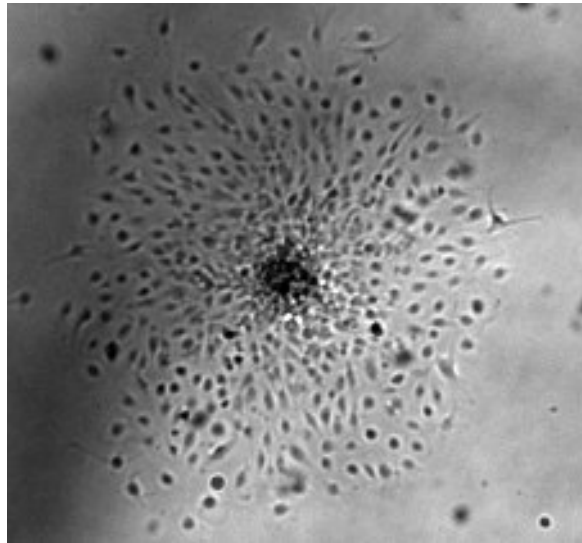


Marine Aubert
Spécialité Physique et Systèmes Biologiques
Parcours Champs, Matière et Biologie

RAPPORT DE PRE-THESE :

Modélisation de migration cellulaire dans les tumeurs

Mathilde Badoual et Basile Grammaticos



Mon stage de pré-thèse va se dérouler au Groupe de Modélisation Physique / Interface Biologie, GMPIB. L'équipe avec laquelle je vais travailler est en cours de demande de création d'un nouveau laboratoire intitulé IMNC (Laboratoire d'Instrumentation et de Modélisation en Neurosciences et Cancérologie)

Encadrants : Basile Grammaticos (DR CNRS) et Mathilde Badoual (MCF P7)

1. Contexte général : enjeux, objectifs scientifiques

Deux types principaux de cellules coexistent dans le cerveau, les neurones et les cellules gliales. Parfois, une ou plusieurs cellules gliales subissent une mutation et se mettent à proliférer et à migrer de façon anarchique. Une tumeur (dans ce cas un gliome) se forme et s'étend rapidement. Les gliomes représentent environ 50% des tumeurs cérébrales primaires. Ces gliomes sont classés par grade (de I à IV) selon leur degré de malignité, c'est-à-dire selon le rythme de la progression tumorale. Les glioblastomes sont en général constitués d'un cœur où les cellules se multiplient beaucoup et migrent peu avec une partie nécrosée. Autour de ce cœur, les cellules migrent beaucoup, prolifèrent peu et sont plus résistantes à l'apoptose. Ces dernières rendent ces tumeurs particulièrement agressives. L'envahissement progressif des structures cérébrales entraîne rapidement la survenue de déficits physiques et intellectuels.

Du fait de leur caractère particulièrement diffusif et malgré quelques avancées thérapeutiques, leur pronostic reste extrêmement sombre avec une médiane de survie de 3 à 4 mois en l'absence de chirurgie, passant à 6 à 9 mois quand une exérèse chirurgicale a pu être réalisée, et à 9 à 12 mois quand une radiothérapie est associée à la chirurgie.

Un des problèmes les plus importants est la détection de ces tumeurs. En effet, il est possible de ne détecter aucune trace de tumeur bien que les cellules tumorales soient présentes dans la moitié du cerveau. Ceci est dû au fait que leur densité est sous-critique. Pour exemple, nous pouvons citer les études faites par K. Swanson [7,8] qui a développé un modèle de croissance de glioblastome prenant en compte la diffusion et la prolifération de cellules cancéreuses tout en comparant ses résultats à des images obtenues grâce à un tomographe à émission de positrons classique sur des patients atteints de gliomes. Sur les images de la figure 1, extraites du site internet de K. Swanson [8], il est impressionnant de constater d'une part à quel point la tumeur peut envahir le cerveau sans être visible à l'aide d'un appareil de détection de tumeur (figure 1a et 1b) et d'autre part, lorsque la tumeur est détectée à quel point son ampleur est sous-estimée (figure 1c et 1d).

De plus, lors de l'utilisation des techniques thérapeutiques actuelles, que ce soit la chirurgie, la radiothérapie ou la chimiothérapie, le volume ciblé par les traitements contient un grand volume de cerveau. Ceci induit une dégradation de zones saines du cerveau et peut entraîner une perte en qualité de vie du patient. D'où, l'un des enjeux actuels est la compréhension de la biologie de la partie infiltrante pour concevoir des traitements cibles et spécifiques ainsi que l'élaboration de nouvelles méthodes diagnostiques contre le cancer. Dans ce contexte, la modélisation constitue un outil précieux pour accéder à une meilleure compréhension du comportement dynamique d'un système biologique complexe comme une tumeur.

