

# Modélisation de la croissance métastatique sous contrôle angiogénique : analyses mathématique et numérique

Sébastien BENZEKRY, Université de Provence

**Mots-clés** : dynamique de population structurées, comportement asymptotique, équation de transport

A l'heure actuelle, le cancer est devenu la première cause de mortalité en France. Les mécanismes d'action des thérapies disponibles, cytotoxiques (qui détruisent la cellule cancéreuse) ou cytostatiques (qui stabilisent la cellule cancéreuse) sont complexes et par conséquent la modélisation mathématique s'avère être un outil fondamental afin de produire des traitements efficaces. Dans ce sens, nous avons construit un modèle décrivant la dynamique tumorale modifiée par l'intervention d'un traitement médicamenteux, qui prend en compte l'angiogénèse (création d'une néo-vasculature au voisinage de la tumeur). Ainsi nous disposons d'un outil capable d'optimiser l'efficacité antitumorale des traitements.

Dans ce travail, nous proposons un modèle simple (peu de paramètres) décrivant la dynamique de la densité de métastases. Il fait suite au modèle développé dans [1, 2] et utilise celui de [3] pour décrire l'angiogénèse. On obtient une équation de transport en dimension 2, avec une condition aux limites non-locale (équation de renouvellement), et un champ de vitesse qui dégénère :

$$\begin{cases} \partial_t \rho + \operatorname{div}(G\rho) = 0 & \text{sur } ]0, \infty[ \times \Omega \\ -G \cdot \vec{\nu} \rho(t, \sigma) = N(\sigma) \int_{\Omega} \beta(x, \theta) \rho(t, x, \theta) dx d\theta + f(t, \sigma) & \text{sur } \Gamma \subset \partial\Omega \\ \rho(0, \cdot) = \rho^0(\cdot) & \text{sur } \Omega \end{cases} \quad (1)$$

Nous présentons l'analyse mathématique de cette équation [4], à savoir l'existence et l'unicité des solutions ainsi que leur régularité et le comportement asymptotique.

Dans un second temps, nous proposons une discrétisation du problème. En raison de la forme particulière des caractéristiques du champ  $G$ , un schéma upwind classique se révèle peu performant. Nous utilisons plutôt une méthode lagrangienne, qui consiste à discrétiser le problème en suivant les caractéristiques. La concentration de ces dernières autour d'une caractéristique principale nous conduit à étudier la limite des solutions de l'équation (1) lorsque la fonction  $N$  tend vers un dirac. Nous en déduisons une méthode numérique particulièrement efficace pour prédire l'état métastatique du patient en tenant compte des phénomènes angiogéniques. Ces résultats ainsi que le faible nombre de paramètres dans le modèle sont très encourageants pour aborder l'optimisation des protocoles temporels d'administration des traitements anti-angiogéniques.

## Références

- [1] BARBOLOSI, D. AND BENABDALLAH, A. AND HUBERT, F. AND VERGA, F., *Mathematical and numerical analysis for a model of growing metastatic tumors*, Math. Biosci., 218 pp.1-14, 2009.
- [2] IWATA, K. AND KAWASAKI, K. AND SHIGESADA N., *A dynamical model for the growth and size distribution of multiple metastatic tumors*, J. Theor. Biol., 203 pp.177-186, 2000.
- [3] HAHNFELDT, P. AND PANIGRAPHY, D. AND FOLKMAN, J. AND HLATKY, L., *Tumor development under angiogenic signaling : a dynamical theory of tumor growth, treatment, response and postvascular dormancy*, Cancer Research., 59 pp.4770-4775, 1999.
- [4] BENZEKRY, S., *Mathematical analysis of a two-dimensional population model of metastatic growth including angiogenesis.*, submitted.