



UNIVERSITÉ  
LIBRE  
DE BRUXELLES

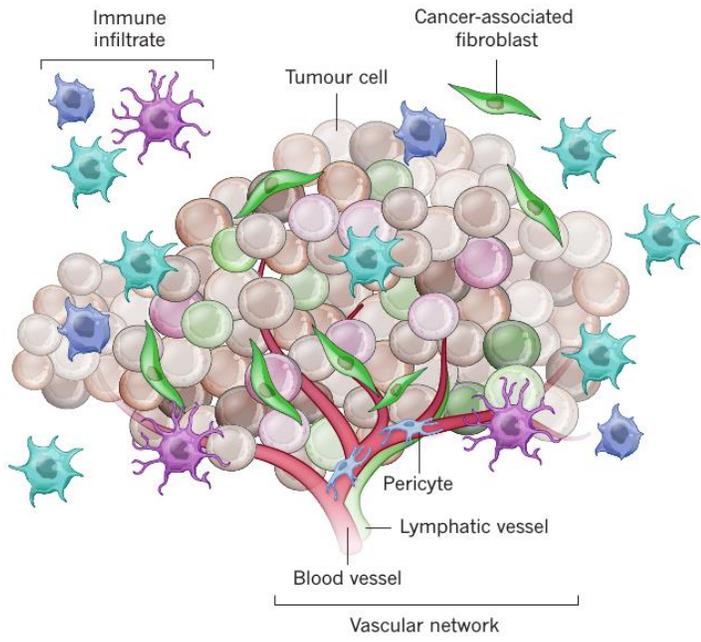
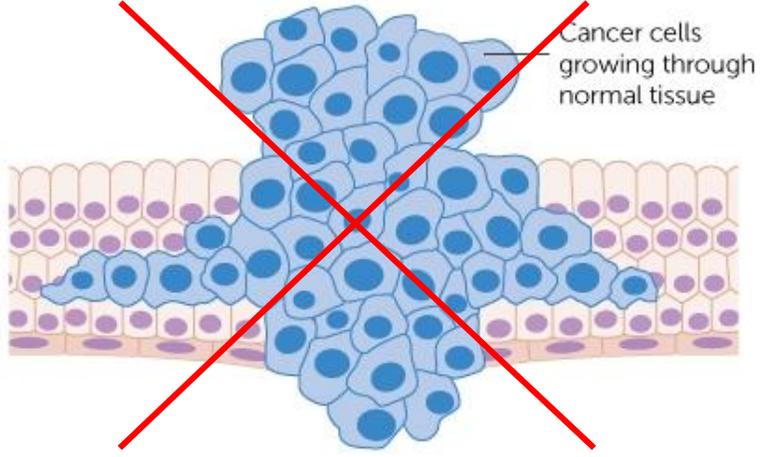
# Cancer et mathématiques : une rencontre prometteuse

Sylvie Vande Velde

# Introduction : Cancer

# Cancer : introduction

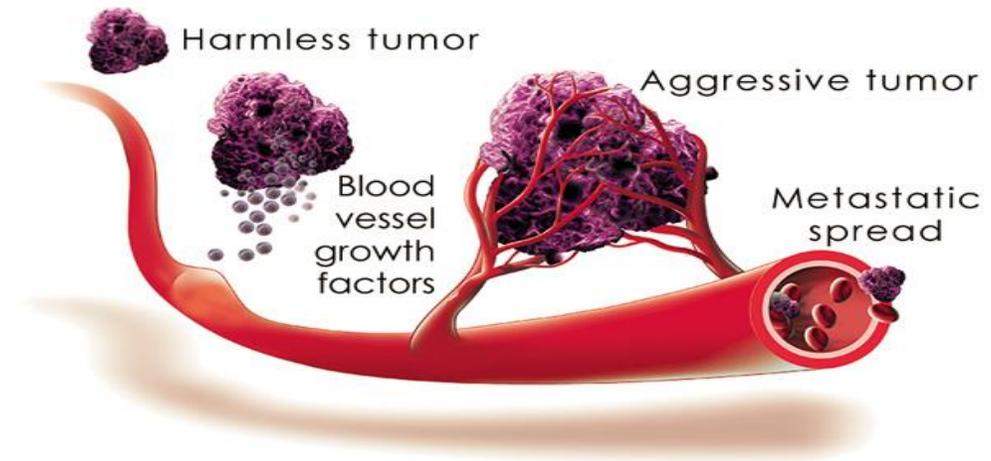
Cancer : prolifération anormale de cellules au sein d'un organe pouvant à terme compromettre le fonctionnement correct de celui-ci



Tumeur = cellules cancéreuses + microenvironnement

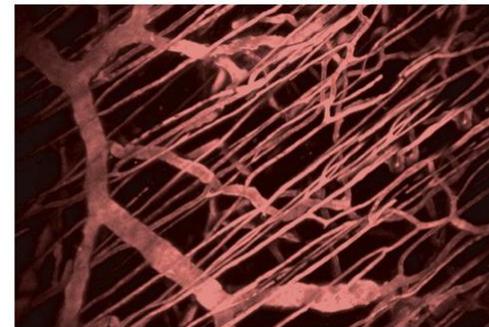
# Angiogenèse

Angiogenèse : sécrétion par les cellules tumorales du VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)

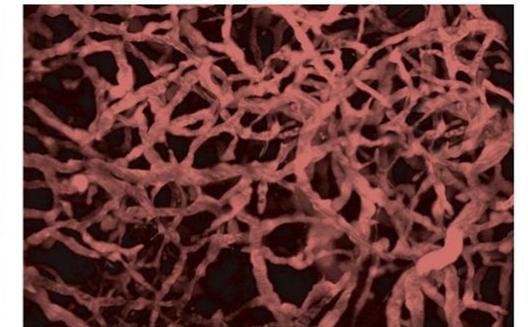


La vascularisation tumorale est organisée de façon chaotique :

- diamètre des capillaires  $\sim 3x$  plus grand dans tumeur
- architecture désordonnée dans tumeur
- parois  $\sim 10x$  plus perméables dans tumeur que dans tissu normal  $\rightarrow$  fuites et accumulation de fluide dans les tissus
- densité des capillaires  $\nearrow$  avec le degré de malignité



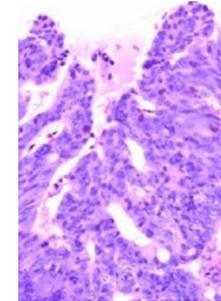
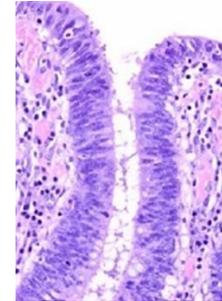
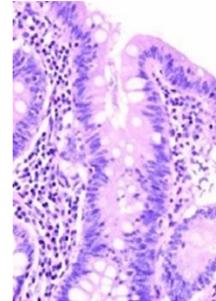
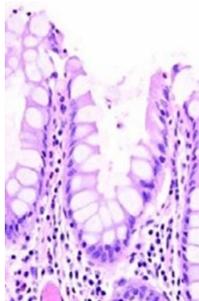
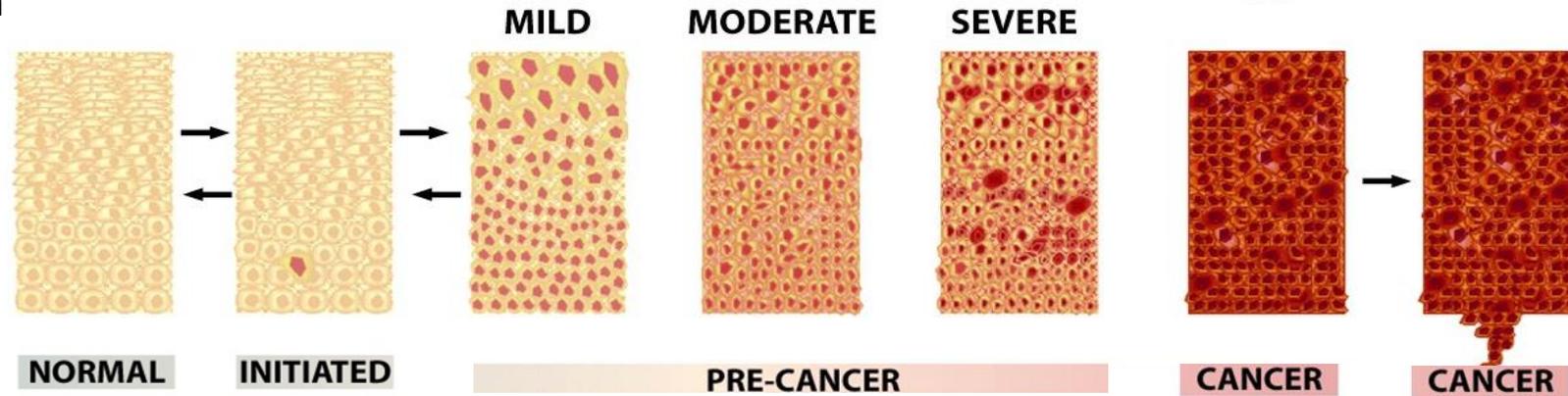
normal tissue