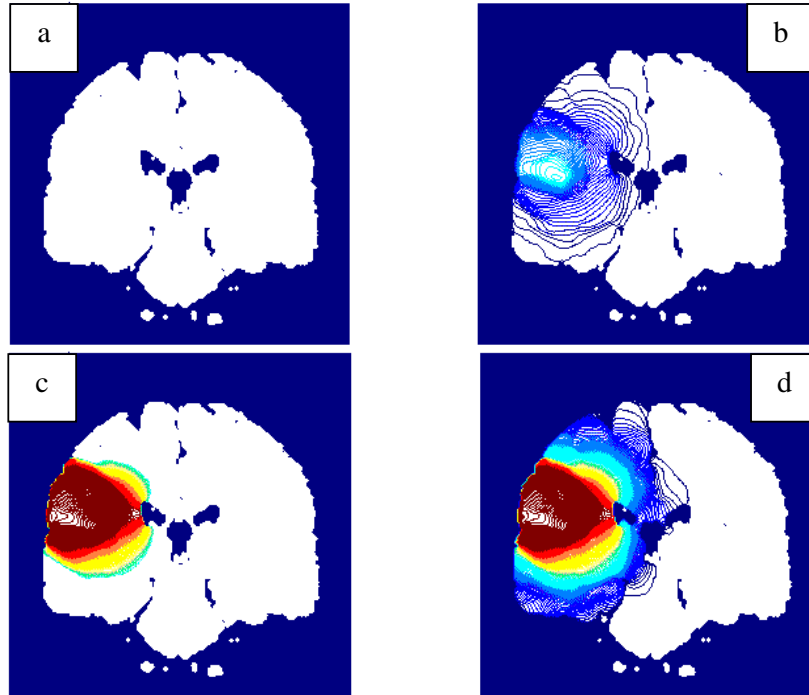


Figure 1 : Simulation de la taille du gliome : (a) (b) 390 jours après l'apparition de cellules dégénérées, (c) (d) à la mort du patient ; (a) (c) simulation de ce que l'on observe grâce à un appareil de détection classique ; (b) (d) simulation obtenue par diffusion et prolifération.

Ainsi, il est particulièrement intéressant d'étudier les glioblastomes lorsque l'on cherche à caractériser la migration cellulaire tumorale dont les cellules migrent à des vitesses considérables par rapport aux mouvements cellulaires normaux.

Ces sujets d'étude de la progression tumorale dans les cancers cérébraux répondent à un enjeu de santé publique majeur, qui stimule aux Etats-Unis et en Europe la création de grands pôles ou réseaux interdisciplinaires (Brain Tumor Center, Massachusetts General Hospital, Boston ; le futur Institut du Cerveau de la Pitié Salpêtrière, Paris).

De plus, les sujets de modélisation de migration de cellules tumorales intéressent actuellement un grand nombre de groupes internationaux. Cependant, les équipes étudient principalement le caractère macroscopique de ces tumeurs bien que l'intérêt des études microscopiques permettant notamment d'introduire des paramètres d'interactions entre cellules semble croissant. En effet, par exemple, le CMBL (Complex Biosystems Modeling Laboratory), équipe du Massachusetts General Hospital, qui a commencé à modéliser la progression de ces tumeurs de façon macroscopique, s'intéresse depuis quelques années à la migration microscopique.

Ainsi, l'intérêt de la modélisation de la migration qui utilise un modèle microscopique est qu'il est possible de faire le lien entre la migration de chaque cellule avec les interactions qu'elle subit avec ses voisines, et la migration globale qui caractérise la progression tumorale. En effet, il semble, par exemple, que les cellules tumorales utilisent la matrice extra-cellulaire pour leur migration [11].

C'est ce que l'on cherchera à déterminer lors de cette thèse.

2. Choix de la thèse, motivations personnelles

Lors des stages que j'ai pu faire lors de mon cursus universitaires, j'ai pu me familiariser avec les techniques expérimentales (« Etirement uniaxial d'une cellule vivante isolée », encadré par Atef Asnacios, Laboratoire de Biorhéologie et Hydrodynamique Physicochimique, Paris) et les techniques de programmation (« Modélisation du courant de drain à travers une barrière de potentiel source-canal-drain d'un transistor MOS Double-Grille », encadré par Jean-Luc Autran, Laboratoire Matériaux et Microélectroniques de Provence, Marseille et « Modélisation de la migration cellulaires dans les tumeurs », encadré par Mathilde Badoual et Basile Grammaticos, Groupe de Modélisation Physique / Interface Biologie (GMBIP), Paris). C'est ainsi que je me suis rendue compte que je suis davantage intéressée par les sujets de modélisation notamment lorsqu'ils s'appliquent à la biologie.

En ce qui concerne l'interface physique-biologie, c'est un domaine qui me tient à cœur depuis quelques années. Mon parcours universitaire s'est tourné vers ce thème depuis ma Licence-Magistère où un cours de Biologie pour Physiciens est proposé aux étudiants de Magistère de Paris 7 mais plus particulièrement depuis cette année puisque ma deuxième année de Master s'inscrit dans la spécialité « Physique et Systèmes Biologiques ».

