

Prise en compte de l'hétérogénéité tumorale dans l'optimisation d'une chimiothérapie : contrôle optimal et équations de compétition-diffusion

Cécile Carrère, Aix-Marseille Université

Guillemette Chapuisat, Aix-Marseille Université

Assia Benabdallah, Aix-Marseille Université

Manon Carré, Aix-Marseille Université

Nous proposons un modèle mathématique de croissance tumorale pour des tumeurs hétérogènes basé sur des expériences réalisées *in vitro* par M. Carré. Dans un premier temps, nous étudions un modèle EDO prenant en compte la compétition entre cellules sensibles et résistantes à la chimiothérapie. Les expériences mettent en évidence la domination des cellules sensibles sur les cellules résistantes, ce qui permet de contrôler le système total par chimiothérapie des cellules sensibles seules.

L'étude du plan de phase du système nous amène à définir un schéma de traitement réduisant la taille de la tumeur, en évitant le développement de populations résistantes. La théorie du contrôle optimal, en utilisant le principe du maximum de Pontryagin, nous permet de caractériser des traitements optimaux pour différents coûts. Ces deux approches mettent en évidence l'intérêt de chimiothérapies à doses faibles, appelées métronomiques, pour retarder ou même éviter les phénomènes de résistance [1].

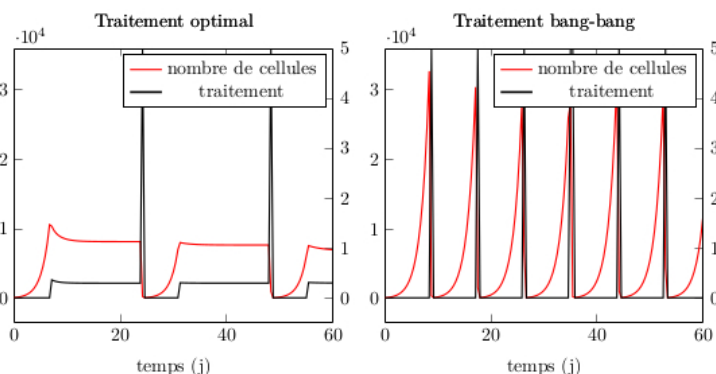


Figure 1: Deux optimisations de traitements pour un même coût pénalisant les fortes tumeurs intermédiaires, la première autorisant une dose faible de médicament, la seconde ne permettant que les doses maximale et nulle.

Dans un second temps, nous étudions comment la diffusion des cellules influe sur le comportement global du système. Ceci revient à étudier le spreading d'un système bistable de compétition-diffusion. Nous montrons que pour certains paramètres, la tumeur se développe sous forme de terrasses, où les cellules résistantes envahissent l'espace à une première vitesse, puis sont remplacées par les cellules sensibles à une vitesse moindre. La première vitesse d'invasion ne dépendant pas du traitement, la dose maximale de médicament à utiliser devra être choisie plus faible pour éviter le développement de cellules résistantes [2].

Ces études proposent des schémas de traitement *in vitro*, et donnent des pistes pour expliquer le comportement des tumeurs sous l'action de chimiothérapies métronomiques.

Références

- [1] CÉCILE CARRÈRE, *Optimization of an in vitro chemotherapy to avoid resistant tumours*, Journal of Theoretical Biology, 2017.
- [2] CÉCILE CARRÈRE, *Spreading speeds for a two-species competition-diffusion system*, preprint, 2017.