tumor

# Tumorigenèse : processus à étape multiple

Ex : colon



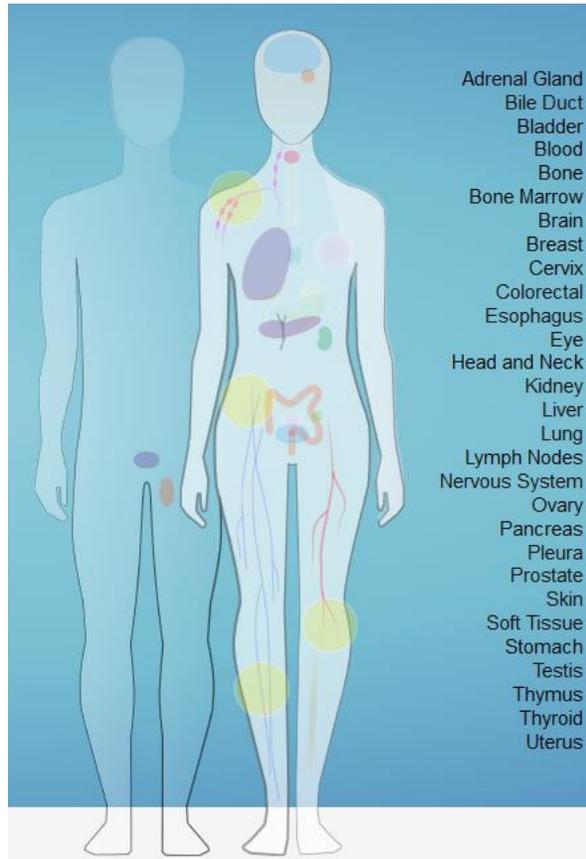
= cancer

hyperplasie → dysplasie → adénome → carcinome → néoplasie  
ou carcinome invasif

= tumeur

# Cancer : maladie hautement hétérogène

1<sup>ère</sup> subdivision : l'organe atteint



2<sup>ème</sup> subdivision : sous-type moléculaire

Ex : cancer du sein

Molecular subtypes	Triple negative ER-, PR-, HER2-	HER2+	Luminal B	Luminal A
% of breast cancers	15-20%	10-15%	20%	40%
Prognosis Correlates to histologic grade	Poor to Good (represented by a wedge from orange to blue)			
Response to medical therapy	Chemotherapy, Trastuzumab, Endocrine (represented by wedges for each subtype)			

Les sous-types cancéreux sont associés à différents traitements

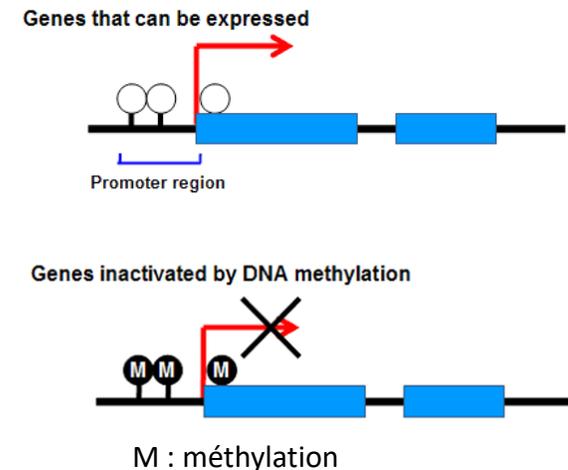
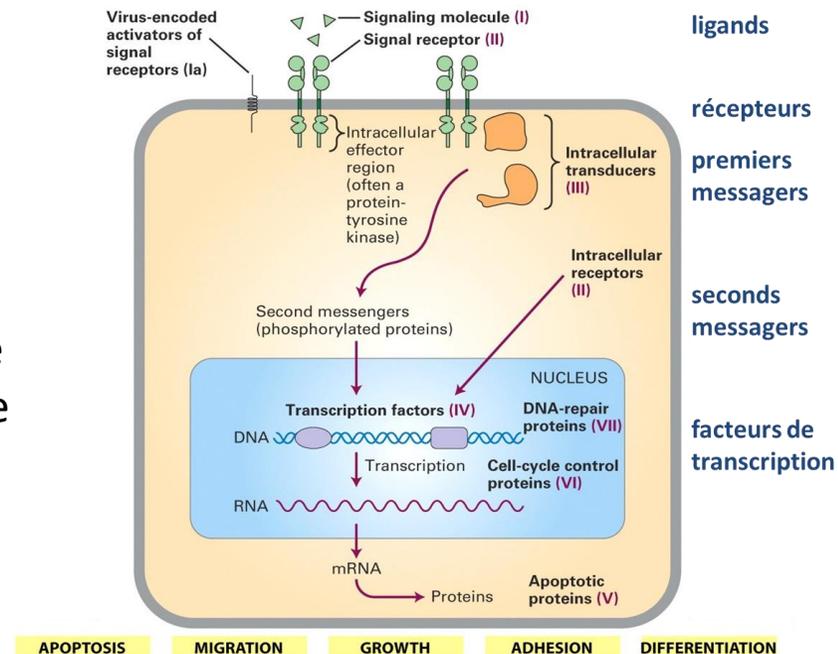
# Cancer : maladie complexe car de nombreuses dérégulations possibles

## 2 classes de gènes

- Oncogènes : proto-oncogène dans le génome qui contrôle le cycle cellulaire (abl, myc, src, ras, raf, erbB,...)
- Gènes suppresseurs de tumeur : gène de réparation (« caretaker ») + gène qui inhibe le cycle cellulaire ou induise l'apoptose (« gatekeeper ») (p53, Rb1, ...)

## Dérégulations

- Mutation ponctuelle
- Délétion
- Surexpression d'un gène
- Réarrangement chromosomique
- Fusion de gènes → gène hybride
- Duplication d'un gène
- Modifications épigénétiques (ex : méthylation)
- ...

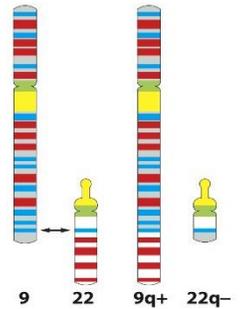


# Cancer : les causes (1)

## Causes

### 1) Génétique :

- Leucémie myéloïde chronique (1960) : translocation chromosomique entre chr 9 et chr 22  
→ protéine de fusion bcr-abl
- Rétinoblastome : 2 allèles pathologiques du gène Rb1
- Cancer du sein et de l'ovaire : augmentation du risque de 70% si porteur d'une mutation héréditaire dans gène Brca1



### 2) Virus (1/5 des cancers mondiaux, 1/20 des cancers des pays industrialisés) :

- 1<sup>ère</sup> preuve en 1910 (Rous sarcoma virus chez le poulet)
- Human papillomavirus : cancer du col de l'utérus
- Virus de l'hépatite B et C : cancer du foie

### 3) Infection bactérienne récurrente (l'inflammation promeut le cancer)

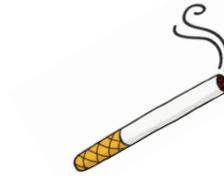
- Helicobacter pylori : cancer de l'estomac (Warren & Marshall : prix Nobel de médecine 2005 pour le lien entre cette bactérie et les ulcères)
- Bactéries pathogènes de la vessie : cancer de la vessie