C'est donc naturellement que j'ai souhaité effectuer mon stage et ma thèse dans un domaine de physique théorique appliquée à la biologie.

Notamment, j'ai particulièrement apprécié mon stage de Maîtrise réalisé avec Mathilde Badoual et Basile Grammaticos dont le sujet correspond tout à fait au style de thèse que je souhaite effectuer. J'ai donc souhaité continuer à travailler dans leur groupe sur la modélisation de migration cellulaire appliquée aux tumeurs.

Lors de mon stage, j'ai mis au point un début de modèle, à base d'automates cellulaires, pour la description de la migration. Ce modèle permet de décrire aussi bien une motilité aléatoire qu'une motilité faisant intervenir une inertie. Il permet également d'introduire des lois d'interactions simples entre cellules. De plus, il permet d'obtenir aussi bien de représentation graphiques de la migration que l'analyse de différentes quantités caractéristiques (la densité de cellules en fonction du rayon, les vitesses tangentielles et radiales des cellules par exemple).

Ces données ont été comparées à des données expérimentales réalisées *in vitro* par un anatomopathologiste de l'hôpital Henri Mondor qui collabore avec l'équipe.

Je dois également préciser que l'équipe Imagerie et Modélisation Cancérologie dans laquelle je vais effectuer ma thèse est en création et je trouve tout à fait enrichissant de participer à une création d'activité pour laquelle le travail est particulièrement dynamique, notamment par le recherche de nouvelles collaborations.

3. Présentation de l'équipe

Comme je l'ai souligné précédemment, le laboratoire dans lequel je vais effectuer ma thèse est en création et rassemble des membres du groupe Interface Physique Biologie de l'Institut de Physique Nucléaire d'Orsay ainsi que des membres du GMPIB qui travaillent sur l'imagerie et la modélisation en cancérologie.

L'objectif de ce groupe est de développer, à partir d'une approche tant expérimentale que théorique, de nouvelles méthodes diagnostiques et thérapeutiques contre le cancer.

Plus précisément, il s'agit tout d'abord de mettre au point des systèmes de détection radioactifs et optiques per-opératoires capables de renforcer l'efficacité des techniques interventionnelles chirurgicales, qui sont aujourd'hui à la base du traitement des tumeurs solides. Ces méthodologies permettront notamment d'identifier en temps réel des tissus néoplasiques et de guider ainsi le chirurgien au cours d'une intervention d'exérèse ou d'une biopsie. Pour cela, deux dispositifs sont actuellement étudiés : POI, une gamma caméra miniaturisée haute résolution pour l'assistance au traitement chirurgical des cancers du sein et de la prostate notamment, et une sonde β^+ per-opératoire pour le guidage lors d'un traitement chirurgical des tumeurs cérébrales.

De manière plus fondamentale, la compréhension des processus impliqués dans l'invasion tumorale est également l'un des enjeux majeurs pour élaborer de nouvelles méthodes de diagnostic et de thérapie contre le cancer. L'ambition du groupe de modélisation en cancérologie est de développer des modèles physiques quantitatifs permettant d'améliorer la compréhension des mécanismes biologiques impliqués dans la progression des tumeurs cérébrales dans un premier temps. Tout ceci en espérant que ces modèles puissent s'appliquer par la suite à d'autres types de tumeurs diffusives.

L'équipe de modélisation en cancérologie est composée de Mathilde Badoual et Basile Grammaticos.

Mathilde Badoual est maître de conférence à Paris 7. Elle a effectuée sa thèse sur un thème à l'interface physique-biologie à l'Institut Curie : l'étude expérimentale et théorique du comportement individuel et collectif de moteurs moléculaires. Puis elle a rejoint le groupe en 2002, et a travaillé en modélisation en neurosciences en collaboration avec l'équipe de Yves Frégnac à Gif sur Yvette. Aujourd'hui, elle commence un nouveau thème de recherche, sur la modélisation de croissance tumorale, en ayant pour but de faire le lien entre la cancérologie et les neurosciences.

Basile Grammaticos est directeur de recherche au CNRS actuellement rattaché au GMPIB de l'Université de Paris 7. Il a une formation de physicien théoricien. Durant sa carrière, il s'est attaché à différents thèmes allant de la physique nucléaire à la physique des systèmes dynamiques. Son dernier thème de recherche s'intéresse à la modélisation de la dynamique des épidémies et notamment à l'application de ce modèle modifié pour l'étude du développement d'une épidémie du SIDA. Dans la future équipe de modélisation en cancérologie, il encadrera la partie théorique qui s'attachera à modéliser la progression tumorale des gliomes.

4. Présentation de la thèse

Le but de la thèse est d'étudier par la modélisation la migration cellulaire dans les tumeurs diffusives comme les glioblastomes. En effet, les cellules tumorales diffusives peuvent migrer directement dans les tissus cérébraux sans l'aide d'une structure anatomique définie. Cette diffusion est à l'origine de l'extension locale mal délimitée des gliomes qui constitue l'obstacle principal à la plupart des stratégies thérapeutiques actuelles contre ces tumeurs (chirurgie et radiothérapie).

a) Deux types de modèles

Afin de modéliser cette progression tumorales, il existe deux types de modèles :

- le modèle macroscopique de croissance tumorale qui est défini de la façon à décrire la tumeur dans sa globalité sans s'intéresser aux mouvements microscopiques : la tumeur est caractérisée par des coefficients de diffusion et de prolifération globaux.
- le modèle microscopique, à base généralement d'automate cellulaire, est utilisé pour faire intervenir des lois d'évolution microscopiques pour chaque cellule ainsi que des interactions locales entre cellules.

Certains auteurs utilisent (Burgess [1], Tracqui [9], Swanson [7,8], Sander [6], Murray [5]) un modèle macroscopique de croissance tumorale : la tumeur est caractérisée par des coefficients de diffusion et de prolifération globaux. La Figure 2, extraite de l'article de Swanson [7], présente un coupe de cerveau virtuelle qui montre la progression tumorale lors du diagnostic de la tumeur (d'un diamètre d'environ 3 cm) et lors de la mort du patient (diamètre d'environ 6 cm). La zone avec le contour noir montre ce qui est réellement détecté avec les techniques actuelles d'imagerie.

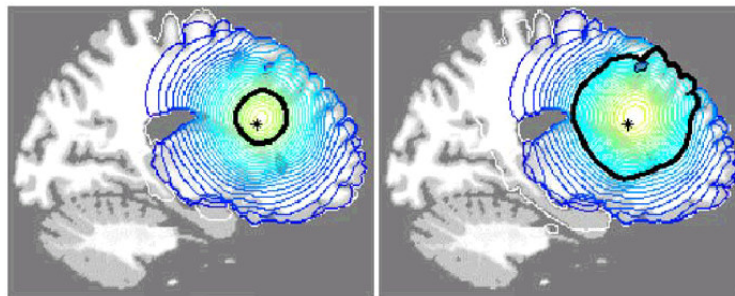


Figure 2 : Coupes de cerveau virtuelles : (à gauche) lors du diagnostic, (à droite) lors de la mort du patient. Le jaune indique les fortes densités en cellules tumorales alors que le bleu représente les faibles densités.

D'autres groupes (Dormann [3], Kansal [4]) préfèrent utiliser des automates cellulaires pour faire intervenir des lois d'évolution microscopiques pour chaque cellule. Cependant, ces modèles font surtout intervenir une prolifération en introduisant une nécrose qui est peu importante dans les cas des glioblastome. La figure 3 monte un exemple des résultats obtenus par Dormann [5] où l'on peut voir des cellules nécrotiques et des cellules tumorales capables de proliférer.

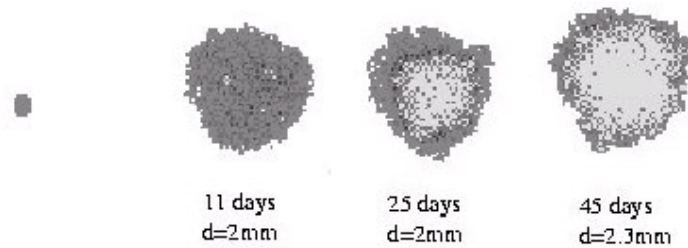


Figure 3 : Simulation de progression tumorale avec un automate cellulaire : les cellules en gris clair sont les cellules nécrotiques et celles en gris foncé représentent les cellules tumorales prolifératives.

b) Le modèle choisi

Les objectifs de ce stage et de cette thèse sont d'étudier l'apparition de comportements macroscopiques à partir de phénomènes microscopiques de la migration dans les tumeurs en utilisant des modèles réalisés à base d'automate cellulaire dans lequel seront introduits la motilité cellulaire ainsi que des lois simples d'interactions entre cellules sous forme de probabilités.

Dans un premier temps, nous nous intéresserons aux tumeurs cérébrales particulièrement agressives du fait leur diffusivité appelées glioblastomes.

Par la suite, ces modélisations seront étendues à d'autres tumeurs diffusives.

En ce qui concerne la migration de cellules issues des glioblastomes, le système choisi est un système simplifié, de croissance d'amas de cellules issus de glioblastome humain *in vitro*, sur un substrat inerte de collagène. De cette façon, seules les interactions entre cellules cancéreuses interviennent. Par la suite, un système plus complexe, de migration des mêmes cellules sur substrat d'astrocytes pourra être utilisé, où les interactions cellules cancéreuses-cellules saines sont présentes. Ce dernier système est bien sur plus proche des conditions *in vivo*, mais plus complexe.