## Cancer : les causes (2)

---

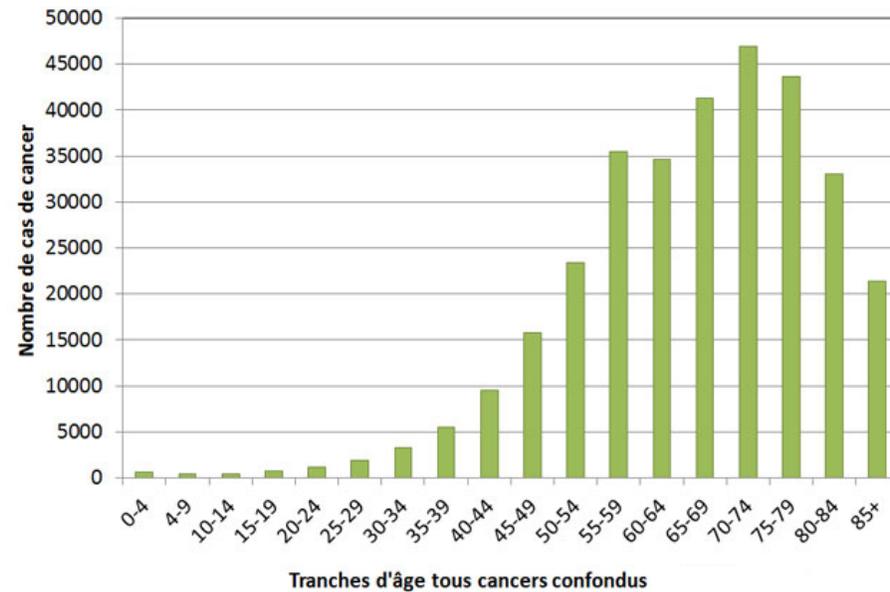
### 4) Environnement

- Tabac
- Alcool
- Pollution (amiante, particules fines, ...)
- Alimentation et sédentarité
- UV
- Radiations ionisantes
- Traitements hormonaux et perturbateurs endocriniens

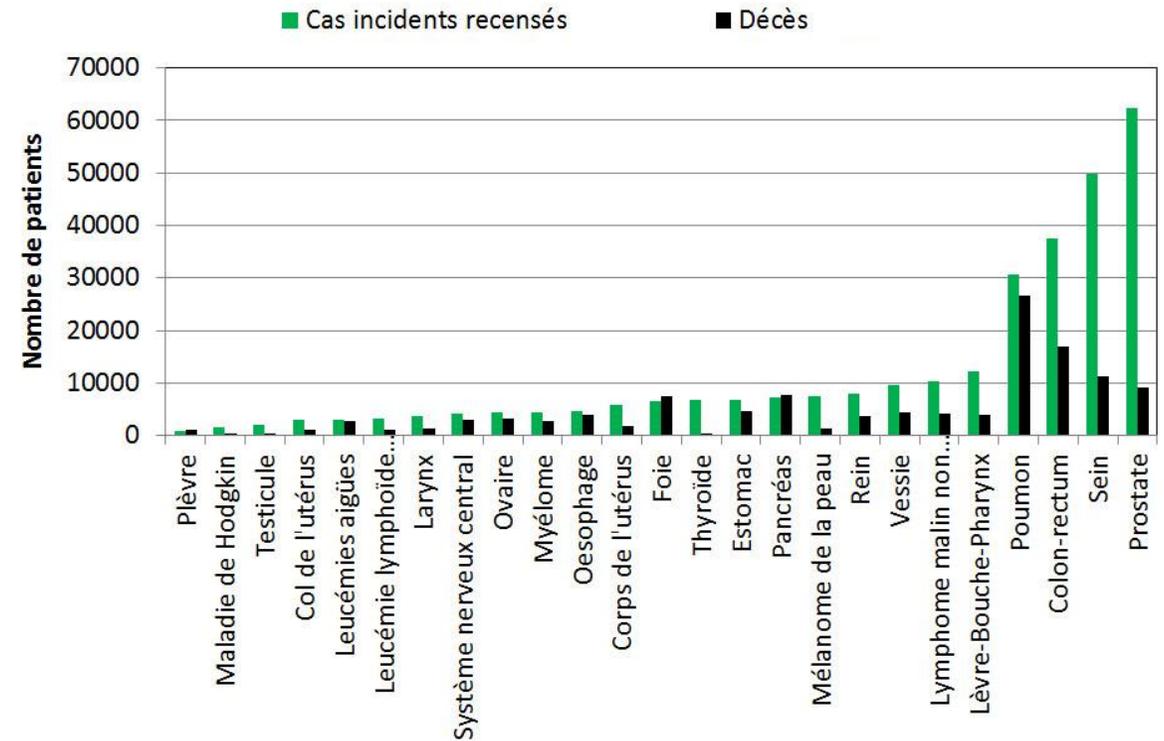


# Cancer : statistiques françaises

## Incidence selon l'âge



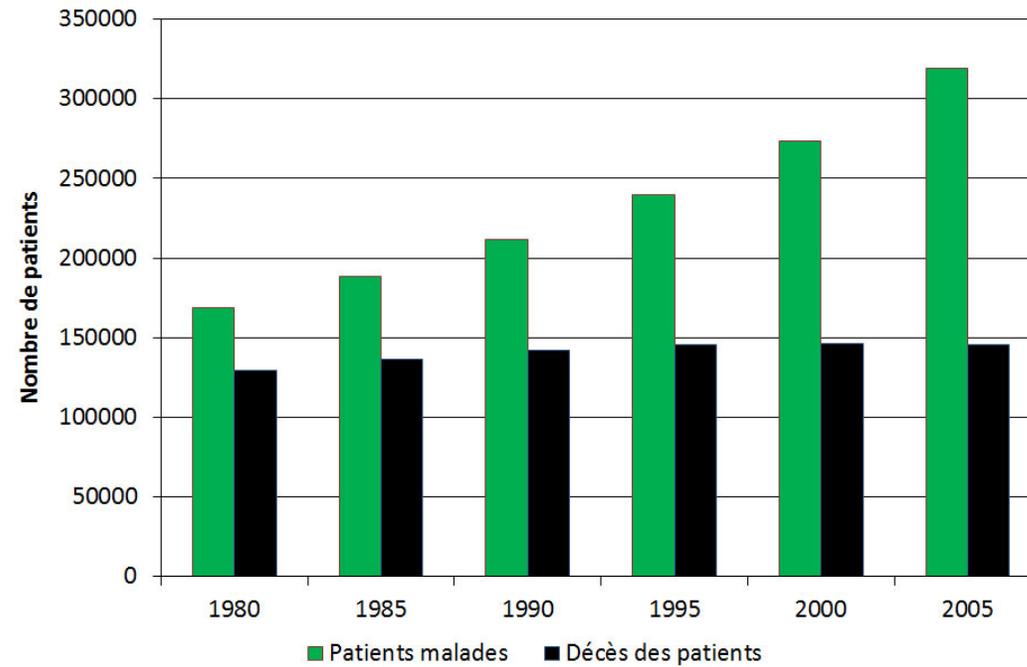
## Cas recensés et mortalité en fonction de l'organe atteint



# Cancer : statistiques françaises

---

## Cas recensés et mortalité entre 1980 et 2005



# Cancer : chez les autres espèces ? (1)

---

Cancer observé dans le monde animal et végétal !

Cancer observé dans des squelettes de dinosaures (1999 et 2003)

Cancer transmissible chez le diable de tasmanie  
→ risque d'extinction de l'espèce (2008)



Cancer transmissible chez les clams (cellules de l'hémolymphe, 2015)  
→ cellules peuvent flotter dans l'eau et propager la maladie  
→ risque de problèmes environnementaux et économiques



## Cancer : chez les autres espèces ? (2)

---

Rat-taupe nu (mammifère eusocial !) :

Longue longévité (30 ans vs 4 ans)

Modèle d'étude car semble peu affecté par le cancer

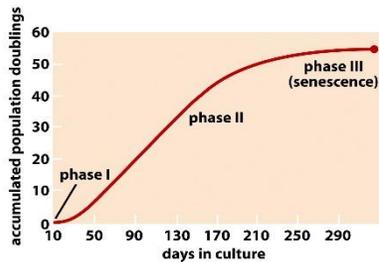
Découverte d'un mécanisme d'inhibition de contact très efficace (2009)



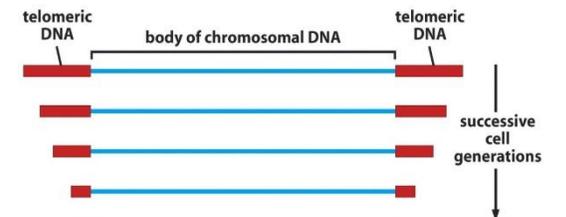
# Les caractéristiques du cancer (1)



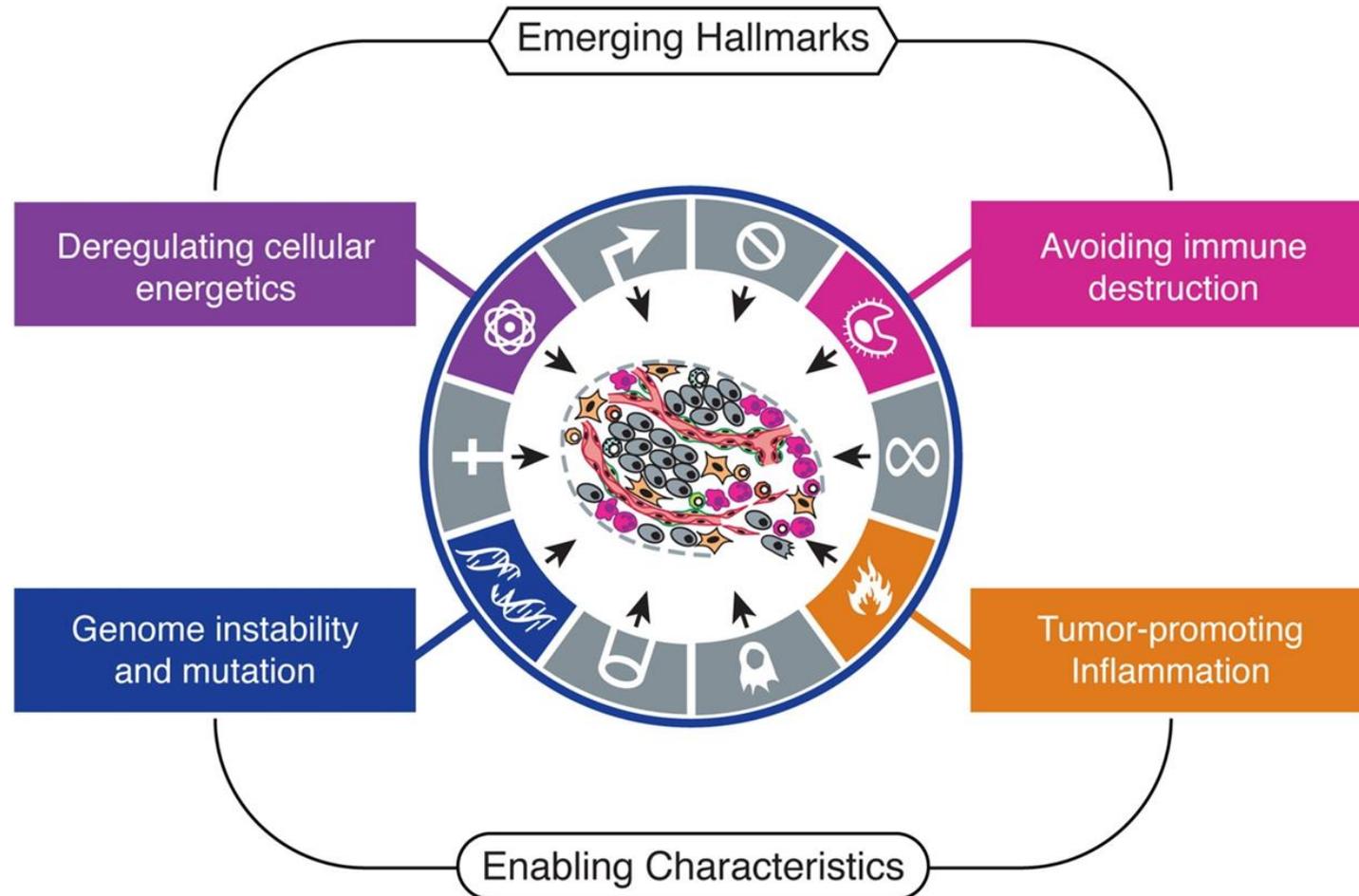
Phases de prolifération d'une cellule normale cultivée *in vitro*



Raccourcissement des télomères au cours des divisions mais pas chez les cellules cancéreuses car réexpression d'une télomérase exprimée normalement que chez l'embryon