Lors de mon stage de Maîtrise, j'ai mis au point une modélisation qui permet de reproduire la croissance de glioblastomes par migration de cellules tumorales *in vitro* en deux dimensions. Pour cela, l'équipe de modélisation en cancérologie travaille avec un anatomopathologiste de l'unité de Neuroplasticité cellulaire et thérapeutique de l'hôpital Henri Mondor de Créteil, Christo Christov. Il a réalisé des expériences de migration de cellules tumorales *in vitro* issues d'une culture de cellules de glioblastome humain GL15. C'est avec ces expériences que j'ai pu extraire des paramètres expérimentaux comme la densité cellulaire en fonction de la distance au centre où les cellules ont été déposées et auxquelles j'ai du comparer mes résultats tirés de la modélisation.

La modélisation réalisée consiste à faire migrer des cellules sur un réseau qui pave l'espace. C'est le réseau triangulaire, isotrope, qui a été retenu. Sur ce réseau, un centre de diamètre de l'ordre de quelques cellules, considéré comme parfaitement circulaire, fournit, sans s'épuiser, des cellules qui sont caractérisées par leur position sur le maillage. Ainsi les cellules sont définies de façon ponctuelle. C'est à partir de ce centre que les cellules vont pouvoir migrer par pas, sachant qu'un pas représente la distance entre deux hexagones du pavage.

Lors de ce stage de trois mois, certains résultats ont déjà été obtenus à savoir qu'un simple modèle de diffusion ne suffit pas à décrire ce qui se passe expérimentalement lors de la migration de cellules gliomateuses [10]. En effet, nous avons pu constater qu'il faut faire

intervenir d'autres paramètres comme une inertie des cellules et/ou des interactions entre ces cellules tumorales permettant aux cellules de rester en contact (voir Figure 4).

Ces paramètres ont été introduits de la façon suivante :

- l'inertie permet aux cellules de garder en mémoire le dernier pas qu'elles ont réalisé, ainsi, les cellules ne peuvent pas faire de « demi-tours » sur des temps courts ;
- les interactions entre cellules sont introduites sous forme de probabilité permettant d'autoriser l'attraction entre cellules : cette probabilité est une probabilité de déplacements en fonction de la présence ou non de voisines. Cette probabilité aura tendance à laisser la cellule au contact d'une de ces voisines.

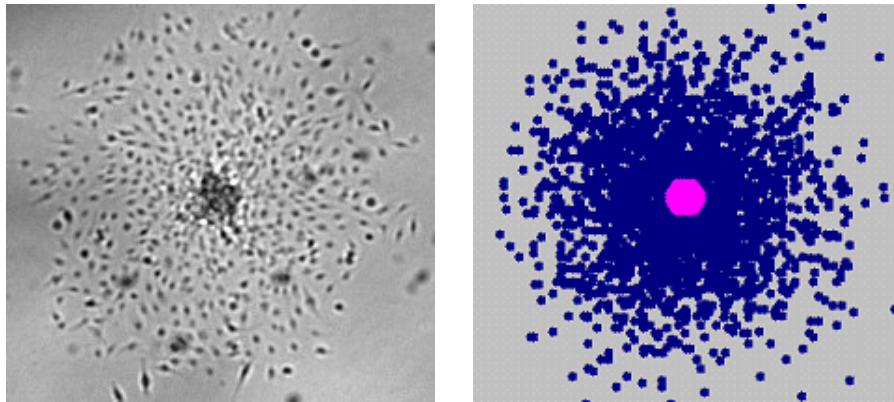


Figure 4 : Exemple de migration cellulaire à partir d'un centre : (à gauche) expérience réalisée par Ch. Chritov, (à droite) simulation avec le modèle d'automate cellulaire avec inertie et interaction attractive entre cellules.

c) Les objectifs

Lors de mon stage de DEA, je vais apporter des modifications au précédent modèle en essayant d'introduire des centres générateurs de cellules déformés et épuisables. En effet, seulement quelques expériences correspondent aux cas les plus simples à savoir un centre considéré comme circulaire et inépuisable sur 48 heures (voir Figure 5). Ceci nous entraîne donc l'exclusion de nombreuses expériences. C'est pourquoi il est souhaitable de modifier le modèle.

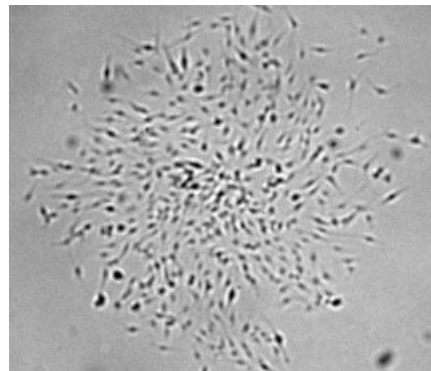


Figure 5 : Exemple d'expérience de migration avec un centre épuisable

De plus, lors ce stage, il est prévu que je puisse me rendre dans l'unité de Neuroplasticité et thérapeutique de l'Hôpital Henri Mondor afin de participer à la réalisation de nouvelles expériences de migrations avec Ch. Christov.