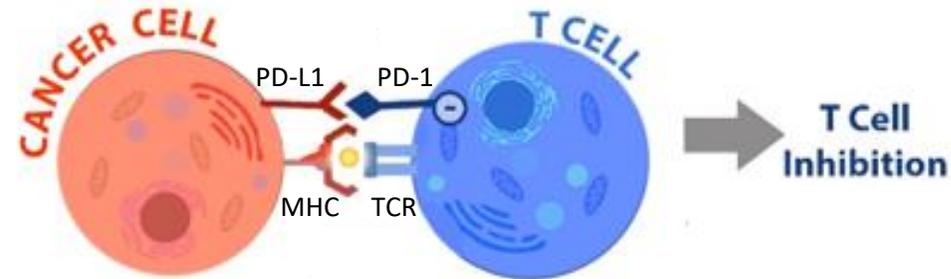


## Les caractéristiques du cancer (2)

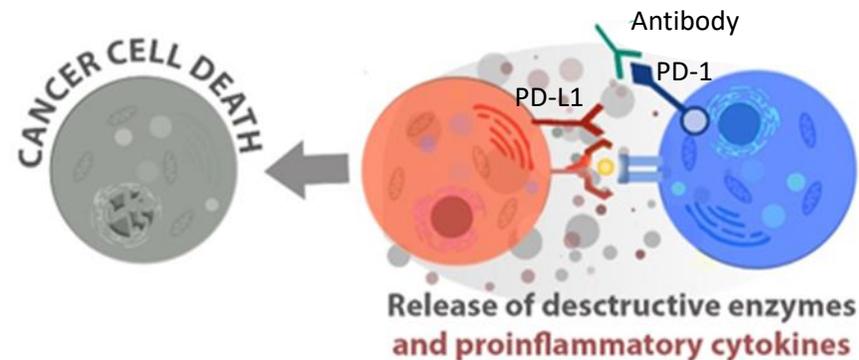


# Traitements d'avenir : immunothérapie (1)

Surexpression de PD-L1 → cellules cancéreuses échappent à l'immunité

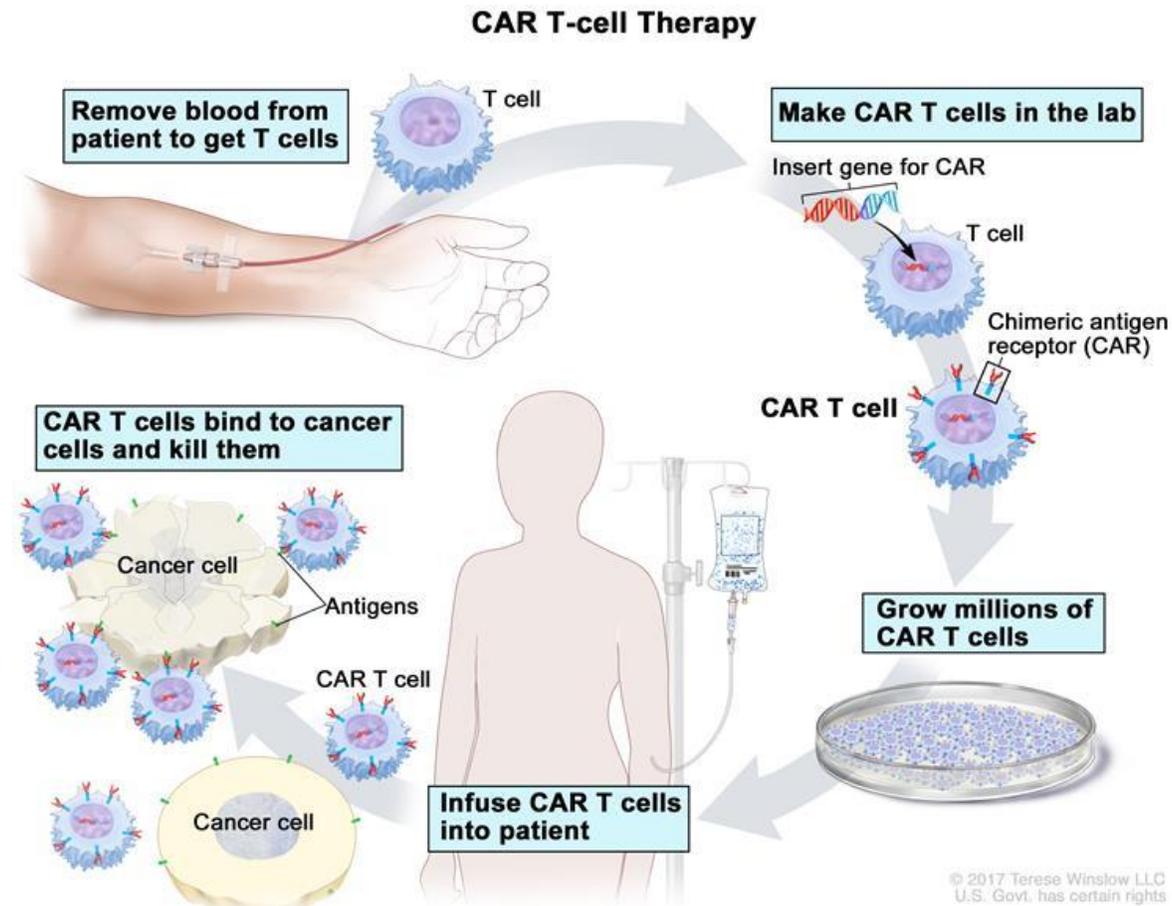


Anticorps anti-PD1 → cellules cancéreuses éliminées



Solution prometteuse dans le traitement du mélanome et du cancer du poumon (non-small cell lung cancer) mais seulement 1/3 de réussite. Utilisation chez l'humain aux USA depuis 2014, en Belgique depuis 2016.

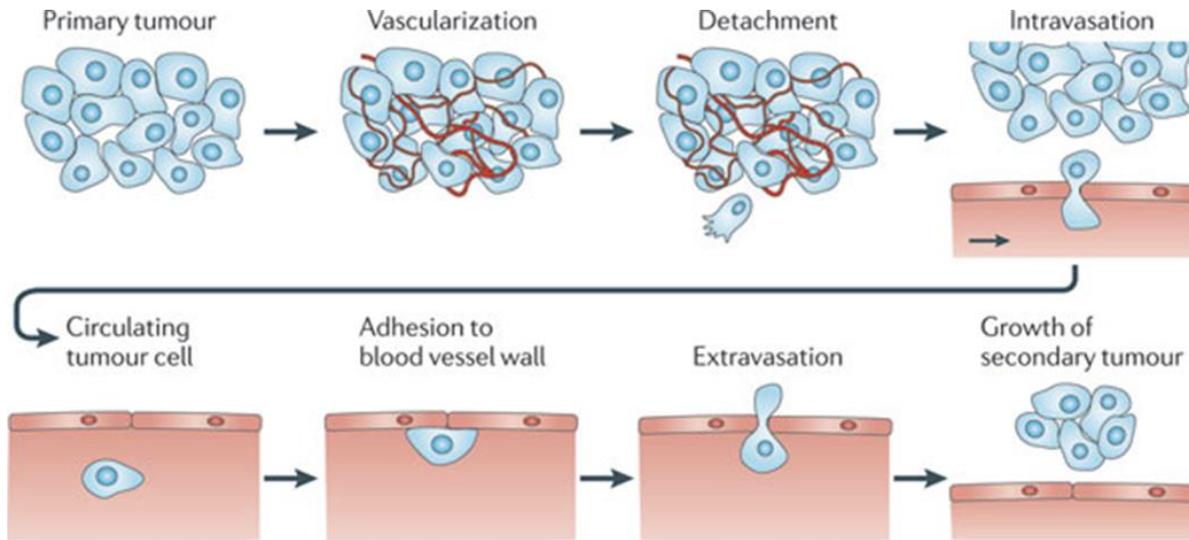
## Traitements d'avenir : immunothérapie (2)



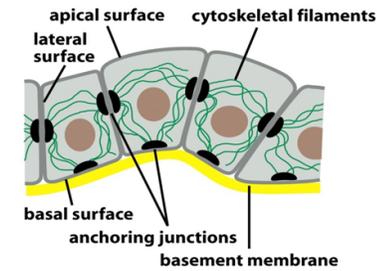
2 « CAR T-cell therapy » approuvées par la FDA : une contre les leucémies lymphoblastiques aiguës de l'enfant et une contre les lymphomes avancés. Entre 50 et 80% de réussite mais coûte 400 000 euros.

# Modèles mathématiques en cancérologie

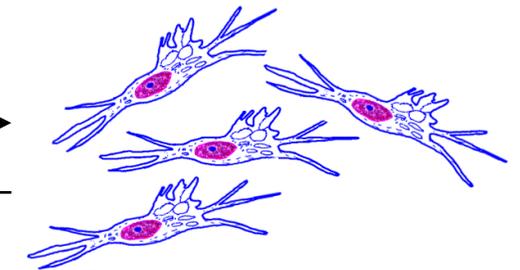
# Formation de métastases



Cellules épithéiales



Cellules mésenchymateuses



TEM

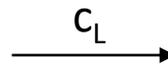
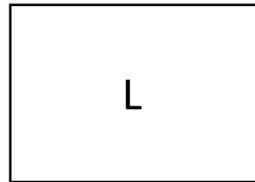
TME

TEM : transition épithélio-mésenchymateuse  
Transition nécessaire aux cellules cancéreuses pour se détacher de la tumeur primaire (perte de l'expression des protéines de jonction, ...)

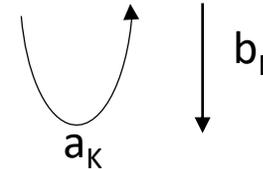
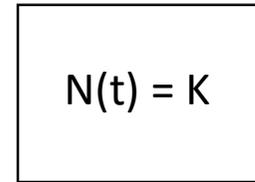
TME : transition mésenchymal-épithéiale  
Transition nécessaire aux cellules cancéreuses pour se réimplanter dans un nouvel organe

# Modèle pour étudier la formation des métastases (1)

Tumeur primaire



Métastase



$N(t)$  : nombre de cellules au temps  $t$  dans la métastase

$P_K(t) = \text{Proba}[N(t) = K] \ (K \geq 1)$

$a_K$  : taux de division dans la métastase ( $a_K > b_K$ )

$b_K$  : taux de décès dans la métastase

$c_L$  : taux de migration

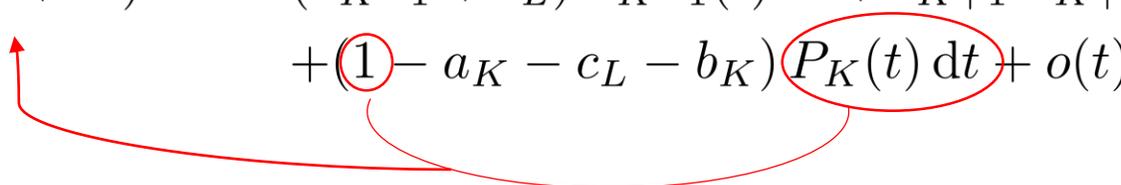
Pendant un petit intervalle de temps  $dt$ , plusieurs scénarios possibles pour que  $N(t+dt) = K$  :

- Si à l'instant  $t$  il y a  $K-1$  cellules : 1 cellule apparaît par division ou par migration
- Si à l'instant  $t$  il y a  $K+1$  cellules : 1 cellule meurt
- Si à l'instant  $t$  il a  $K$  cellules : 0 cellule naît, meurt ou migre
- La probabilité d'avoir un autre événement est  $o(t)$

$$P_K(t + dt) = (a_{K-1} + c_L) P_{K-1}(t) dt + b_{K+1} P_{K+1}(t) dt + (1 - a_K - c_L - b_K) P_K(t) dt + o(t)$$