A plus long terme, il sera nécessaire d'étudier les interactions qu'il peut exister entre cellules tumorales et plus particulièrement les jonctions « gap » qui semblent être liées à ces interactions. Ces jonctions sont des jonctions communicantes sous la forme de canaux intercellulaires. Les deux cellules entrent en contact par le biais de l'assemblage de leurs canaux. Les jonctions gap permettent aux cellules en contact d'échanger de petites molécules (de taille inférieure à 1,2 nm). Ces jonctions de communication entre cellules semblent être différentes entre cellules tumorales [12]. D'après cet article, il semble que le changement d'expression des protéines impliquées dans ces jonctions est associé à la progression tumorale dans le cas du carcinome.

Ces jonctions gap peuvent être inhibées chimiquement par une drogue. Ainsi, des expériences de migration avec inhibition de ces jonctions sont en cours afin d'étudier leur impact sur la migration.

Il est prévu de se pencher sur l'implication d'autres protéines qui sont les protéines d'adhésion comme les cadhérines et les intégrines. En effet, il semble notamment que la désorganisation du système d'adhésion entre cellules impliquant les protéines cadhérines est fréquemment liée au caractère invasif des cellules [13].

De plus, il s'agira de s'intéresser à la caractérisation de la migration des cellules gliomateuses sur un autre substrat que celui de collagène qui est inerte : sur un tapis d'astrocytes par exemple. En effet, la forme des cellules en contact avec ces astrocytes est modifiée et il semble que les cellules migrent en suivant les astrocytes (voir Figure 6). Ceci est plus compliqué à étudier (notamment par le fait qu'il va falloir introduire une certaine forme aux cellules) mais d'une importance réelle quand à la compréhension du phénomène de migration *in vivo*.

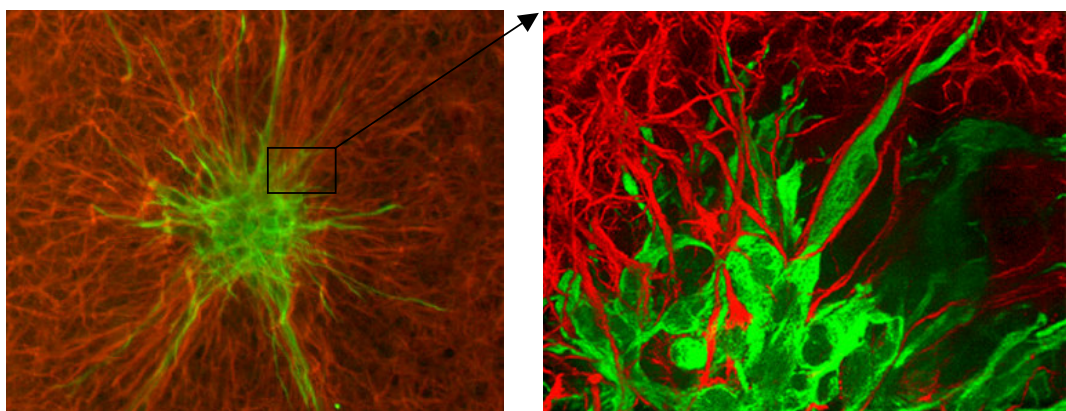


Figure 6 : Expérience de migration de cellules gliomateuses (en vert) sur tapis d'astrocytes (en rouge).

L'étude du milieu extérieur est particulièrement importante afin de pouvoir modéliser la progression de ces tumeurs *in vivo*. Giese et al. [11] se sont intéressés à comprendre la migration des cellules tumorales dans la matrice extracellulaire et au contact des cellules saines. Il semblerait que les cellules tumorales utilisent la matrice extracellulaire pour leur migration notamment par la sécrétion de protéines de dégradation de cette dernière qui sont

des protéases. Tout d'abord, les cellules tumorales adhèrent à la matrice extracellulaire puis les protéines entrent en jeu en la dégradant : ceci crée un espace intercellulaire dans lequel les cellules tumorales vont pouvoir migrer.

Ainsi, dans le cas de la migration de ces cellules tumorales sur un substrat non inerte, les questions qui restent en suspens sont :

- comment introduire le milieu extérieur dans le programme ?
- comment modéliser l'interaction entre les astrocytes sains et les cellules cancéreuses ?

De plus, une étude de donnée expérimentale plus macroscopique est envisagée avec Ch. Christov. En effet, il s'agira d'étudier des coupes de cerveaux réalisées lors d'autopsies de patients atteints de glioblastomes. Ces coupes vont pouvoir nous donner d'importantes informations sur ce qu'il se passe *in vivo* à savoir la densité cellulaire en fonction de la distance au centre de la tumeur, établir un coefficient de diffusion réaliste, connaître la part de nécrose dans ces tumeurs ainsi que leur localisation.

Lors de ce stage et de cette thèse, il sera utile de nouer des liens avec des chercheurs aussi bien en physique théorique qu'en cancérologie qui s'intéressent à ce sujet de progression tumorale, spécialement pour la partie expérimentale qui est, dans le cas de cette étude, particulièrement importante et qui nécessitera l'utilisation de techniques d'imagerie ainsi que passage par l'étude de gliome *in vivo* via des petits animaux.

De plus, il s'agira également de chercher d'autres cancers diffusifs à étudier (comme les mélanomes ou certains cancers du sein) et ainsi de prospecter afin de mettre en place de nouvelles collaborations.

5. Perspectives professionnelles

Après ma thèse, mon objectif professionnel est de postuler pour un emploi dans enseignement supérieur et la recherche publique à l'Université. En effet, mes deux années d'expérience de tutorat de physique à l'Université Paris 7 m'ont conforté dans ce but. Je trouve le contact avec les étudiants particulièrement enrichissant. L'enseignement dans le supérieur me permettrait de partager mon expérience, ma connaissance et ma passion pour la physique et notamment pour l'interface physique biologie avec les étudiants. De plus, le travail de recherche m'a toujours attiré et reste sans aucun doute l'une des meilleures motivations de cette voie. S'inscrire au sein d'une équipe fait également partie d'un des atouts, notamment par le partage des expériences et la richesse des discussions.

Une deuxième option serait de mettre à profit mes connaissances dans l'entreprise. C'est pourquoi, j'envisage pendant ma thèse de suivre des formations sur l'entreprise et de me mettre en contact avec des associations qui ont pour mission d'aider les jeunes docteurs à s'insérer dans le monde de l'entreprise.

6. Conclusion

En conclusion, ce choix de stage et de thèse me paraît tout à fait approprié, non seulement, par rapport à mon cursus universitaire mais également par rapport à mes choix personnels.

Tout d'abord, les enjeux de l'étude de la croissance tumorale ne paraissent importants et le fait de pouvoir y contribuer à mon niveau à cette entreprise pleine d'espoir me procure un sentiment de satisfaction.

De plus, participer au commencement d'un nouveau thème de recherche dans un laboratoire en création est très enrichissant par le fait que je vais devoir aider, avec le reste de l'équipe, à mettre en place différentes collaborations afin de faire progresser les recherches du groupe. Un des challenges de ce projet est aussi de pouvoir entrer dans la construction de ce nouveau thème de recherche. Ceci me permettra de me familiariser complètement avec le métier de chercheur.

Bibliographie :

- [1] Burgess P. K, Kulesa P. M., Murray J.D., Alvord E.C (1997), The interaction of growth rates and diffusion coefficients in a three dimensional mathematical model of gliomas, J. of Neuropathology and Experimental Neurology, 56, pp. 704-713.
- [2] Chicoine MR and Silbergeld DL (1995), Assessment of brain tumor cell motility *in vivo* and *in vitro*. J. Neurosurg. 82 : pp. 615-622.
- [3] Dormann S., Deutsch A. (2002), Modeling of self-organized avascular tumor growth with a hybrid cellular automaton, In silico Biology 2, 0035.
- [4] Kansal A.R. et al (2000), Simulated brain tumor growth dynamics using a three-dimensional cellular automaton, J. Theor. Biol., 203, pp. 367-382.
- [5] Murray JD, Mathematical Biology II Spatial Models and Biomedical Applications. Ed. Springer Interdisciplinary Applied Mathematics : pp. 536-559.
- [6] Sander L.M., Deisboeck T.S. (2002), Growth patterns of microscopic brain tumors, Phys. Rev. E 66:051901.
- [7] Swanson KR, Bridge C, Murray JD, Alvord Jr EC (2003), Virtual and real brain tumors: using mathematical modeling to quantify glioma growth and invasion. J. of the Neurological Sciences 216.
- [8] Page internet de Kristin Swanson
<http://www.pathology.washington.edu/research/labs/labpage.php?LAB=swanson>
- [9] Tracqui P. and Mendjeli M. (1999), Modelling three dimensional growth of brain tumors from time series of scans, Mathematical Models and Methods in Applied Sciences, 9, pp. 581-598.
- [10] Aubert M. (2004), Rapport de stage de Maîtrise : Modélisation de migration de cellules cérébrales tumorales, soutenu en septembre 2004.
- [11] Giese A., Bjerkvig R., Berens M.E., Westphal M. (2003), Cost of Migration: Invasion of Malignant Gliomas and Implications for Treatment, J. Clinical Oncology Vol. 21 no.8, pp. 1624-1636.
- [12] Kamibayashi Y., Oyamada Y., Mori M., Oyamada M. (1995), Aberrant expression of gap junction proteins (connexins) is associated with tumor progression during multistage mouse skin carcinogenesis *in vivo*, J. Carcinogenesis, Vol. 16, pp.1287-1297.
- [13] Nawrocki-Raby B., Gilles C. et al. (2003), E-Cadherin mediates MMP down-regulation in highly invasive bronchial tumor cells, Am. J. Pathology Vol. 163, pp. 653-661.