## Modèle pour étudier la formation des métastases (2)

---

$$P_K(t + dt) = (a_{K-1} + c_L) P_{K-1}(t) dt + b_{K+1} P_{K+1}(t) dt + \textcircled{1} - a_K - c_L - b_K \textcircled{P_K(t) dt} + o(t)$$


$$\lim_{dt \rightarrow 0} \frac{P_K(t + dt) - P_K(t) dt}{dt} = \lim_{dt \rightarrow 0} \left[ (a_{K-1} + c_L) P_{K-1}(t) + b_{K+1} P_{K+1}(t) - (a_K + c_L + b_K) P_K(t) + \frac{o(t)}{dt} \right]$$

$$\frac{\partial}{\partial t} P_K(t) = (a_{K-1} + c_L) P_{K-1}(t) + b_{K+1} P_{K+1}(t) - (a_K + c_L + b_K) P_K(t)$$

Comme toutes les cellules cancéreuses naissent et meurent au même taux dans

la métastase, on peut écrire :  $a_K = aK$

$$b_K = bK$$

$$\frac{\partial}{\partial t} P_K(t) = (a(K-1) + c_L) P_{K-1}(t) + b(K+1) P_{K+1}(t) - ((a+b)K + c_L) P_K(t) \quad (K \geq 1)$$

## Modèle pour étudier la formation des métastases (3)

---

$$\frac{\partial}{\partial t} P_K(t) = (a(K-1) + c_L) P_{K-1}(t) + b(K+1) P_{K+1}(t) - ((a+b)K + c_L) P_K(t) \quad (K \geq 1)$$

Equation au bord (K = 0) : 
$$\frac{\partial}{\partial t} P_0(t) = b_1 P_1(t) - c_L P_0(t)$$

Pendant un petit intervalle de temps  $dt$ , plusieurs scénarios possibles pour que  $N(t+dt) = 0$  :

- Si à l'instant  $t$  il y a 1 cellule : 1 cellule meurt
- Si à l'instant  $t$  il a 0 cellule : 0 cellule naît, meurt ou migre
- La probabilité d'avoir un autre événement est  $o(t)$

$$\begin{aligned} P_0(t + dt) &= b_1 P_1(t) dt + (1 - (a_0 - c_L)) P_0(t) dt + o(t) \\ &= b_1 P_1(t) dt + (1 - (a \cdot 0 + c_L)) P_0(t) dt + o(t) \\ &= b_1 P_1(t) dt + (1 - c_L) P_0(t) dt + o(t) \end{aligned}$$

$$\lim_{dt \rightarrow 0} \frac{P_0(t + dt) - P_0(t) dt}{dt} = \lim_{dt \rightarrow 0} \left[ b_1 P_1(t) - c_L P_0(t) + \frac{o(t)}{dt} \right]$$
$$\frac{\partial}{\partial t} P_0(t) = b_1 P_1(t) - c_L P_0(t)$$

# Modèle pour étudier la formation des métastases (4)

$$\frac{\partial}{\partial t} P_K(t) = (a(K-1) + c_L) P_{K-1}(t) + b(K+1) P_{K+1}(t) - ((a+b)K + c_L) P_K(t) \quad (K \geq 1)$$

Etude du nombre moyen de cellules au sein de la métastase :

Nous aimerions montrer que :  $\frac{\partial}{\partial t} E[N(t)] = (a - b)E[N(t)] + c_L(t)$

**Démonstration :**

Il est connu que :  $E[N(t)] = \frac{\partial}{\partial s} G(t, s)|_{s=1}$

où  $G(t, s)$  est la fonction génératrice des probabilités de  $N(t)$

et est définie comme :  $G(t, s) = E[s^{N(t)}]$

$$= \sum_{K=0}^{\infty} P[N(t) = K] s^K$$

$$= \sum_{K=0}^{\infty} P_K(t) s^K \quad \leftarrow$$

Rem : La somme est finie car la tumeur ne peut pas dépasser  $10^{12}$  cellules (car mort du patient  $\rightarrow$  mort de la tumeur)

$P_K(T) = 0 \forall K > 10^{12}$  et  $T$  fixé

$$\frac{\partial}{\partial t} E[N(t)] = \frac{\partial}{\partial t} \frac{\partial}{\partial s} G(t, s)|_{s=1} = \frac{\partial}{\partial s} \frac{\partial}{\partial t} G(t, s)|_{s=1}$$

## Modèle pour étudier la formation des métastases (5)

---

$$\begin{aligned}\frac{\partial}{\partial t}G(t, s) &= \frac{\partial}{\partial t} \sum_{K=0}^{\infty} P_K(t) s^K \\ &= \sum_{K=0}^{\infty} \frac{\partial}{\partial t} P_K(t) s^K \\ &= \sum_{K=0}^{\infty} \left[ (a(K-1) + c_L) P_{K-1}(t) + b(K+1) P_{K+1}(t) - ((a+b)K + c_L) P_K(t) \right] s^K \\ &= \sum_{K=0}^{\infty} (a(K-1) + c_L) P_{K-1}(t) s^K + \dots + \dots \\ &= s^2 \sum_{K=1}^{\infty} a(K-1) P_{K-1}(t) s^{K-2} + s \sum_{K=0}^{\infty} c_L P_{K-1}(t) s^{K-1} + \dots + \dots \\ &= s^2 \sum_{j=0}^{\infty} a j P_j(t) s^{j-1} + s \sum_{j=0}^{\infty} c_L P_j(t) s^j + \dots + \dots \quad (\text{où } j = K - 1) \\ &= s^2 a \frac{\partial}{\partial s} G(t, s) + s c_L G(t, s) + \dots + \dots\end{aligned}$$

## Modèle pour étudier la formation des métastases (6)

---

$$\frac{\partial}{\partial t} G(t, s) = s^2 a \frac{\partial}{\partial s} G(t, s) + s c_L G(t, s) + \dots + \dots$$

$$\frac{\partial}{\partial t} G(t, s) = a(s^2 - s) \frac{\partial}{\partial s} G(t, s) + b(1 - s) \frac{\partial}{\partial s} G(t, s) + c_L(s - 1)G(t, s)$$

$$\frac{\partial}{\partial s} \frac{\partial}{\partial t} G(t, s)|_{s=1} = (a - b) \frac{\partial}{\partial s} G(t, s)|_{s=1} + c_L$$

$$\frac{\partial}{\partial t} \frac{\partial}{\partial s} G(t, s)|_{s=1} = (a - b) \frac{\partial}{\partial s} G(t, s)|_{s=1} + c_L$$

$$\boxed{\frac{\partial}{\partial t} E[N(t)] = (a - b)E[N(t)] + c_L}$$

CQFD

# Modèle pour étudier la formation des métastases (7)

---

Cherchons la solution de  $\frac{\partial}{\partial t} E[N(t)] = (a - b)E[N(t)] + c_L$

Cas où  $c_L = cste$  (tumeur primaire ne croît presque plus)

Solution de l'équation homogène :  $E[N(t)] = Ke^{(a-b)t}$

Solution particulière :  $Sol_{part} = \frac{c_L}{b - a}$

Condition initiale :  $E[N(0)] = i \longrightarrow K = i + \frac{c_L}{a - b}$

Solution générale :  $E[N(t)] = \left(i + \frac{c_L}{a - b}\right)e^{(a-b)t} - \frac{c_L}{a - b}$

## Modèle pour étudier la formation des métastases (8)

---

Cherchons la solution de  $\frac{\partial}{\partial t} E[N(t)] = (a - b)E[N(t)] + c_L(t)$

Cas où  $c_L = \gamma_L t$  (tumeur primaire est encore en forte croissance ou le degré de malignité de la tumeur augmente avec t)

Solution de l'équation homogène :  $E[N(t)] = K e^{(a-b)t}$

Solution particulière :  $\text{Sol}_{\text{part}} = \gamma_L \frac{t(b-a) - 1}{(b-a)^2}$

Condition initiale :  $E[N(0)] = i \longrightarrow K = i + \frac{\gamma_L}{(a-b)^2}$

Solution générale :  $E[N(t)] = \left( i + \frac{\gamma_L}{(a-b)^2} \right) e^{(a-b)t} + \frac{\gamma_L}{(a-b)^2} ((b-a)t - 1)$

# Modèle pour étudier la formation des métastases (9)

Solution de :  $\frac{\partial}{\partial t} E[N(t)] = (a - b)E[N(t)] + c_L$

Solution de l'équation homogène :  $E[N(t)] = K e^{(a-b)t}$

Est-ce qu'une croissance exponentielle est valable pour une tumeur (en absence de migration) ?