Annexe: Commentaires sur l'article de Swanson KR, Bridge C, Murray JD et Alvord Jr EC publié en 2003 dans Journal of the Neurological Sciences et intitulé : *Virtual and real brain tumors: using mathematical modeling to quantify glioma growth and invasion*.

Cet article a été écrit en collaboration entre le département de pathologie et le département de mathématiques appliquées de Université de Washington.

Il traite de l'utilisation de modèles mathématiques afin de caractériser la progression tumorale dans le cas des gliomes non traités puis de ceux traités grâce à une technique de chimiothérapie ou d'ablation de la tumeur.

Un premier modèle utilisé est un modèle macroscopique qui permet de recréer la progression tumorale à partir d'une équation faisant intervenir la diffusion tumorale ainsi que la prolifération des cellules gliomateuses. Ceci se traduit par l'équation différentielle suivante :

$$\frac{\partial c(x,t)}{\partial t} = \nabla \cdot (D \nabla c(x,t)) + \rho c(x,t)$$

où $c(x,t)$ est la concentration en cellules tumorales, D le coefficient de diffusion lié à la mobilité des cellules considéré comme constant et ρ le taux de prolifération.

La caractérisation de la tumeur passe par la valeur du rapport ρ / D . A noter que pour les valeurs de ρ et de D variantes pour un rapport fixé, la forme de la tumeur est la même, seul le temps de croissance de la tumeur est différent.

Ce qui est rend se modèle plus réaliste, c'est de considérer la géométrie et la structure du cerveau. Ceci en utilisant le fait que le coefficient de diffusion peut varier suivant des tissus dans lesquelles les cellules se situent. En effet, il a été montré que la motilité des cellules tumorales est plus importante dans la matière blanche (qui correspond à la gaine de myéline qui recouvre les axones des neurones pour en accélérer la conduction où la vitesse de migration est de l'ordre de 0,018 cm / jour) que dans la matière grise (qui correspond aux corps cellulaires des neurones avec leur dense réseau de dendrites où la vitesse de migration est de l'ordre de 0,008 cm / jour). Ainsi, dans un deuxième temps, le paramètre D possède deux valeur suivant la localisation de la cellule : D_G ($\approx 0,0013$ cm² / jour) lorsque la cellule est localisée dans la matière grise et D_W ($\approx 0,0065$ cm² / jour) lorsque la cellule est localisée dans la matière blanche. (Toutes les valeurs sont données grâce à des observations sur des patients atteints de gliomes)

Ce modèle permet d'obtenir des simulations montrant l'ampleur des ces gliomes par rapport à la partie de ces tumeurs qui est détectée grâce aux méthodes d'imagerie actuelles et plus particulièrement grâce aux tomographes à émission de positrons .

Un deuxième modèle tient compte la mort des cellules gliomateuses à la suite de traitements chimiothérapiques. Ainsi, l'équation s'écrit :

$$\frac{\partial c(x,t)}{\partial t} = \nabla \cdot (D \nabla c(x,t)) + \rho c(x,t) - G(t)c(x,t)$$

où $G(t)$ caractérise la mort cellulaire due à la chimiothérapie, $G(t)$ est constant et lié à l'efficacité du traitement lorsque la traitement est administré et est nul sinon.

Cependant, la chimiothérapie peut induire des mutations qui rendent les cellules mutées insensibles aux traitements suivants. Ils est alors nécessaire de distinguer deux populations : celle des cellules sensibles à la chimiothérapie et celle des cellules capables de muter pour résister au traitement. De plus, l'efficacité de la chimiothérapie semble varier suivant les tissus ciblés : la chimiothérapie serait plus efficace dans la matière grise que dans la matière blanche.

Le dernier modèle présenté est un modèle qui tient compte de l'ablation d'une partie de la tumeur. L'équation de diffusion-prolifération est modifiée en mettant la densité cellulaire à

zéro dans la partie extraite. Le problème est de déterminer le volume à enlever. Malheureusement, la chirurgie, dans le cas de cette tumeur, ne permet pas d'ôter toutes les cellules atteintes et ne permet au patient que d'augmenter son espérance de vie que de deux ans au grand maximum. L'étude de l'espérance de vie des patients a été calculé par deux groupe différents et assez alarmants : Kreth et al. et Woodward et al. dont les résultats sont similaires. Ainsi, la chirurgie ne peut permettre une guérison.

L'intérêt de cet article est qu'il retrace l'évolution des modèles mathématiques macroscopiques qui simulent la croissance tumorale dans le cas des gliomes en citant de nombreuses références. De plus, ces modèles peuvent être adaptés pour connaître les effets de la chimiothérapie ou de l'ablation d'une partie de la tumeur.