Oui pour les premiers instants de croissance tumorale

Les modèles fréquemment utilisés de croissance tumorale (condition initiale :  $E[N(0)] = i$ )

- 1)  $\frac{\partial}{\partial t} E[N(t)] = kE[N(t)] \longrightarrow E[N(t)] = i e^{kt}$  (exponentielle)
- 2)  $\frac{\partial}{\partial t} E[N(t)] = kE[N(t)] \left(1 - \frac{E[N(t)]}{N_{max}}\right) \longrightarrow E[N(t)] = \frac{1}{\frac{1}{i} + \frac{1-i}{N_{max}} e^{-kt}}$  (logistique)
- 3)  $\frac{\partial}{\partial t} E[N(t)] = kE[N(t)] \ln \left(\frac{N_{max}}{E[N(t)]}\right) \longrightarrow E[N(t)] = N_{max} \frac{i}{N_{max}} e^{-kt}$  (Gompertz)

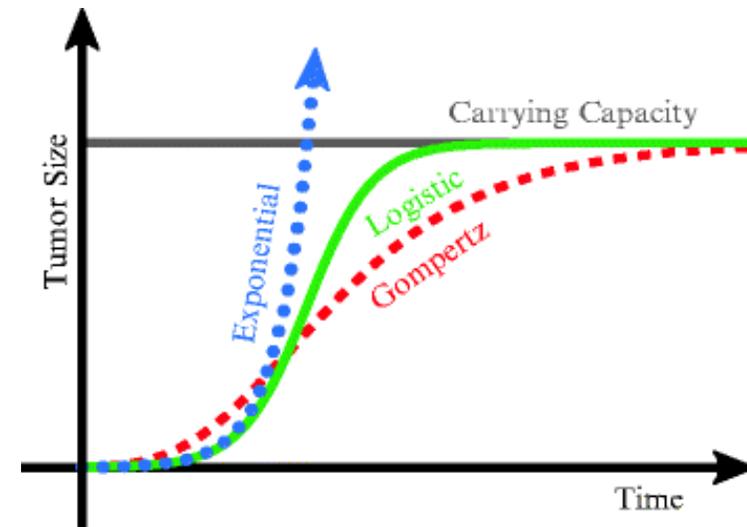
# Modèle pour étudier la formation des métastases (10)

---

$$E[N(t)] = i e^{kt} \quad (\text{exponentielle})$$

$$E[N(t)] = \frac{1}{1 + \frac{1-i}{i} e^{-kt}} \quad (\text{logistique})$$

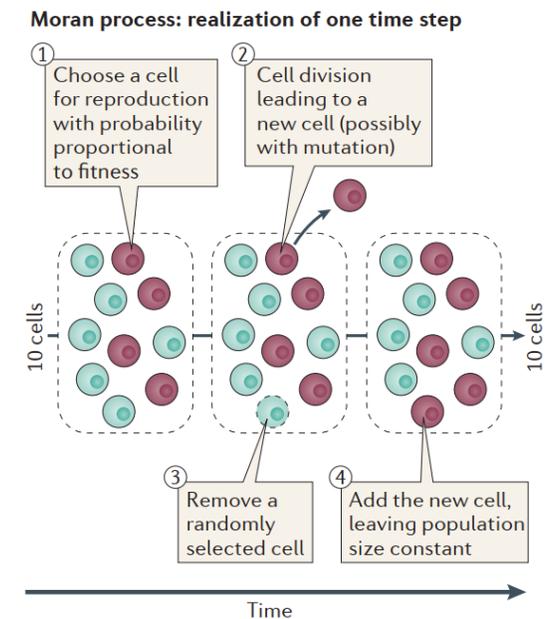
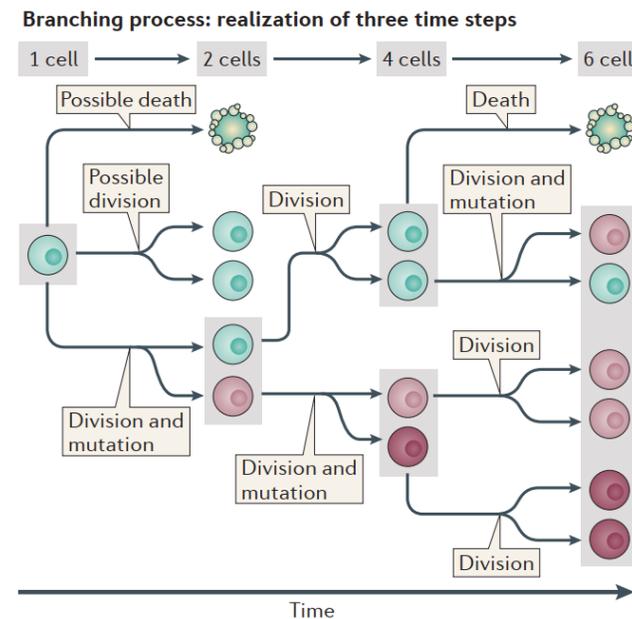
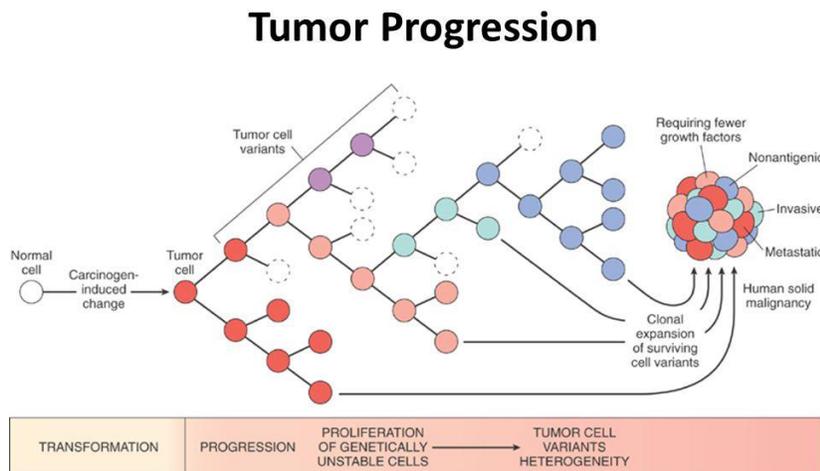
$$E[N(t)] = N_{max} \frac{i}{N_{max}} e^{-kt} \quad (\text{Gompertz})$$



# Les principaux sujets d'étude des mathématiques appliquées au cancer

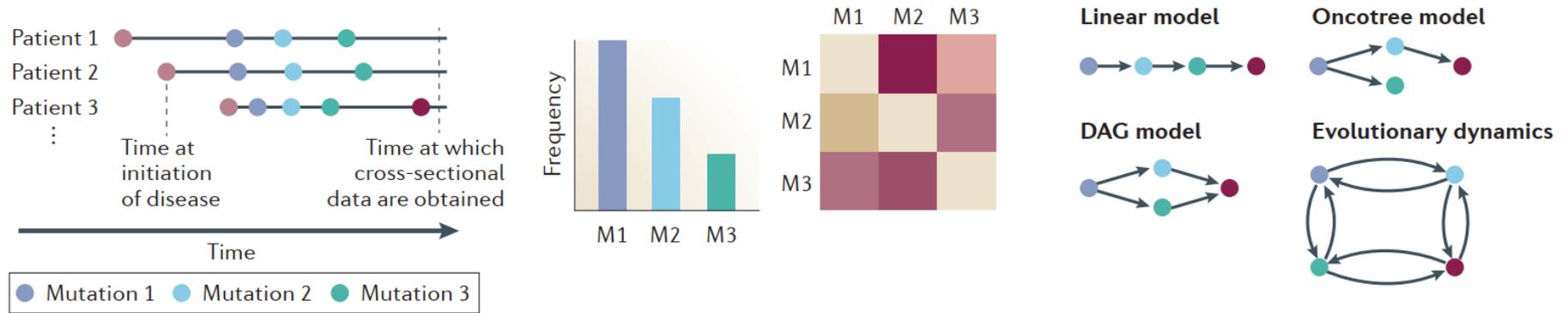
## Modèles stochastiques

- La dynamique d'acquisition des mutations (tumorigenèse) : permet d'expliquer l'âge d'incidence
- Le nombre de mutations importantes et passagères
- La dynamique d'apparition de métastases
- L'hétérogénéité intra-tumorale (Darwin vs dérive génique)

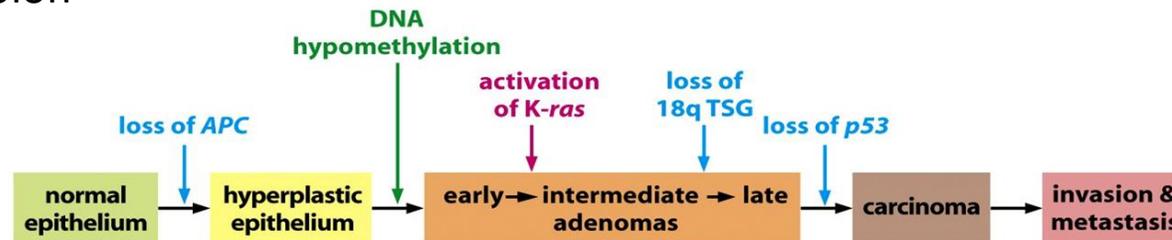


# Les principaux sujets d'étude des mathématiques appliquées au cancer

- Les mécanismes d'initiation et de progression de la tumeur



Ex: cancer du colon



# Les principaux sujets d'étude des mathématiques appliquées au cancer

- La dynamique spatiale (modèle de réaction-diffusion)

$$\frac{\partial N}{\partial t} = D_N \frac{\partial^2 N}{\partial x^2} - \frac{\partial}{\partial x} \left( N \frac{\partial}{\partial x} E \right)$$

$$\frac{\partial E}{\partial t} = -\phi M E$$

$$\frac{\partial M}{\partial t} = D_M \frac{\partial^2 M}{\partial x^2} + \lambda N - \mu M$$

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D_C \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + f E - n N - c C$$

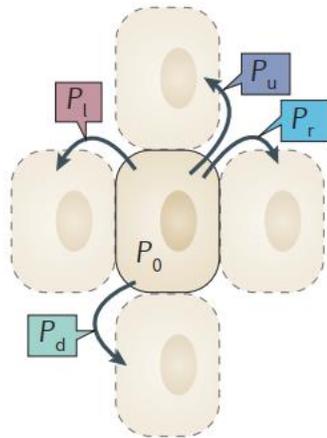
N = concentration en cellules cancéreuses

E = concentration en cellules de la matrice extracellulaire

M = concentration en enzymes de dégradation de la matrice

C = concentration en oxygène

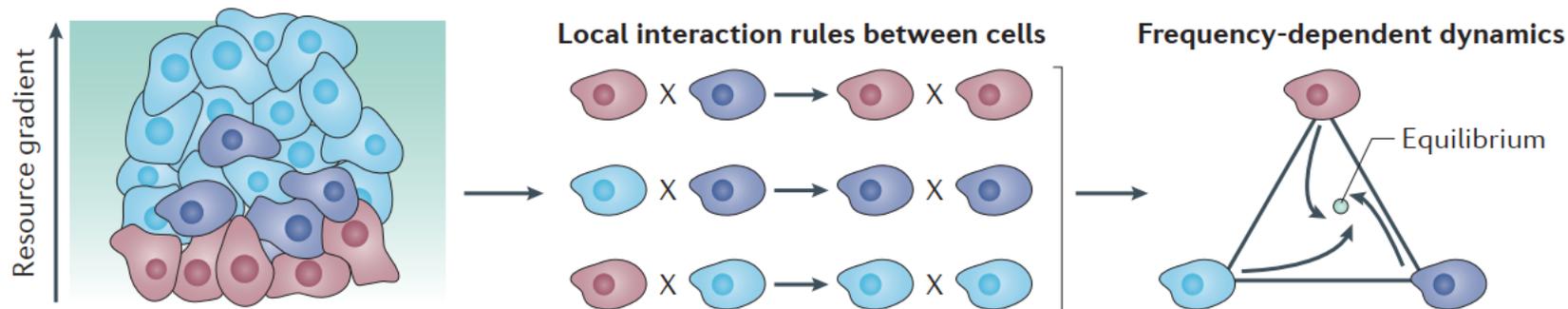
Autres symboles : constantes de diffusion ( $D_N, D_M, D_C$ ), constantes d'apport ( $\lambda, f$ ) et constantes de dégradation ( $\phi, \mu, n$  et  $c$ )



En fonction des différentes concentrations en N, E, M et C, des probabilités sont décrites reprenant le mouvement des cellules cancéreuses

# Les principaux sujets d'étude des mathématiques appliquées au cancer

- Modèle de théorie des jeux (evolutionary game theory) :  
Le jeu est formulé comme une table qui décrit les valeurs d'avantages (= pay-offs) pour chaque paire d'interaction entre phénotype de cellules (= stratégies)



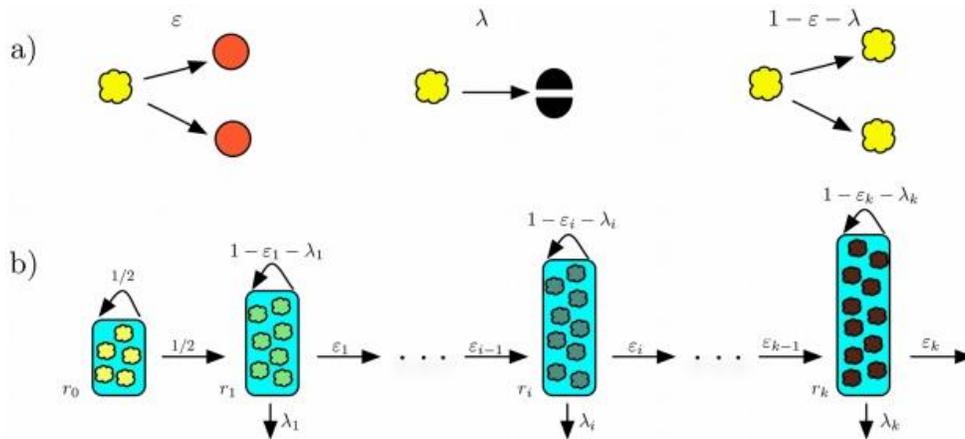
Par ex : à l'interface cellule rouge – cellule bleu clair, les cellules bleu clair domineront

Le « jeu » se joue jusqu'à l'obtention d'un équilibre reprenant la répartition des différents clones au sein de la tumeur

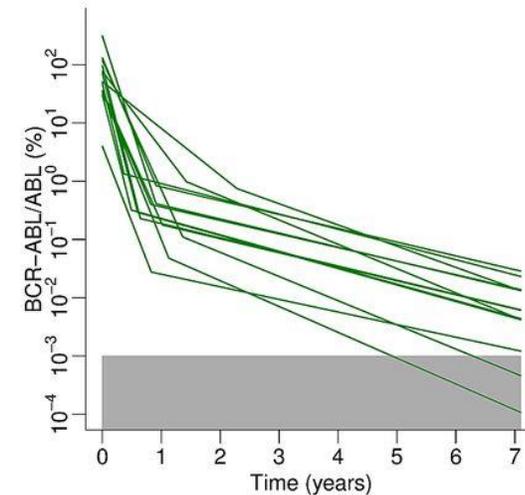
# Les principaux sujets d'étude des mathématiques appliquées au cancer

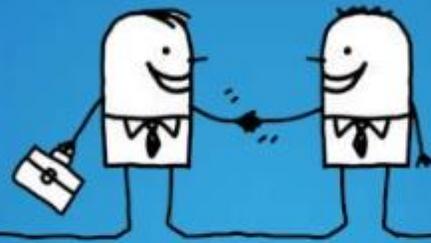
- La réponse au traitement
- Est-il possible d'arrêter le traitement pour certains patients ?
- Quelle stratégie de traitement est la meilleure ?
- La résistance au traitement

Modèle mathématique reprenant la  
différentiation des cellules sanguines



Réponse au traitement chez des patients  
atteints de leucémie myéloïde chronique





Merci de votre attention.